

Prebiyotik, Probiyotik ve Sinbiyotiklere Genel Bakış

An Overview to Prebiotics, Probiotics and Synbiotics

Binnur Okan Bakır¹

¹ Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZET

İşlevsel besinler olarak kabul edilen probiyotikler, prebiyotikler ve kombinasyonları (sinbiyotikler), insan sağlığı üzerinde ispatlanmış olumlu etkilerinden dolayı, her geçen gün daha fazla ilgi çekmektedir. Probiyotikler, konağın barsak florasındaki dengeyi sağlayarak, konağın sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır. Prebiyotikler ise, ince barsak enzimlerinde parçalanamayan doğal karbonhidratlardır ve Laktobasillus, Bifidobakteri gibi belirli probiyotik bakterilerin çoğalmasını uyarırlar. Sinbiyotikler ise, probiyotik ve prebiyotiklerin kombinasyonudur. Probiyotiklerin koruyucu ve/veya tedavi edici olarak viral, bakteriyel ve antibiyotiğe bağlı diyare, konstipasyon, laktöz intolerasyonunda, irritable barsak sendromu, enterokolit, Crohn Hastalığı gibi enfeksiyöz barsak hastalıklarında, gastrointestinal tümörlerde, besin alerjilerinde, osteoporozda ve genel immun sistem düzenleyicisi olarak kullanılabilmesi, prebiyotiklerin ise, probiyotik çoğalmasını uyarması dışında, kan kolesterol düzeyini düşürücü ve kalsiyum başta olmak üzere mineral emilimini artırıcı etkisi olduğu, fermentasyonu sonucunda oluşan organik asitler ve düşen pH sonucu antimikrobik etkisinin olduğu gösterilmektedir. Probiyotikler ve prebiyotikler kombine halde (sinbiyotikler) kullanıldığında sinerjik etki oluşturmada ve anormal intestinal floradan kaynaklanan hastalıklarda etkili bir tedavi sunmaktadır. Bu derleme yazıda, probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotiklerin temel tanımları ve işlevleri ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Probiyotik, prebiyotik, sinbiyotik, işlevsel besin

ABSTRACT

Probiotics, prebiotics or their combination (synbiotics) which are accepted as functional foods are attracting attention more and more as they have proved positive effects on human health. Probiotics are defined as live microorganisms which effects the host's health beneficially by balancing the gut flora of the host. Prebiotics are non digestible natural carbohydrates and stimulate the proliferation of specific probiotic bacteria as Lactobacilli and Bifidobacteria. Synbiotics are defined as the combination of probiotics and prebiotics. Probiotics are known as they are able to be used for prevention and/or therapeutic for viral, bacterial or antibiotic associated diarrhea, constipation, lactose intolerance, infectious intestinal diseases such as Irritable Bowel Syndrome, Enterocolitis, Crohn's Disease, gastrointestinal tumors, food allergies, osteoporosis and as immune modulators, and prebiotics have additional proven effects except promoting the proliferation of probiotics; like decreasing blood cholesterol levels, increasing mainly calcium and other mineral's absorption, antimicrobial effect as a result of their fermentation which produces organic acids and decreases pH. Probiotics and prebiotics have a synergistic effect and provide an effective therapy for the diseases reasoned by the abnormal intestinal flora if they are used as a combination (synbiotics). This review refers basic information about probiotics, prebiotics and synbiotics and their functions.

Keywords: Probiotics, prebiotics, synbiotics, functional foods

GİRİŞ

Probiyotikler, prebiyotikler veya kombine halde (sinbiyotikler) kullanımına ilgi son yıllarda artmaktadır. Yaşam şartlarının ve beslenme şeklinin değişmesi doğal flora değişikliklerini beraberinde getirmekte, bu durum artmış obezite, inflamatuvar hastalıklar ve spesifik kanser türlerinin prevalansı ile ilişkilendirilmektedir (1). Pro, pre ve sinbiyotiklerin, viral, bakteriyel ve antibiyotiğe bağlı diyarede, kronik inflamatuvar barsak hastalıklarında gösterilmiş olumlu etkileri, immün modülatör

etkileri, kolon kanser riskini azaltıcı, serum kolesterol düzeylerini düşürücü, laktöz sindirimine yardımcı, alerjik tepki azaltıcı, mineral emilimini arttıran etkileri gösterilmiştir (2) ve bu nedenlerle her geçen gün daha fazla ilgi çekmektedir.

Son yıllarda obeziteden korunma ve tedavisinde de olumlu etkileri olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (2,3). Bu derleme yazının amacı, probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotiklerin genel tanımlarını ve işlevlerini sunmak, kanıtlanmış olumlu etkilerini değerlendirmektir.

İletişim/Correspondence:

Öğr. Gör. Binnur Okan Bakır

Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ataşehir İstanbul, Türkiye

E-posta: binnur.bakir@yeditepe.edu.tr

Geliş tarihi/received: 27.07.2012

Kabul tarihi/accepted: 13.08.2012

Probiyotikler

Probiyotik 'yaşam için' anlamına gelen Yunanca kökenli bir kelimedir. Probiyotikler yeterli miktarda tüketildiğinde, konağın barsağındaki mikroorganizma dengesini iyileştirerek, konağın sağlığı üzerinde yararlı etkiler gösteren, canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır (4).

Bir mikroorganizmanın probiyotik olarak kabul edilmesi için çeşitli özelliklere sahip olması gerekir. Bunlar, güvenilir olma, insan ve hayvanlarda kullanıldığında herhangi bir yan etki oluşturmama, insan kaynaklı olma, barsak hücrelerine tutunabilme ve barsaklarda kolonize olabilme, stabil olma, ağız yoluyla alındığında etkili olabilme ve bunun için düşük pH, asit ve safra tuzları gibi olumsuz çevre koşullarına direnç göstererek barsakta metabolize olma, canlı olma, besinlere ilave edildiğinde canlılığını kaybetmeme ve aktivitesini koruyabilme, konak için patojen olmama, normal florayı bozmadan, patojen bakterileri inhibe etme, antimikrobiyal maddeler üretme, antibiyotiğe karşı dirençli olma, çok suşlu ürünlerin hazırlanmasına uygun olmasıdır Probiyotiklerin etki mekanizmaları için özellikle üç mekanizma önerilmektedir. Bunlar, antimikrobiyal bileşikler üreterek, besin elemanları için rekabet ederek, kolonizasyon bölgeleri için rekabet ederek patojen ve zararlı bakterilerin sayılarını azaltmak, sindirim sistemini teşvik eden enzimleri üreterek, amonyak, amin veya toksik enzimlerin üretimini azaltarak, barsak duvarının işlevlerini iyileştirerek mikrobiyal metabolizmayı değiştirmek, antikor düzeyi ve makrofaj aktivitesini artırarak bağışıklık sistemini iyileştirmektir. İnsan gastrointestinal sisteminde bulunan laktik asit ve bifidobakteri türleri Tablo 1'de verilmiştir (5).

Prebiyotikler

Prebiyotikler, ince barsak enzimlerince parçalanamayan doğal ve yapay karbonhidratlardır. Bunların başlıcaları, laktuloz, inülin, dirençli nişasta, rafinoz, fruktooligosakkaritler, soyaoligosakkaritleri, trans galaktooligosakkaritler, izomaltoligosakkaritler, manooligosakkaritler, galaktooligosakkaritlerdir (4,6,7).

Prebiyotikler, barsak sistemindeki bir veya sınırlı sayıda bakterinin gelişimini veya aktivitesini teşvik ederek, insan ve hayvan sağlığını olumlu yönde etkileyen besin bileşenleridir.

Tablo 1. İnsanların sindirim sisteminde bulunan laktik asit ve bifidobakteri türleri

Laktobasillus türleri	Bifidobakterium türleri
L. asidofilus	B. bifidus
L. johnsoni	B. longum
L. kasei	B. infantis
L. rhamnosus	B. adolescentis
L. gasserii	B. angulatum
L. rauteri	B. pseudocatenulatum
L. plantarum	
L. ruminis	
L. salivarius	
L. vaginalis	
L. curvatus	
L. delbrueckii	

Bir besin bileşeninin prebiyotik olarak adlandırılması için barsak sisteminin üst kısmında hidrolize ve absorbe olması, barsakta bulunan yararlı bakteriler tarafından kullanılabilmesi, sağlığı iyileştirici yönde barsak florasını değiştirebilmesi, insan ve hayvan sağlığını olumlu yönde etkilemesi gerekmektedir (5).

Prebiyotikler, intestinal mikroflorada karbon kaynağı olarak kullanıldıklarında, temel olarak laktik asit ve asetik asit, bütirik asit ve propiyonik asit gibi kısa zincirli yağ asitlerini üretir. Kısa zincirli yağ asitleri barsak pH'sını düşürerek, bu ortamda mineral ve özellikle de kalsiyum emiliminin artmasını sağlar. Fermentasyon sonucu açığa çıkan bileşikler barsak epitel hücreleri için de enerji kaynağı oluşturur (5).

Yapılan bir çalışmada, prebiyotiklerin, diyetle eklenmesiyle fekal bifidobakteri sayısında artış sağlandığı, patojenik bakterilerin ise önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir. Prebiyotik uygulamasının kolon içeriğinde laktobasillus ve bifidobakteriyi belirgin olarak arttırdığı, sülfid indirgeyen klostridyanın mikrobiyal popülasyonunu ise belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Yine, ksilooligosakkaritlerin, laktobasillusu arttırdığı ve bifidobakteriyi en yüksek düzeyde ürettiği gösterilmiştir (8).

Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 4 hafta boyunca günde 30 g izomalt (1-0 alfa D-glukopiranosil-D-mannitol ve 6-0-alfa-D-glukopiranoz-D-sorbitol poliollerin karışımı) tüketimi ile bifidobakteri oranında %65 artış görülmüştür (3). Bazı sebzelerin prebiyotik içeriği Tablo 2'de verilmiştir (5).

Sinbiyotikler

Sinbiyotikler, probiyotik ve prebiyotik kombinasyonunu içeren beslenme takviyeleridir ve insan beslenmesinde önemli yer tutar. Şu anda kullanılan sinbiyotiklerden bazıları, bifidobakteri ve fruktooligosakkaritler (FOS), laktobasillus GG ve inülin, bifidobakteri ve laktobasillus ve FOS veya inülin, bifidobakteri ve galaktooligosakkarit, laktobasillus ve laktilol kombinasyonlarını içermektedir (5,7). Sinbiyotiklerin, antimikrobiyal, antikarsinojenik, immünomodülatör, diyare engelleyici, antialerjik, hipolipidemik, hipoglisemik etkileri ispatlanmıştır. Ayrıca mineral emilimini arttıran aktivitelere sahiptirler ve anti-osteoporotik aktivite gösterirler (2,5,9).

Tablo 2. Bazı sebze, meyve ve tahılların inülin ve oligofruktoz içeriği (g/100g)

Besinler	Inülin	Oligofruktoz
Hindiba kökleri	41.6	22.9
Kuşkonmaz	2.5	2.5
Muz	0.5	0.5
Sarımsak	12.5	5.0
Yer elması	18.0	13.0
Soğan	4.3	4.3
Buğday	2.5	2.5
Pirinç	0.7	0.7

Prebiyotikler, Probiyotikler ve Sinbiyotiklerin Çeşitli Hastalıklarla İlişkisi

Yapılan klinik çalışmalar, spesifik probiyotik mikroorganizmaların, laktoz intoleransı gibi, barsakta diyareyi uyarıcı rahatsızlıkları hafiflettiği veya önlediği, barsak enfeksiyonları ile ürogenital enfeksiyonlara karşı profilaksi oluşturduğu, barsak içeriğinin mutajenesini inhibe ettiği, barsak tümörü insidansını azalttığını göstermektedir (10-14).

Inflamatuvar barsak hastalıklarında da, patojen bakteri kolonizasyonunu engelleyerek, inflamatuvar sitokin salınımını azaltarak, epitel hücre proliferasyonunu etkileyerek, apoptozisi inhibe ederek, enterositlere enerji sağlayarak, tedavide yararlı etkiye sahip olma potansiyeline sahiptir (4).

Bazı klinik araştırmalarda, sinbiyotiklerle, Crohn hastalığı ve ileokolitin, perianal fistül ve divertikülün tedavi edilebildiğini, bununla birlikte seçilmiş probiyotiklerin, ülseratif kolit ve geri dönüşümlü divertikülün tekrarlamasını önlediğini ortaya koymuştur (10-14).

Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve divertikül, genetik olarak eğilimli bireylerde non patojenik barsak bakterisinin bir türüne tamamen tepkisel immün cevaptan kaynaklanmaktadır. Klinik ve deneysel çalışmalar bu hastalıklarda, tepkisel ve koruyucu bakteri türlerinin dengesinin değiştiğini ortaya koymaktadır. Antibiyotikler, doku saldırısını belirgin olarak azaltmakta, tepkisel bakterileri elimine etmekte, aktivite dağılımlarına dayanarak luminal ve mukozal bakteri düzeylerini genel olarak azaltabilmektedir. Alternatif olarak antibiyotik yerine, yararlı bakterilerin (probiyotikler) kullanılması, diyetel oligosakkaritlerin (prebiyotikler) veya kombine probiyotik ve prebiyotik (sinbiyotik) uygulanmasının yararlı Laktobasillus ve Bifidobakteri türlerinin üstünlüğünü yeniden kazandırabileceği düşünülmektedir (11).

Yapılan bir çalışmada, az ve orta dereceli aktif ülseratif koliti olan, on iki hasta, bazal anti-inflamatuvar tedavileri devam ederken, 4 hafta boyunca oral olarak günlük 4.5 g bifidojenik düzenleyici almış, tedaviye cevap klinik ve endoskopik olarak değerlendirilmiştir. Hastalarda, bifidojenik takviyeden sonra fekal bütirat düzeylerinde artış saptanmıştır. Sonuçta, oral bifidojenik takviyenin, ülseratif kolit tedavisinde, bir toksik olmayan yol olabileceğine karar verilmiştir (15).

Enterokoliti olan hastaların feçesinde bakteri florasının anormal olduğu tespit edilmiştir (12). Bu nedenle, enterekoliti olan, yetersiz beslenmiş hastaların etkin tedavisi için bu anormal bakteri florasının düzeltilmesi gerekmektedir. Buna dayanarak, enterekoliti olan rezeksiyon sonrası kısa barsak sendromlu olan yedi hastaya bir yıldan fazla sinbiyotik beslenme desteği uygulanmış, probiyotik olarak Bifidobacterium breve ve Lactobacillus casei, prebiyotik olarak galaktooligosakkarit kullanılmıştır. Sinbiyotik tedavisi uygulamasından sonra hastaların feçesleri incelendiğinde tüm hastalarda probiyotikler yüksek düzeyde, buna karşın patojenik organizmalar düşük düzeyde bulunmuştur. Sinbiyotik tedavi sonrası tüm hastalar oral beslenmeyi tolere eder hale gelmiş, hastaneden taburcu edilmiştir. Vücut ağırlıkları normal hale gelmiştir. Serum protein değişimi, prealbumin düzeyleri tedavi öncesi ve sonrası incelenmiş ve tedavi sonrası tatmin edici düzeyde ilerleme göstermiştir (12).

Sinbiyotik tedavi, probiyotik ve prebiyotiklerin kombinasyonu olduğu için sinerjik etki oluşturarak, anormal intestinal floradan kaynaklanan hastalıklarda etkili bir tedavi sunmaktadır (12).

Bilindiği gibi, enfeksiyon ve inflamasyon organ transplantasyonunda en yaygın tehdittir. Enfeksiyon riski, hastalar transplantasyon için bekleme sırasındayken veya erken post-operatif dönemde yüksektir ve transplantasyondan yıllar sonra bile tekrarlayabilmektedir. Barsak en önemli bağışıklık sistemi organıdır, çünkü immün hücrelerin büyük çoğunluğu barsakta bulunmaktadır. Transplantasyon hastalarında, yetersiz barsak immün işlevleri ve sitokinler gibi inflamasyon sonrası araçların fazlaca salınımı, potansiyel patojen mikroorganizmaların translokasyonu ile birlikte görülmektedir. Probiyotikler ve prebiyotikler, genellikle kombine halde sinbiyotikler olarak verildiğinde, bu hastalarda inflamasyon ve enfeksiyonu azaltmada kanıtlanmış etkilere sahiptir. Bu hastalara sinbiyotiklerin uygulanması, potansiyel patolojik mikroorganizma florasını azaltıcı, potansiyel toksinleri ve mutajenleri etkisizleştirici, çeşitli antioksidan ve besin öğelerini fermentasyonla temin edici olarak belgelenmiştir (16). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, operasyon öncesi devamlı sinbiyotik suplementasyonu ile inflamasyonun, kronik karaciğer hastası olanlarda etkili olarak azaltılabileceği, transplantasyonla ilgili olan inflamasyon ve enfeksiyonun neredeyse ortadan kaldırabileceğini öne sürmektedir (16-18).

Pre-, pro- ve sinbiyotiklerin, yetişkin yoğun bakım ünitesindeki enteral beslenen hastalar üzerindeki etkileri de araştırılmış, bir grup hasta sadece enteral beslenirken, diğer gruba enteral beslenme ile beraber verilmiştir. Nazokomial enfeksiyon, yoğun bakımda kalış süresi, hastane mortalitesi ve spesifik pnömoni üzerine etkisi incelenmiş, 999 hasta üzerinde yapılan çalışmada, anlamlı yarar bulunamamıştır (19).

Farmasötik tıp, tipik olarak, antibiyotikler gibi tedavilerle saldıranları azaltmaya odaklanmış, bireyin hastalığa direncini arttırma çabasına çok az ilgi göstermiştir. Taze meyve, sebze ve laktik asit bakterisinden zengin ürünler, bitki posası ve doğal antioksidanları fazlaca içeren beslenme yerine, yağdan ve rafine şekerden zengin, ancak çok az posa, antioksidan ve laktik asit bakterileri içeren,

endüstriyel üretilmiş beslenmeye paralel olarak morbiditede artış ortaya çıkmıştır (20).

Epidemiyolojik çalışmalar, batı dünyasında kolon kanserinin yüksek insidansa sahip olduğunu göstermektedir ve bu da batı kültürünün tipik olarak yüksek yağlı, düşük posalı beslenmesine bağlanmaktadır (1).

Bununla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri ve Birleşik Krallık gibi gelişmiş ve batılılaşmış toplumlardaki yaşam tarzının ve artmış sanitasyon ortamının da riski arttırdığı, hijyenik olmayan koşullarda immün sistem gelişiminin ve cevabının, ileri dönem maruziyette, daha iyi olabileceği belirtilmektedir (4). Gelişmekte olan ülkelerde de probiyotik uygulaması değerlendirilmiştir. Hindistan gibi ülkelerde antibiyotiğin aşırı uygulanması ile malnütrisyonlu çocuklarda görülen diyare, en önemli sağlık sorunu haline gelmiştir. Vakalarda probiyotik kullanımı ile diyare tedavisi daha etkin hale gelmiş, *Lactobacillus casei* kullanımı diyareyi %40 oranında azaltmıştır (10).

Kanser gelişiminin önlenmesinde, diyetin probiyotik içeriği düzenleyici bir etmen olarak gösterilmektedir. Sinbiyotiklerin anti-karsinojenik aktivitedeki potansiyel etkileri de, anti-genotoksisite, kolonik enzim aktivitesinin baskılanması, potansiyel zararlı bakterilerin büyümesinin kontrolü, kolonositlerle işbirliği, immün sistemin düzenlenmesi, fizyolojik aktif metabolit üretimi olarak düşünülmektedir (1).

Sinbiyotiklerin antiosteoporotik etkileri de araştırılmaktadır. Adolesanlarda kısa dönemli çalışmalar inülin türü fruktanlar (prebiyotikler) tarafından kalsiyum emiliminde artışı genel olarak göstermiştir (9).

Obezitenin hem kanser, hem de artmış mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Kanıtlar, barsak florasının, besin ögesi kullanımı ve enerji dengesini etkilediğini düşündürmektedir (3). On iki obez birey ve beş sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan bir çalışmada, barsak floralarının anlamlı ölçüde farklı olduğu, obez bireylerin daha fazla patojen bakteriye, %90 daha az probiyotik bakteriye sahip olduğu görülmüştür. Obez bireylere, bir yıl süre ile düşük yağ ve düşük karbonhidratlı diyet uygulanmış, ağırlıklarının %25'ini kaybetmeleri

sağlanmışır. Sonuçta, patojen sayılarının azalır, probiyotik sayılarının arttığı, ancak fit bireylerin başlangıçtaki düzeylerine ulaşamadıkları gözlenmiştir. Bundan yola çıkılarak, fareler üzerinde yapılan araştırmada da, flora değişimi sağlanmış, azalmış probiyotik, artmış patojen bakteri düzeyi, bununla birlikte besin tüketiminin değişmemesi sağlanmış, 2 hafta içerisinde, farelerin yağ yüzdelerinin %60 oranında arttığı saptanmıştır. Obezite tedavisinde ve obeziteden korunmada, barsak florasının etkisi üzerine, kanser ve flora ilişkisi üzerine daha fazla araştırmaya gereksinme vardır (3).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Probiyotikler, prebiyotikler ve sinbiyotikler, vücut işlevlerini belirli bir hedefe yönelik olarak etkileyen işlevsel besinler olarak belirlenmiştir. Probiyotik besin, içerisinde raf ömrü sonuna kadar yeterli miktarda canlı mikroorganizma (106 cfu/gram) içeren besin olarak adlandırılmıştır (5). Probiyotiklerin sağlığa etkilerinden yararlanmak için hergün 108 cfu/gün, prebiyotiklerin ise 5-8 g/gün tüketilmesi önerilmektedir (18). Probiyotikler, süt (*Lactobasillus brevis*), yoğurt (*Lactobasillus bulgaricus*), kefir (*Lactobasillus brevis*), peynir (*Lactobasillus brevis*, *Lactobasillus bulgaricus*, *Streptococcus lactis*), turşu (*Lactobasillus brevis*) gibi besinlerden, prebiyotikler hindiba kökü, kuşkonmaz, muz, sarmısak, yer elması, soğan, buğday, pirinç gibi birçok besinden sağlanabilirken, probiyotiklerin ve prebiyotiklerin ayrı ayrı ve kombine hallerinin ticari formları da geliştirilmiştir.

Yeterli ve dengeli beslenme ile probiyotik ve prebiyotiklerin yeterli alımı sağlanabilmektedir, ancak artmış gereksinim durumlarında ve spesifik hastalıklarda kullanılması için hastalığa özgü tür ve miktar kesinliği sağlanmalıdır. Kesinlikle kabul edilmelidir ki, daha fazla çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmalara gereksinim vardır ve hastalığa özgü probiyotik, prebiyotik ve kombinasyonlar belirlenmelidir.

Çıkar çatışması/Conflict of interest: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Commane D, Hughes R, Shortt C, Rowland I. The potential mechanisms involved in the anti-carcinogenic action of probiotics. *Mutation Res* 2005;591:276-289.
2. Saad N, Delattre C, Urdaci M, Schmitter JM, Bressollier P. An overview of the last advances in probiotic and prebiotic field. *Food Sci Technol* 2012;Vol:1-16.
3. Davis CD, Milner JA. Gastrointestinal microflora, food components and colon cancer prevention. *J Nutr Biochem* 2009;20:743-752.
4. Geier MS, Butler RN, Howarth GS. Inflammatory bowel disease: Current insights into pathogenesis and new therapeutic options; probiotics, prebiotics and synbiotics. *Int J Food Microbiol* 2007;115:1-11.
5. Özden A: Sağlıklı Yaşam İçin Yararlı Dost Bakteriler, Fersa Matbaacılık Ltd. Şti, Ankara, Türkiye, 2010; 221.
6. Thea SM, Glenn RG. Prebiotics. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:287-298.
7. Rastall RA, Maitin V. Prebiotics and synbiotics: towards the next generation: *Curr Opin Biotechnol* 2002;13:490-496.
8. Santos A, San Mauro M, Diaz DM. Probiotics and their long term influence on the microbial populations of the mouse bowel. *Food Microbiol* 2005;23:498-503.
9. Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, Liang L, Gunn SK, Darlington G, et al. A combination of prebiotic short- and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005;82:471-476.
10. Rastall RA, Gibson GR, Gill HS, Guarner F, Klaenhammer TR, Pot B, et al. Modulation of the microbial ecology of the human colon by probiotics, prebiotics and synbiotics to enhance human health: An overview of enabling science and potential applications. *FEMS Microbiol Ecol* 2005;52:145-152.
11. Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology* 2004;126:1620-1633.
12. Kanamori Y, Sugiyama M, Hashizume K, Yuki N, Morotomi M, Tanaka R. Experience of long-term synbiotic therapy in seven short bowel patients with refractory enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2004;39:1686-1692.
13. Kaur IP, Chopra K, Saini A. Probiotics: potential pharmaceutical applications. *Eur J Pharm Sci* 2002;15:1-9.
14. Grimoud J, Durand H, Souza S, Monsan P, Quarne F, Theodorou V, et al. In vitro screening of probiotics and synbiotics according to anti-inflammatory and anti-proliferative effects. *Int J Food Microbiol* 2010;144:42-50.
15. Asuka S, Keiichi M, Hironori K, Nobuo T, Junya M, Kosuke T, et al. Bifidogenic growth stimulator for the treatment of active ulcerative colitis: a pilot study. *Nutrition* 2006;22:76-81.
16. Bengmark S. Synbiotic control of inflammation and infection in transplantation. *Transplant Rev* 2004;18:38-53.
17. Bengmark S. Synbiotics to strengthen gut barrier function and reduce morbidity in critically ill patients. *Clin Nutr* 2004;23:441-445.
18. Bengmark S. Use of some pre-, pro- and synbiotics in critically ill patients: *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:883-848.
19. Watkinson PJ, Barber VS, Dark P, Young JD. The use of pre-pro-and synbiotics in adult intensive care unit patients: Systematic review. *Clin Nutr* 2007;26:182-192.
20. Bengmark S, Martindale R. Prebiotics and synbiotics in clinical medicine. *Nutr Clin Pract* 2005;20(2):244-261.