

PROBIOTIKUMOK ALKALMAZÁSA A HÁZIORVOSI GYAKORLATBAN

Nagy Anikó,
Takáts Alajos Tamás dr.,
Papp Gábor dr.,
Csiki Emese dr.
Novák János dr.,
Kraszits István dr.
Csiki Zoltán dr.

Debreceni Egyetem OEC,
Belgyógyászati Intézet,
Klinikai Immunológia Tanszék,
Debrecen



A cikk online változata
megtalálható a
www.olo.hu weboldalon.

Bizonyos ételek fogyasztásának jótékony következményeit az emberiség már évezredekkel ezelőtt felismerte. Az ókori időkben fennmaradt források szerint Kr. e. 76-ban a polihisztor *Plinius* gyomor- és bélbetegségek gyógyítására erjesztett tejtermékek fogyasztását javasolta (1). Az előnyös hatású baktériumtörzsek modern medicinában való alkalmazásának koncepcióját először az 1908-ban orvosi Nobel-díjjal kitüntetett *Ilja Meconsnyikov* vetette fel, aki elsőként igazolta tudományos módszerekkel a *Lactobacillust* tartalmazó fermentált tejtermékek fogyasztásának szerepét a bolgár hegyi pásztorok átlagostól jóval hosszabb élettartamában (2). Eredményeit azonban nem fogadta egyöntetű elismerés, és munkásságának e szelete egy időre a feledés homályába merült, mígnem az 1940-es, 50-es években a tudomány ismét fel nem fedezte magának a bélflóra szerepének fontosságát.

A BÉLRENDSZER INTEGRITÁSA

Bélrendszerünk és ezáltal szervezetünk egészségét és integritását számtalan faktor veszélyezteti, úgymint idegen anyagok, kórokozók

A bélflóra egy dinamikusan változó komplex mikrobaközösség, amely fontos szerepet játszik az anyagcserében, a bélfal barrierfunkciójának fenntartásában, a kórokozók elleni védekezésben és a gazdaszervezet immunrendszerének adekvát működésében. Mindezek alapján egyes szerzők testünk „idegen” szerveként tekintenek rá. Változások a bélflórában különféle kórállapotokhoz, hasmenéshez, fertőzésekhez, szöveti gyulladásokhoz vezethet. A normális flóra visszaállítása probiotikumok által hozzájárul a szervezet egészségének helyreállításához, illetve fenntartásához. Előnyük, hogy biztonságosak, könnyen felhasználhatóak és a hatásmechanizmusuk jobb megértése által egyre inkább körvonalazódni látszik alkalmazásuk köre. A jelen közleményben áttekintjük a probiotikumok szervezetre gyakorolt előnyös hatásait és lehetséges felhasználásukat bizonyos betegségekben.

mikroorganizmusok vagy például maga a stressz is. A potenciálisan kórokozó mikrobák számára optimális környezetet biztosít az emésztőrendszerünk bőséges tápanyag-ellátottsága, a megfelelő pH, hőmérséklet és a mintegy 400 m²-nyi „támadható” felület. Ezzel szemben az egészséges szervezet összetett védelmi rendszere segítségével eredményesen veszi fel a harcot az ártó hatásokkal szemben. A nyálkahártya hámsejtjei, a közöttük lévő sejtkapcsoló struktúrák, a nyákréteg, illetve a hámsejtek által termelt defenzinek és egyéb antimikrobiális peptidek (AMP) fizikai és kémiai barrierként védenek a mikrobák inváziójával szemben (3). A bélrendszerünk védelme, illetve emésztő működése korántsem lenne teljes az azt fiziológiásan kolonizáló mikrobák nélkül.

A BÉLFLÓRA, MINT „IDEGEN” SZERVÜNK

A bélflóra ideális körülmények között a szervezettel összhangban, egymás funkcióját kiegészítve létezik, testünk mintegy külön „szervét” alkotva. A tápcsatornát kolonizáló

mikrobióta összetétele alapjaiban függ az életkortól, a táplálkozástól és a környezettől. Egy felnőtt ember emésztőcsatornája közel 7-9 méter hosszú, átlagosan 10^{13} - 10^{14} mikroorganizmus népesíti be, amelyek így az egész emberi test összes sejtjének közel 95%-át alkotják, továbbá százszor több gént tartalmaznak, mint a humán genom (4). A felnőtt bélflórában a *Bacteroides*, *Bifidobacteria*, *Eubacteria* és *Peptostreptococcus* genusok dominálnak. A szubdomináns flórát a kisebb számban jelen lévő organizmusok: a *Streptococcus* és *Lactobacillus* genus, illetve az *Enterococcus*, *Clostridium* és *Bacillus* genus képezi. A bélflóra átmenetileg számos egyéb más mikrobát is magába foglalhat olyanokat, melyek a bevitelt követően sértetlenül haladnak át a bélrendszeren, de a tápcsatornát kolonizálni hosszabb távon képtelenek.

Az egészséges bélflóra aktívan kiegészíti immunrendszerünk védelmi működését, közvetlenül, vagy speciális fehérjék termelése által gátolja a patogén baktériumok megtelepedését, hozzájárul a bélnyálkahártya integritásának fenntartásához és az immunrendszer kiegyensúlyozott működéséhez (5). Mindezen túl a bélbaktériumok metabolikus aktivitása a bizonyíték arra, hogy a bélflóra szervezetünk elengedhetetlen alkotóeleme (6). A testünkkel szimbiózisban élő mikrobák napi energiaszükségletünk közel 10-12%-át biztosítják, többek között olyan metabolitok termelésével (arginin, glutamin), amelyeket a bélhámsejtek fő energiaforrásként hasznosítanak. Szerepük van az emészthetetlen poliszacharidok, illetve bizonyos toxinok és karcinogének lebontásában, a szerves anyagok felszívódásában (kalcium, magnézium, vas), továbbá számos, a szervezet számára létszükséges vitamin (thiamin, folsav, pyridoxin, K-vitamin) szintetizálásában (4).

PRE-, PRO- ÉS SZINBIOTIKUMOK

A bélflóra összetételének előnyös, illetve káros irányba történő változása jelentősen befolyásolja emésztőrendszerünk működését. A fertőzött, rossz minőségű ételek, a túlzott cukor- és alkoholtartalmú italok fogyasztása, a gyakori antibiotikum-terápia vagy a nem ivóvíz tisztaságú, vegyszerekkel szennyezett víz a bélflóra egyensúlyának felbomlásához – diszbiózishoz vezethet, amelynek helyreállítása kulcsfontosságú a szervezet egészségének megőrzésében.

A probiotikum kifejezést Werner Kollath német bakteriológus és táplálkozástudós vezette be 1953-ban a latin „pro” és a görög „biotikosz” (az életért) szavak alapján, tartalmát az antibiotikum kifejezéssel szembe állítva. Az Egyesült Nemzetek táplálkozási (FAO) és egészségügyi (WHO) szervezetének meghatározása szerint a probiotikumok olyan élő mikroorganizmusok, amelyek megfelelő adagban alkalmazva a gazdaszervezet számára kedvező egészségügyi hatást fejtenek ki (7). A probiotikus baktériumok többek között előnyös irányba változtatják meg a bélflóra összetételét, segítik a bélhám barrierfunkcióját, továbbá hatással vannak a gazdaszervezet immunrendszerére is. Hasonlóan hasznos a szervezet számára az ún. prebiotikumok bevitel is, amelyek definíciójuk szerint olyan „nem emészthető élelmiszer-összetevők, amelyek egy vagy több egészségre jótékony hatást gyakorló bélben levő baktérium növekedését és/vagy metabolizmusát szelektíven stimulálva jótékony hatást gyakorolnak a gazdaszervezetre” (8). Ennek a kritériumnak az emészthetetlen, vízben oldódó oligoszacharidok, főleg a frukto-oligoszacharidok, galakto-oligoszacharidok és a laktulóz felelnek meg. Számos élelmiszer- és táplálék-kiegészítő egyszerre tartalmaz pro- és prebiotikumot, ilyenek például az olyan probiotikus tejtermékek, amelyek a tejből készülve már eleve tartalmaznak prebiotikumot, például galakto-oligoszacharidokat, illetve esetenként inulinnal is dúsítottak. A pro- és prebiotikumok kombinációja (szimbiotikum) egymás hatásait felerősítve még értékesebb táplálékot jelentenek a szervezet számára.

A PROBIOTIKUMOK MIKROBIOLÓGIAI TULAJDONSÁGAI

A probiotikumok számos területen fejtik ki jótékony hatásukat: segítenek visszaállítani a normál bélflórát fertőzés, antibiotikum-kúra vagy sugárterápia után, csökkentik a beltartalom pH-értékét, hozzájárulnak a szervezet számára emészthetetlen tápanyagok, toxikus anyagok és bizonyos karcinogének lebontásához, vitaminokat szintetizálnak, javítják a kalcium felszívódását, továbbá szerepük lehet a vér koleszterinszintjének csökkentésében is. A legfontosabb probiotikumok közé a baktériumok tartoznak, azokon belül is a *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* és *Streptococcus* törzsek. Probiotikumként használnak továbbá egy élesztőgombát a *Saccharomyces boulardii*-t is,

amelynek egyik legfőbb előnye, hogy minden antibiotikummal szemben rezisztens (9). Az immunrendszert támogató és a patogén mikrobaóktól védő hatásmechanizmusuk részletei élénk vizsgálatok alatt állnak, habár teljesen a mai napig sem tisztázottak.

A bélal barrierfunkciójának erősítésével egyes baktériumtörzsek hozzájárulhatnak a szervezet integritásának fenntartásához. Például egyes *Lactobacillus*ok a zonula adherens sejtkapcsoló struktúrákat alkotó fehérjék (E-cadherin és béta-catenin) génjeinek expresszióját képesek szabályozni (10), míg az *Escherchia coli* Nissle 1917 a zonula occludens (tight junctions) fehérjeinek expressziójának fokozása által erősíti a bélhám stabilitását (11). Egyes *Lactobacillus* törzsek (pl. *L. acidophilus*) a bélnyálka-termelődés fokozása által hatnak (12, 13), míg a *Lactobacillus rhamnosus* esetén a bélhámsejtek apoptózisának mérséklődését írták le (14). A probiotikumok egyéb hatásmechanizmussal, pl. a hámsejtek defenzinek termelődésének serkentésével is fokozhatják a bélhám barrierfunkcióját (15). A probiotikumok számos módon csökkenthetik a patogén mikroorganizmusok szaporodását és szövetkárosító hatását. A nyálkahártyához tapadva elfoglalják a patogén mikrobák elől az epitelsejteken lévő receptorokat, továbbá többféle antimikrobiális hatású anyagot szintetizálhatnak, mint például hidrogénperoxidot, bakteriocint vagy bakteriolizint (16, 17). Megfigyelték továbbá hogy a *Bifidobaktériumok*, *Lactobacillusok* és a *Streptococcus thermophilus* által termelt tejsav csökkenti a kolónia pH-értékét, ezáltal gátolva az egyéb anaerob baktériumok növekedését (18). Légzőszervi fertőzőes gyermekeknél a *Bacillus clausii* fogyasztásának hatására például gyorsabb gyógyulást tapasztaltak, mint a kontrollcsoportban (34).

Mindezen hatásaikon túl a probiotikumok fontos szerepet játszanak a bélnyálkahártya immunfolyamatainak megfelelő működésében is. Kölcsönhatásba lépnek a hámsejtekkel, dendritikus sejtekkel, monocitákkal/makrofágokkal és a limfocitákkal. A természetes veleszületett immunrendszer sejtjeit toll-like receptorokon és NOD-like receptorokon keresztül aktiválják (19) és fokozzák a fagociták és a természetes öölsejtek számát és aktivitását (20, 21). Egyes vizsgálatok tanúsága szerint a probiotikumok csökkentik a pro-inflammatorikus citokinek (IL-8, TNF-alfa, IFN-gamma) termelődését, ellenben az anti-inflammatorikus citokinek (IL-10, TGF-béta)

szintézisét serkentik (22, 23). Sokrétű tulajdonságaiknak köszönhetően segítséget nyújthatnak allergiák kezelésében is, a *Bacillus clausii* például csökkentheti az allergiás rhinitis tüneteit (35).

PROBIOTIKUS KEZELÉS GASZTROENTEROLÓGIAI KÓRKÉPEKBE

Számos törzs (pl. *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *B. longus*, *S. boulardi*) jótékony hatásáról számoltak be a széles spektrumú antibiotikumok alkalmazása miatt kialakuló dysbacteriosis, illetve az esetenként kialakuló *Clostridium difficile* fertőzések következtében fellépő bélnyálkahártya-károsodás és következményes hasmenés megelőzésében és kezelésében (24, 25). A fogyasztás módja befolyásolhatja a probiotikumok hatásmechanizmusát, savanyított tejtermékekkel (pl. joghurt) történő bevitel fokozhatja az egyes jótékony mikroorganizmusok hatástartamát, hatékonyságát. Klinikai vizsgálatok igazolták a probiotikumok hatékonyságát a fejlődő országokba, trópusi területekre utazók hasmenésének megelőzésében. Az esetek 85%-ában igazolható az infekciós eredet (leggyakrabban enterotoxikus *E. coli*), kisebb részben a szervezet számára szokatlan élelmiszer összetevők képezik a kiváltó okot. A *S. thermophilus*, *L. bulgaricus*, *L. acidophilus* és *B. bifidum* preventív hatását klinikai vizsgálatok igazolták (26).

Az irritábilis bélszindrómában (IBS) a normálflóra összetételének változása, a *Lactobacillusok* és *Bifidobacteriumok* arányának csökkenése kedvezőtlen irányba változtatja az epithel integritását, a bélnyálkahártya immunvédekezését, a fermentációs folyamatokat és a motilitást (27), amely szélgyörcsökhöz, illetve hasmenéshez vagy székrekedéshez vezethet. Egyes *Lactobacillus* és *Bifidobacterium* törzsek szignifikánsan csökkentik a puffadást, a hasi fájdalmat és javítják a székletkonzisztenciát IBS-ben (28).

A *Helicobacter pylori* eradikációja során gyakran megjelenő mellékhatásokat, mint a hányinger, hasmenés vagy a hasi fájdalom a *Bacillus clausii* nagymértékben képes csökkenteni (36).

Beszámoltak a probiotikumok jótékony hatásáról gyulladásos bélbetegségekben is. Colitis ulcerosában a normális bélflóra megbomlik, a patogén baktériumok száma emelkedik (pl.

Clostridiumok), csökken a mucosa integritása és nő a permeabilitása. Kutatások igazolták, hogy számos probiotikus baktérium (*B. bifidum*, *B. longum*, *L. casei*) serkenti az anti-inflammatorikus citokinek (IL-10, IL-4, TGF- β) termelődését, továbbá az IgA-termelést is fokozza, ezáltal erősíti a mucosális barriert colitis ulcerosában (29). Vizsgálatok szerint *Bifidobaktériumokat* tartalmazó savanyított tejtermékek rendszeres fogyasztása szignifikánsan csökkenti a betegség aktivitását és nagymértékben javítja a bélnyálkahártya szövettani képét (30). Crohn-betegségben idáig nem sikerült megfigyelni a probiotikumok kedvező hatásait a betegség lefolyására (31).

GYAKORLATI MEGFONTOLÁSOK

Ahhoz, hogy jótékony hatásait megfelelő mértékben kifejthessék a szervezetben, a probiotikumoknak számos biztonsági és technológiai kritériumnak kell megfelelniük. Nem lehetnek patogének a gazdaszervezet számára, genetikailag stabilaknak kell lenniük, továbbá nem adhatnak át antibiotikum-rezisztencia géneket más mikrobák számára. Mindezek mellett meg kell őrizniük életképességüket az élelmiszerben a termék szavatossági ideje során, túl kell élniük a béltraktuson való áthaladást, illetve legalább ideiglenesen képeseknek kell lenniük a kolonizációra. A probiotikumok jótékony élettani hatásai a megfelelően nagy mennyiségű bevitel (legalább 10^9 - 10^{10} /bevétel) esetén is csupán az alkalmazásuk időtartamára korlátozódnak, emiatt folyamatos és rendszeres fogyasztásuk indokolt, hogy az általuk biztosított előnyös mechanizmusok a szervezet számára hosszú távú egészségmegőrző hatással bírjanak. Különösen előnyös a probiotikus mikroorganizmusoknak savanyított tejtermékekkel történő fogyasztása, mert így a pozitív hatások összegződnek. Alkalmazásuk biztonságosnak mondható, bár az egyes baktériumtörzsek esetén a pontos klinikai vizsgálatokat nehezíti az a tény, hogy a probiotikus készítmények általában több törzset is tartalmaznak, továbbá többnyire más gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazzák azokat. Mellékhatásként ritkán puffadást írtak le, amely jelenséget sokszor egyértelműen

nem lehet elkülöníteni az alapbetegség tüneteitől. Immunszuppresszióval járó kórképek és kezelések, továbbá endocarditis, artériás embolizáció, oropharingeális fertőzések és posztoperatív állapotok esetén a szepszis veszélye miatt kerülendő a probiotikumok adása (32). Tejcukor- és lisztérzékenyeknél a laktóz- és gluténtartalmú probiotikumok hasmenéshez vezethetnek. Fehérjeallergiás betegeknek az anafilaxiás reakció kifejlődésének veszélye miatt nem javasolt a probiotikumok alkalmazása (33).

A probiotikus készítmények gyógyszernek való minősítése jelentős akadályokba ütközik. Mivel számos nagyvállalat már évekkal ezelőtt meglátta a probiotikumokban rejlő gazdasági-pénzügyi lehetőségeket és azokat táplálék-kiegészítőként regisztrálva piacra dobta, ezáltal kikerülve a gyógyszerek kereskedelmi forgalomba hozásának többéves és igen költséges útját. Talán ez is közrejátszik abban, hogy az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság (EFSA) további kontrollált vizsgálatokat tart szükségesnek a probiotikumok élettani, funkcionális hatásainak igazolására. Hazánkban az Országos Gyógyszerészeti Intézet eddig az Enterol (*Saccharomyces boulardii*) és Normaflore (*Bacillus clausii*) készítményekre adott gyógyszerminősítést, törzskönyvezve azokat.

KÖVETKEZTETÉSEK

Összességében elmondható, hogy bár napjainkban számos tanulmány eredménye áll rendelkezésünkre, azonban rengeteg további kérdés vár megválaszolásra. Mivel a probiotikus készítmények jelentős része nem minősül gyógyszernek, ezért használatuk javallati körre továbbra sincsen specifikálva, ezért alkalmazásuk továbbra is egyéni preferenciákon alapszik. Az egyes probiotikumok hatásmechanizmusainak és klinikai sajátosságainak jobb megértéséhez az eddigi kontrollált, randomizált, komparátoros vizsgálatok folytatása szükséges. A jövőben pontosabban meghatározandó az egyes kórállapotokra előnyös hatással bíró probiotikum-kombinációk ideális összetétele így egyértelműen bizonyítást nyerhetne gyógyászati alkalmazásuk jogosultsága a hatóságok előtt is.

IRODALOM

Az irodalom a szerkesztőségben és a www.olo.hu weboldalon megtalálható.