

# Modern tıpta prebiyotikler ve probiyotikler

*Prebiotics and probiotics in the modern medical area*

Özer İlgül\*

"Prebiyotikler" ve "Probiyotikler" günümüz modern tıbbının üzerinde yoğunlaştığı kavramlardır. Kelime karşılıkları fermente edilebilen gıdalar (prebiyotikler) ve yararlı basiller (probiyotikler) olan bu iki kavram aslında insanoğlundan çok önce tarihte yerini almış ve insanoğlunun hayatta kalış hikayesinin önemli parçaları olmuşlardır.

## Ysanoödlunun Beslenme Evrimi

Bitkiler ve prokaryot mikroorganizmaların insanoğlundan çok önce yaşam bulduklarını biliyoruz. Paleolitik (taş devri) insanların besin zincirlerinin ana maddesinin bitkiler olduğunu ve bitkisel ağırlıklı olan diyetlerini uzun süre bekleterek tükettiklerini düşündüğümüzde; bu insanların diyetlerinin aslında bitkiler kadar bakteriler ve mantarlardan da zengin olduğunu düşünmek yanlış olmayacaktır.

İlk insanların günümüz modern insanından 10 kat daha fazla bitki çeşidi ve sayısı ile beslendiği düşünülmektedir. Bu onların 10 kat daha fazla antioksidan, 50 kat daha fazla omega-3 yağ asidi ile beslendiklerini göstermektedir. Bundan daha da önemlisi onların milyonlarca kat daha fazla sayıda bakteri ve mantarı da (kontaminasyon) besinlerle birlikte almış olmalarıdır (1).

Dünya nüfusunu göz önüne aldığımızda halen birçok etnik grubun ve popülasyonun benzer diet alışkanlıkları olduğu görülmektedir. Bu diyet; yüksek lif ve bakteri oranlarına sahip bitkilerden oluşmaktadır. Asya topluluklarının diyetlerindeki günlük lif oranının 80 gr, Afrika topluluklarında ise 120 gr kadar olduğu gösterilmiştir. Modern insan ise daha çok pişirilmiş, dondurulmuş, konserve edilmiş endüstriyel yiyecekleri tüketmektedir. Bu yüzden Amerikan ve Avrupa toplumunun günlük lif tüketimi ise ortalama 15 gr civarındadır (2).

Dünya üzerindeki kronik hastalık (ateroskleroz, diyabet, obezite, metabolik sendrom) epidemilerinin modern insan popülasyonu coğrafyası ile örtüşmesi beslenme alışkanlıkları göz önüne alındığında rastlantıdan uzak görünmektedir.

Amerika ve Avrupa topluluklarının yüksek yüzdeli kısmının aslında aşırı beslenme nedeniyle malnutrisyonla karşı karşıya oldukları görülmektedir (3,4). Diyetlerini çoğunlukla rafine edilmiş, pişirilmiş, dondurulmuş ve aşırı nişastalı ürünlerden oluşturan bu topluluklar; akut ve kronik birçok hastalık karşısında yüksek risk altında yaşamaktadırlar. Artık bir epimedik hastalık halini alan metabolik sendrom (MS) hastalığı bunlardan en önemli olanıdır. Metabolik sendrom; temelinde insülin direncinin yaşandığı, sonuç olarak da glukoz intoleransı, dislipidemi, obezite ve hipertansiyonun eşlik ettiği bir yüzyıl hastalığı şeklini almıştır. MS hastalığı diğer birçok hastalığın (diyabet, koroner kalp hastalığı,

\* Özel Anadolu Hastanesi, Genel Cerrahi Departmanı, ANTALYA

Uzman Dr. Özer İLGÜL  
Özel Anadolu Hastanesi, Çaybaşı Mah. Burhanettin Onat Cad.  
1352 Sok. 07100 ANTALYA  
Tel: 0532 775 04 40 Faks: 0242 311 67 78

Alzheimer, siroz, ve meme, prostat, endometriyum, kolon kanseri) riskini de artırmaktadır (5-12).

Aşırı kalori (rafine şeker ve doymuş yağ asitleri içeren) tüketiminin immun yanıt üzerinde olumsuz etkilere yol açtığı gösterilmiştir; makro-faj fonksiyonlarının inhibe olması, Th2 lenfositlerinin stimülasyonunun artması, IL-6 sentezinin aşırı artışı bunlar arasında gösterilebilir (13-15).

Bir diğer önemli bulgu da; metabolik sendromlu kişilerin; "aşırı akut faz reaksiyonu" gösteriyor olmalarıdır. MS'li hastalarda kan; IL-6, CRP, IGF-1 ve PAI-1 sitokin düzeylerinin akut faz reaksiyonu yaşanan süreçlerde uzun süre yüksek kalması ve aşırı artışı bunu işaret etmektedir (1). Bu durum bir çok akut (operasyon, travma, MI, pankreatit) ve kronik enflamatuar (otoimmün artrit, Alzheimer) olay için prognostik önem taşımaktadır.

### Dual Sindirim Sistemi

Sindirim sistemimiz iki farklı bölümden oluşur. "Dual sindirim sistemi" olarak da isimlendirilen bu sistem; kendi sindirim enzimlerimizin görev aldığı ince barsaklar ve mikrobiyal enzimlerin görev aldığı kalın barsaklardan oluşmaktadır.

Kalın barsaklarda yaşanan ve aslında bir mikrobiyal fermentasyon olan sindirim sürecinde iki önemli faktör bulunmaktadır; besinsel lifler ve flora.

Bitkiler; antioksidan maddelerden, kısa zincirli yağ asitlerine değin oldukça geniş çaplı yararlı maddelerinin öncüsü olan hammadde-lerdir. Bu etkinliklerinin ortaya çıkışı bitkilerin kalın barsaklarda sindirilmesine bağlıdır. Ham şekilde tüketilen birçok bitki kalın barsaklara ulaşabiliyorken, bunun aksine işlenmiş, rafine edilmiş ve pişirilmiş bitkiler kalın barsaklara ulaşamazsınız sindirilmektedirler. Bu süreç hem mikrobiyal flora bütünlüğü hem de konakçı insan sağlığı açısından oldukça önemli bir süreçtir. Barsak lümenine ulaşabilen ve flora fermentasyonunu sağlayan bu besin kay-

nakları özellikle antioksidan, büyüme faktörü, kısa zincirli yağ asitleri (SCFA), trofik hormon üretiminin öncüsü olmaktadır. Flora bütünlüğünü koruyan ve artıran besinler prebiyotikler olarak adlandırılmıştır. Günümüzde sadece birkaç prebiyotik lifin bu fonksiyonu yerine getirdiği düşünülmektedir (dirençli nişasta, inulin, pektin, betaglukan) (16-18).

Günümüz insan vücudu ortalama 400 m<sup>2</sup> yüzeye sahiptir. Bunun yaklaşık 2 m<sup>2</sup>'sini cild yüzeyi oluştururken geri kalan büyük miktarda yüzeyi solunum ve sindirim sistemi mukozası oluşturur. İnsana ait tüm yüzeyler mikrobiyal flora ile kolonize olmuştur ve bu flora kommensal flora olarak isimlendirilmiştir. Bu birlikteliğin en yoğun yaşandığı yer barsaklardır. Barsaklarımızda ortalama 1000-2000 gr ağırlığında bakteri olduğu düşünüldüğünde bunun yoğunluğunu anlamak mümkün olacaktır.

Bu kommensalizmin insan organizmasına faydalı olabilmesi için kolon florasının 1014 adet bakteri içermesi, içeriğin önemli miktarda LAB (laktik asit üreten bakteri) ihtiva etmesi ve bunun korunabilmesi için de diyetin günde ortalama 60-80 gr lif içermesi gerektiği gösterilmiştir (19,20).

### Prebiyotikler

İnsan besin zincirinde bitkiler önemli yere sahiptirler. Bunlardan en önemlisi içerdikleri besinsel-lifler nedeniyle gösterdikleri etkilerdir. "Besinsel lif" kavramı; Amerikan Tahıl Kimyasalları Kuruluşunca (AACC); "İnsan ince barsaklarında sindirilemeyen bunun aksine kalın barsaklarda kısmen ya da tamamen fermente edilebilen gıdalar" olarak tanımlanmıştır. Bu tür lifler; polisakkaridler, oligosakkaridler ve lignin gibi maddelerden oluşur.

Kalın barsaklarda fermente olabilen ve non-patojen bakterilerin besin kaynağı olan besinsel-lifler ise "prebiyotikler" olarak isimlendirilmişlerdir. Prebiyotikler; oligosakkarid (inülin), dirençli nişasta,

betaglukan ve pektinden oluşmaktadır (16-18). Sindirim sisteminizin gelişimi ve fonksiyonu için prebiyotiklerle beslenmek kaçınılmazdır. Anne sütünde lif benzeri moleküllerin yüksek oranda yer alması bunun ispatı gibidir (21). Süt içinde yer alan oligosakkaridlerin infantları enfeksiyon ve enflamasyondan korudukları gösterilmiştir (21). Bu tür prebiyotiklerin aynı zamanda infantlarda nonpatojenik bakterilerin gelişiminde de rolü bulunmaktadır.

Prebiyotikler barsaklarda fermente olabilmek için bakterilere gereksinim duyarlar. Kalın barsaklarda yer alan bakterilerin çoğu fermentasyon yeteneği gösteremezler. Sadece birkaç Lactobacillus (LAB) türü bakteri bu tür lifli besinleri fermente edebilir. 712 farklı Laktobasil suşundan sadece 16'sının oligofruktanları fermente edebildiği gösterilmiştir (22). Bunlardan ise sadece sekizi inulin liflerini fermente edebilme yeteneğine sahiptir. Bugün için fermentasyonu zor lifleri fermente edebilen dört suş izole edilebilmiştir; Lactobacillus plantarum, Lactobacillus paracasei,, Lactobacillus brevis ve Pediococcus pentococcus.

Meyve ve sebzelerde bulunan liflerin memelilerde barsakların gelişimi için önemli rol oynadığı bilinmektedir. Fermente edilebilen liflerle altı hafta süreyle beslenen farelerde gastrointestinal yüzeyin %28 oranında genişlediği mukoza ağırlığının ise %35 oranında arttığı gösterilmiştir (23).

Yüksek oranda tüketilen lifli besinler sayesinde insanlarda diabet ve metabolik sendromda gözlenen insülin direncinin azaltıldığı, duyarlılığının artırıldığı da gösterilmiştir (24).

Prebiyotiklerin bir diğer önemli özelliği güçlü antioksidan olmalarıdır. Pektin ve dirençli nişasta (amylose maize) bu özellikleri sayesinde mukoza koruyucu etki göstermektedirler. Mukoza koruyucu bu etki, insanlarda peptik ülser tedavisinde ve deneysel-kolit modelinde ratlarda etkili olmuştur (25,26).

## Probiyotikler

Yararlı basiller olarak da adlandırılan "probiyotikler" laktik asid üreten Laktobasillerdir (LAB). Doğada bulunan binlerce suş farklı organizmalar için farklı görevler üstlenmektedir. Günümüz gıda endüstrisi tarafından da keşfedilen ve kullanılan Laktobasiller beklenenin aksine; prebiyotik-liflerin fermentasyonunda yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle antioksidan ve mukozal yüzeylere olan adeziv yetenekleri sınırlı kalmaktadır. Ayrıca çoğu LAB mide ve safra asidine karşı dirençsizdir. Biyoyararlılıkları gösterilmiş Laktobasiller doğada gerçek ortamlarından izole edilenlerdir. Bunlar; tahıllarda, doğal ortamlarda yetişen bitkilerde, maya hamurunda bulunurlar ve fermentasyon yetenekleri oldukça gelişmiştir. Tahılgillerden çavdar ve yulafda 180 farklı LAB suşunun izole edilmiş olması bu bitkilere olan ilgiyi artırmıştır (27).

Laktobasillerin bir diğer doğal ortamı ise barsak lümenidir. Diyetlerinde yüksek oranda bitkisel lif bulunan Afrika ve Asya yerlilerinin florasında *L. plantarum* bakterisinin hemen her zaman bulunduğu gösterilmiştir. Batı toplumunda ise *L. plantarum* vejeteryan ve omnivar popülasyonunun sadece bir kısmında izole edilebilmiştir (28).

Probiyotiklerin günümüzde gösterilmiş major etkileri şunlardır: 1) patojen mikroorganizmaların azaltılması, 2) toksin, mutajen ve karsonojenlerin eliminasyonu, 3) immün sistem modülasyonu, 4) apoptozisin uyarılması, 5) organizma tarafından kullanılan; besin elemanları, antioksidan, büyüme faktörü ve koagülasyon faktörlerinin salınımı.

## Sinbiyotikler

Prebiyotikler ve probiyotikler sinerjizm içinde biyoyararlılıklarının artacağı düşüncesiyle birarada kullanılmaya başlanmış ve "sinbiyotikler" ortaya çıkmıştır.

Prebiyotiklerle kombine edilen ilk suş *L. plantarum* 299 suşudur.

Gönüllü insanlar üzerinde yapılan araştırmalarda bu suşun mide ve safra asidinden etkilenmeksizin kalın barsaklara ulaşabildiği, orada kolonize olduğu ve yeterli konsantrasyona ( $4.7 \times 10^9$ ) ulaştığında ise prebiyotikleri fermente edebildikleri gösterilmiştir (29). Sinbiyotik kompozisyonları daha güçlü etki elde etmek amacıyla birden fazla LAB ve prebiyotikle zenginleştirilmiştir. Burada amaç farklı suşların gösterdiği farklı etkileri biraraya toplamaktır. Sinbiyotik preparatları için yüzlerce suş izole edilmiş ve biyoyararlılıkları test edilmiştir. Bugün; Sinbiotic-2000 FORTE (Medipharm, Kågeröd Sweden ve Des Moines, Iowa, USA tarafından üretilmektedir) adı verilen preparat; dört farklı suş ve prebiyotikden oluşmaktadır; (probiyotikler; her biri 1011 adet: *Pediococcus pentoseceus* 5-33:3, *Leuconostoc mesenteroides* 32-77:1, *Lactobacillus paracasei* subsp *paracasei* 19, *Lactobacillus plantarum* 2362) (prebiyotikler; her biri 2.5 g: beta-glukan, inulin, pektin ve amylose maize). Sinbiotic-2000 FORTE içinde yer alan; *Lb paracasei* insanlardan izole edilmiş olup diğer üç suş çavdar orijinlidir.

## ISAPP

Uluslararası Prebiyotikler ve Probiyotikler Bilimsel Kuruluşu olan ISAPP (International Scientific Association for Prebiotics and Probiotics) 2000 yılında kuruldu. Bu dernek 2004 yılında Amsterdam'da konusunda uzman (Nutrisyon, Gastroenteroloji, Biyoloji, Mikrobiyoloji ve İmmunoloji) 120 kişinin katılımıyla bir toplantı (workshop) düzenledi. Bu toplantı esnasında şu gerçek ortaya kondu ki bugüne değin prebiyotiklerle ilgili klinik ve deneysel çalışma sayısı 1400'e ulaşmıştı. Bunların 97'si (%7) insanlar üzerinde yapılmış randomize kontrollü çalışmalardı ve aşağıda belirtilen elde edilmiş sonuçlar oldukça ümit vericiydi;

• Çocuk yaş grubunda atopik hastalıkların önlenmesi (*Lactobacillus rhamnosus* GG)

- Major cerrahiler ve transplantasyon sonrası enfeksiyonların önlenmesi (*Lactobacillus plantarum* 299)
- Akut diyarenin engellenmesi (LGG, *L. reuteri* SD2112)
- İrritable kolon sendromlu hastalarda abdominal distansiyon ve ağrının azaltılması (*E. coli* Nissle 1917)
- Ülseratif kolitli hastaların tedavisindeki başarı (VSL#3)
- Rekürren urogenital enfeksiyonların engellenmesi (*Lactobacillus* GR-1 and RC-14)

"Workshop"dan Önemli Başlıklar

• Stockholm Karolinska Enstitüsü'nden Dr. Joseph Rafter; deneysel kolon kanseri modelinde bazı *Lactobacillus* suşlarının mutajen/karsinojenlere *in vitro* ortamda bağlanarak kanser gelişimini engellediğini göstermiştir. Bu çalışma gözönünde tutularak insanlar üzerinde eş sonuçlar elde edilebilir !

• Dr. Ailsa Hart, Dr. Ger Rijkers, Dr. Lionel Bueno ve Dr. Erica Isolauri; barsak florası ve bazı besinlerin barsaklarda yer alan ve dış antijenik uyarılara karşı gastrointestinal immün sistemin yanıtının ne olacağını (görmezden gelme veya aktif immünite) belirleyen hücreler olan "dendritik hücreler" üzerinde etkili olduğunu göstermişlerdir.

• Dr. Francisco Guarner; 360 hastayı kapsayan çokmerkezli çalışmasında; *Lactobacillus salivarius* ya da *Bifidobacterium infantis* suşları ile tedavi edilen enflamatuar barsak hastalığı (ülseratif kolit ya da Chron hastalığı) olan kişilerin hastalıklarının belirgin ölçüde gerilediğini göstermiştir.

• Barsaklarımızda 1300'den fazla bakteri çeşidi yer almaktadır. Hepsi birlikte asit salgısı, antimikrobiyal etki, vitamin ve antioksidan sentezi gibi önemli metabolik faaliyetlerde bulunmaktadırlar. Bunun yanında fermentasyon yoluyla vücuda enerji sağlanması, barsak hareketlerinin düzenlenmesi, yenidoğan barsaklarının maturasyonu ve immün sistem modülasyonu gibi birçok önemli görevleri bulunmaktadır.

- Ağız yoluyla alınan probiyotik bakteriler barsaklarımızda 10 ila 100 kat kadar çoğalabilirler. Ancak bu miktarı alınan doz ve kişisel faktörler belirler. İnsan sağlığı için beklenen etkilerin hangi doz ve sürede ortaya çıkacağını bilmek oldukça güçtür. Dr. Peter French (VRI BioMedical Ltd. Avustralya) doza dayalı çalışmaları sayesinde beş farklı dozla immün etkiler elde ettiğini göstermiştir.

- Yan etkiler düşünüldüğünde; son 30 yılda 180 laktobasil enfeksiyonu bildirilmiştir. Bunun 69'unun ise enfektif endokardit olduğu görülmüştür. Ancak bu risk daha çok ileri yaş gurubunu ve immün yetmezliği olan kişileri içine almaktadır.

- AIDS ile ilgili yapılan çalışmalarda; vajinal florası laktobasil içermeyen kadınlarda HIV bulaşma riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle vajinal floranın laktobasillerle güçlendirilmesi belki de bu riski azaltacaktır!

- Prof. Dr. Stig Bengmark ise; doğru seçilmiş besinlerle (bitkisel liflerden zengin) insanların aslında probiyotiklere ihtiyacı olmayacağını bildirmiştir!...

## Sonuç

İnsanlığı tehdit eden hastalıkların sayısı ve çeşitliliği her geçen gün artmaktadır. Organizmanın akut ve/veya kronik hastalıklar karşısında sağkalmı savağını belirleyen en önemli faktör gösterdiği enflamatuvar ve immün

yanıttır. Her iki yanıtta da en önemli immunomodulatör; kalın barsaklar ve içerdiği floradır. Flora bütünlüğünü tehdit eden koşullar (antibiyotikler, lifden yoksun diyet) immün yanıtın şeklini ve derecesini kaçınılmaz olarak etkilemektedir. Florayı korumaya ve güçlendirmeye yönelik tüm çabalar aslında insanoğlunun çok önceleri sahip olduğu ancak yitirdiği özellikleri geri kazanma çabasından başka birşey değildir.

## Summary

### Prebiotics and probiotics in the modern medical area

Today's global medical area are focused recently on the "prebiotics" and "probiotics". These new terms resemble "fermentable-fibre" and "Lactobacillus" respectively. In the light of historical perspective; fermentable fibers have during history of mankind been an important food ingredient. The food of our ancestors was often stored for weeks and months in the soil and when eaten, contribute large amounts of bacteria to the human digestive tract. It is estimated that our Paleolithic forefathers consumed billions of times more of microbes than we do today. As a consequence of this, did they also have a much more diversified and richer microbial flora. Paleolithic foods, as well as also today's "primitive" foods eaten by various ethnic groups are based on raw plants and consequently contain large amounts of fermentable fibers. The present global epidemic of chronic diseases could strongly be associated with reduced intake of plants and also microorganisms. As a consequence; nowadays the terms of both "prebiotics" and "probiotics" seem-like to take place an important role in the chronic disease epidemiology.

## KAYNAKLAR

1. Bengmark S. Nutritional modulation of acute and "chronic" phase response. *Nutrition* 2001; 17: 489-495.
2. Slavin JL. Dietary fiber: classifications, chemical analyses and food sources. *J Am Diet Assoc* 1987; 87:1164-1171
3. Gallagher-Allred SR, Voss AC, Finn SC, McCamish MA: Malnutrition and clinical outcomes: The case for medical nutrition therapy. *J Am Diet Assoc* 1996; 96:361-366,369
4. McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ* 1994;308:945-948
5. Granner DK, O'Brien RM. Molecular physiology and genetics of NIDDM: importance of metabolic staging (review). *Diabetes Care*. 1992; 15:369-395
6. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P et al.: Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334:952-957
7. Stoll BA.: Upper abdominal obesity, insulin resistance and breast cancer risk. *International Journal of Obesity* 2002;26:747-753
8. Weiderpass E, Persson I, Adami HO et al. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 2000;11:185-92
9. Cetin M, Colak R, Bayram F et al.: High prevalence of diabetes in patients with pancreatic cancer in central Anatolia, Turkey. *Diabetes Research and Clinical Practise* 2002;58:97-100
10. Colangelo LA, Gapstur SM, Gann PH et al. Colorectal mortality and factors related to the insulin resistance syndrome. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2002;11:385-391
11. Kuusisto J, Koivisto K, Mykkänen L et al. Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein E4 phenotype: cross sectional population based study. *BMJ* 1997; 315:1045-1049
12. Bugianesi E, Leone N, Vanni E et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002;123:134-40
13. Watanabe S, Onozaki K, Yamamoto S, Okuyama H. Regulation by dietary essential fatty acid balance of tumor necrosis factor production in mouse macrophages. *J Leukoc Biol* 1993; 53:151-156
14. Lin BF, Huang CC, Chiang BL, Jeng SJ. Dietary fat influences Ia antigen expression, cytokines and prostaglandin E2 production in immune cells in autoimmune-prone NZBxNZW F1 mice. *British Journal of Nutrition* 1996; 75:711-722
15. Bengmark S. Nutritional modulation of acute and "chronic" phase response. *Nutrition* 2001;17:489-495
16. Bengmark, S. Gut and the immune system: Enteral nutrition and immunonutrients. In A.E. Baue, E. Faist, D. Fry eds. *SIRS, MODS and MOF - systemic inflammatory response syndrome, multiple organ dysfunction syndrome, multiple organ failure - pathophysiology, prevention and therapy*. New York: Springer, 2000; 408-424
17. Cummings JH, Roberfroid MB, Anderson H et al. A new look at dietary carbohydrate: chemistry, physiology and health. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51:417-423
18. Loo JV, Cummings J, Delzenne N et al. Functional food properties of nondigestible oligosaccharides: a consensus report from the ENDO project (DGXII AIRII-CT94-1095). *Brit J Nutr* 1999;81:121-132
19. Finegold SM, Sutter VL, Mathisen GE. Normal indigenous intestinal flora. In H entges DJ [ed]. *Human intestinal microflora in health and disease*. London, Academic Press.1983, pp 3-31
20. Gustafsson BE. In *Germfree Research*, Alan R Liss Inc. New York, 1985;17-23
21. Gnath MJ, Kunz C, Kinne-Saffran E, Rudloff S. Human milk oligosaccharides are minimally digested in vitro. *J Nutr* 2000; 130:3014-3020
22. Müller M, Lier D. Fermentation of fructans by epiphytic lactic acid bacteria. *J Appl Bacteriol*. 1994; 76:406-411
23. Buddington RK, Buddington KK, Sunvold GD. Influence of fermentable fiber on small intestinal dimensions and transport of glucose and proline in dogs. *Am J Vet Res*. 1999; 60:354-358
24. Randle PJ, Hales CN, Garland BP, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *The Lancet* 1963;1:785-89
25. Best R, Lewis DA, Nasser N. The anti-ulcerogenic activity of the unripe banana (*Musa species*) *Br J Pharmacol* 1984; 82:107-116.
26. Hills BA, Kirwood CA. Surfactant approach to the gastric mucosal barrier protection of rats by banana even when acidified. *Gastroenterology* 1989;97:294-303
27. Kruszewska K, Lan J, Lorca G et al. Selection of lactic acid bacteria as probiotic strains by in vitro tests. *Microecology and Therapy* 2002; 29:37-51
28. Finegold SM, Sutter VL, Mathisen GE. Normal indigenous intestinal flora. In H entges DJ [ed]. *Human intestinal microflora in health and disease*. London, Academic Press.1983, pp 3-31
29. Johansson ML, Molin G, Jeppsson B et al. Administration of different lactobacillus strains in fermented oatmeal soup: in vivo colonization of human intestinal mucosa and effect on the indigenous flora. *Applied Environmental Microbiology* 1993;59:15-20