

# PROBIOTIKA - HVA ER DET, OG HVORDAN VIRKER DET?



MED 3950 5. årsoppgave – Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø

Heidi Beate Løkken Medisinkull-08

Veileder:

Prof. Ørjan Olsvik, institutt for medisinsk biologi

Bodø 31.05.13

## FORORD/BAKGRUNN FOR VALG AV OPPGAVEN

Årsaken til at jeg valgte å skrive om probiotika er basert på personlig interesse. Jeg har selv en kronisk tarmbetennelse, ulcerøs colitt, og har i mange år vært nysgjerrig på sykdommen og dens behandlingsmåter. Jeg har som mange andre i samme båt, prøvd mange forskjellige dietter og kostendringer for å lete etter positive virkninger for min tilstand, uten særlig hell. Jeg ble allerede som nydiagnostisert 15-åring anbefalt å prøve næringsmidler tilsatt probiotika, og har siden den tid prøvd disse av og til med varierende resultat. Derfor tenkte jeg at et dypdykk i probiotikaens verden kunne gi meg noen svar.

## RESYMÉ

Probiotika, også kjent som melkesyrebakterier, er noe mange har hørt om, men kanskje ikke fullt så mange vet hva er. Formålet med denne oppgaven har vært å beskrive nettopp dette, hva er probiotika, og hvordan virker disse mikroorganismene på den menneskelige kroppen. Gjennom en litteraturstudie har forfatteren undersøkt probiotikas virkemåte, samt prøvd å satt det i sammenheng med visse sykdomstilstander. Mange studier har blitt gjort på emnet, men lite konklusive data har kommet frem. Det er foreløpig ingen sikre holdepunkter for hvilke positive effekter disse bakteriene har mot de ulike sykdomstilstandene. Det er dog bevist at probiotika i de fleste tilfeller er trygt å bruke, og at det ikke vil ha negative virkninger. Selv om forskningen er stor på emnet, gjenstår fremdeles mye arbeid før man med sikkerhet kan komme til en konklusjon på hvor probiotikabakteriene er mest effektive. I forskningsmiljøet har man mange utfordringer foran seg de nærmeste årene når man forsøker å fremstille det ideelle probiotikum som er trygt å bruke, har en helsefremmende virkning og som blir akseptert blant både fag- og lekfolk.

# INNHOLDSFORTEGNELSE

Forord og resymé	2
Innledning	4
Bakteriene	
Hva er en bakterie	5
Taksonomi	5
Bakterienes reproduksjon	6
<i>Bifidobacterium</i> -slekten	6
<i>Lactobacillus</i> -slekten	7
Gastrointestinaltraktus	
Anatomi og fysiologi	8
Tarmens økosystem	8
Bakterielle fermenteringsprodukter	9
Hvordan virker probiotika i tarmen?	
Probiotikas nødvendige egenskaper	10
Probiotikas virkemåte	11
Immunologi	12
Hvilke typer probiotika finnes	
Tilsetningsmetoder og -måter	14
Typer næringsmidler på markedet	14
Faktorer som påvirker probiotika	15
Dosering	16
Hva brukes probiotika mot	
Tilstander det er antatt at probiotika virker mot	17
Bruk hos kritisk syke pasienter	18
Probiotika assosiert med antibiotika	20
Antibiotikaresistens	21
Sikkerheten blant probiotika	23
Utfordringer til fremtidig bruk	25
Diskusjon	27
Referanser	28
Vedlegg	31

## INNLEDNING

Ordet probiotika kommer opprinnelig fra gresk og betyr "for liv".

De første studiene på bruken av organismene ble utført av den russiske biologen Elie Metchnikoff (1845-1916). Metchnikoff definerte disse organismene som "levende mikroorganismer som innehar helsefremmende effekter". (Ghishan and Kiela 2011)

Ordet probiotika ble først tatt i bruk av Lilly og Stillwell i 1965 for å beskrive substanser skilt ut av én mikroorganisme som stimulerte veksten av en annen. (Fuller 1992)

Dagens definisjon ble til i 2002 da en felles arbeidsgruppe fra FAO<sup>1</sup> og WHO<sup>2</sup> utarbeidet retningslinjer for bruk av probiotika i matvarer. Deres anbefalte definisjon av probiotika lyder som følger: "Levende mikroorganismer som når administrert i en adekvat dose, yter en helsefremmende virkning på verten." (FAO/WHO 2002)

Probiotikas stadig økende popularitet kan belyses ut fra økningen av antall artikler om emnet. I 2001 fant man 274 treff hvis man søkte på nøkkelordet "probiotics" i PubMed (Morelli and Capurso 2012), mens pr. 09.05.2013 får man 9357 treff. Probiotika utgjør det nye trendordet i den menneskelige diettporteføljen og er for tiden det store fokuset verden over grunnet deres enorme helsepotensial. (Grover, Rashmi et al. 2012)

---

<sup>1</sup> Food and Agriculture Organization

<sup>2</sup> World Health Organization

## BAKTERIER

En bakterie er en prokaryot organisme som består av et dobbelttrådig sirkulært DNA-molekyl, ribosomer, cytoplasma, en cellemembran som innehar de fleste metabolske funksjoner samt de fleste bakteriene har en cellevegg av varierende tykkelse og noen arter har i tillegg kapsel, flagell eller pili på utsiden av celleveggen. I tillegg til det sirkulære DNA-molekylet, har noen bakterier også et plasmid. Plasmider er ekstrakromosomale, sirkulære DNA-molekyler som ofte koder for spesifikke egenskaper hos bakterien. (Goering, Dockrell et al. 2008)

Taksonomi er navnsetting av systematiske enheter og brukes mye innen mikrobiologien. Den basale systematiske enhet i taksonomien kalles art (latin *species*). Individuer som hører til samme art må vise de typiske artskarakterene og ved krysning gi fruktbart avkom. En gruppe av beslektede arter forenes i en slekt (latin *genus*). Beslektede slekter danner en familie (latin *familia*), beslektede familier danner en orden (latin *ordo*), beslektede ordener danner en klasse (latin *classis*) og beslektede klasser danner en rekke (latin *phylum*). Rekker samles så i riker (latin *regnum*). Moderne biologer samler dessuten rikene i tre *domener*: Bacteria (bakteriene), Arceae (erkebakteriene) og Eukarya (de eukaryote organismene, dvs. de med cellekjerne). (Brøgger and Høiland 2013)

Selv om art er den basale enheten innen taksonomien, bruker man i bakteriologien ofte begrepet stamme om en undergruppe av en bakteriell art som skiller seg fra andre bakterier av samme art ved noen små, men identifiserbare forskjeller. Ulike stammer kan være derivert naturlig eller i laboratoriet som f.eks. muterte eksisterende stammer. For å inndeles bakteriene i konvensjonelle taksonomiske grupper, bruker man en blanding av mikroskopiske, makroskopiske og biokjemiske karakteristika basert på størrelse, form, farge, respirasjon (aerob/anaerob) og reproduksjon samt en mer sofistikert analyse av immunologiske og molekylære kriterier. (Goering, Dockrell et al. 2008)

Stammer kan inndeles i serotype og biotype. En serotype er en stamme bakterier som er differentiert på serologisk vis, dvs i hovedsak ved hjelp av antistoffer. En biotype er en stamme som er differentiert på biokjemisk eller andre ikke-serologiske måter. (Abedon 1998) En bakterieklon, er en gruppe av bakterier som har samme kromosomale struktur

og hvor ingen rekombinasjon har foregått. Bakteriene kan dog være fenotypisk diverse grunnet mutasjoner. En bakterieart kan også være fenotypisk divers grunnet mutasjon, men hvis medlemmer i arten har samme kromosomale struktur, og ingen rekombinasjon har foregått, er de alle av samme klon. (Dykhuisen and Green 1991)

Bakterier kan utføre celledeling for å bli flere i antall og overføre sitt genmateriale til sitt avkom. Men bakterier kan også dele sitt genmateriale på tvers av artene, en divers prosess som kalles rekombinasjon og kan foregå på forskjellige vis. Å skulle gå inn på alle rekombinasjonsmåtene ville blitt en alt for stor del av oppgaven, men kort fortalt kan ulike bakterier utveksle genmateriale via

- transformasjon (opptak av DNA-materiale over bakteriens cellevegg),
- transduksjon (overføring av genmateriale via infeksjon med en bakteriofag),
- konjugasjon (en form for bakterie-parring hvor plasmider overføres via en sex-pili)

I tillegg kan genmaterialet endre seg innen den samme bakterien som ved mutasjon og transposisjon. (Goering, Dockrell et al. 2008)

Flere slekter av bakterier og gjærsopp har blitt foreslått som probiotiske kulturer, såkalte melkesyrebakterier, de mest brukte er *Lactobacillus* og *Bifidobacterium*-artene. (Lee and Salminen 2009)

### *Bifidobacterium*

Bifidobakteriene er gram positive, ikke-sporeformende, ikke-motile, ikke-filamentøse staver som kan fremstå i ulike former og fasonger med ulike bøyninger og med store variasjoner innen forgrening. De kan finnes som single bakterier, i kjeder eller i aggregater. Bifidobakteriene er strengt anaerobe og har en fermenterende metabolisme. (Scardovi 1986; Lee and Salminen 2009) Per 24.04.13 er det funnet 57 arter og subarter i *Bifidobacterium* slekten. (DSMZ 2013)

Assosiasjonen med en grenformet bakterie i tilstedeværelse av F6PPK-aktivitet<sup>3</sup> i en bakteriell stamme, indikerer at den stammen tilhører slekten *Bifidobacterium*. (Ventura, Sinderen et al. 2004)

---

<sup>3</sup> Fruktose-6-fosfat fosfoketolase

### Lactobacillus

Dette er den største gruppen innen melkesyrebakteriene med 211 arter og subarter pr. 24.04.13. (DSMZ 2013) Lactobacillene er gram-positive, ikke-sporeformende staver eller kokker. De er strengt fermenterende (homo- eller heterofermenterende), aerotolerant eller anaerob og acidofil med komplekse næringsbehov. (Kandler and Weiss 1986)

De er naturlig assosierte med en stor variasjon av næringsrike plante- og dyremiljø, og mange arter er involvert i fremstillingen og konserveringen av fermentert mat. Noen arter er mye brukt som medvirkende kulturer til å bedrive fermentering, særlig i meieriprodukter, fermenterte grønnsaker (sylteagurk og surkål), fermentert kjøtt (salami) og surdeigsbrød. Selv om man finner færre av dem enn bifidobakteriene, er laktobacillene naturlige beboere av gastrointestinaltraktus, genitalia og urinveiene hos dyr og mennesker. (Hammes and Vogel 1995)

Hovedsakelig er endeproduktet av laktobacillenes glukosefermentering laktat (syre), eddiksyre og hydrogenperoksid. (Lee and Salminen 2009) Laktobacillene spiller derfor en signifikant rolle i kontrolleringen av pH i tarmen gjennom syreproduksjonen som senker pH og dermed gjør miljøet mindre gunstig for mange potensielt patogene bakterier. En av artene innen *lactobacillus*-slekten er særlig spesiell innen probiotika-sammenheng da det store finske firmaet Valio Finnish Cooperative Dairies Association som produserer melkeprodukter og andre matvarer fikk eksklusiv lisens for produksjonen av *Lactobacillus rhamnosus* LGG i 1987. (VKM 2005)

## GASTROINTESTINALTRAKTUS

Menneskets gastrointestinaltraktus starter i munnhulen og ender i endetarmen. Men det er i de midtre delene at den største fysiologiske aktiviteten finner sted. All næring som entrer systemet skal her brytes ned til mindre næringsemner og forhåpentligvis tas opp i kroppen. Den første barrieren et næringsemne møter etter munnhulen, er magesekken. Her blandes mageinnholdet med sterke syrer og pepsiner, og her vil pH-verdien være mellom 1 og 3. Noen bakteriearter utstår ikke det svært sure miljøet og drepes raskt i magesekken, mens andre, som *L. acidophilus* og visse stammer innen bifidobakteriene, kan passere magesekken og tarmen i svært høye konsentrasjoner. (Marteau, Pochart et al. 1993) I tolvfingertarmen møter mageinnholdet (kymen) et arsenal av enzymer og gallesalter og selv om pH her er mer behagelig grunnet de basiske pankreasenzymene, er allikevel gallesaltenes egenskaper en håndfull å hankses med. (Lee and Salminen 2009) Hovedsakelig all næringsabsorpsjon foregår i tynntarmen, mens tykktarmen har som hovedoppgave å absorbere vann og salt, komprimere og lagre avføring.

Fra midten av spiserøret og til endetarmsåpningen har gastrointestinaltraktens vegg den samme generaliserte strukturen. Den ytterste overflaten, inn mot lumen, består av et enlaget epitel. Dette epitelet har ulik sammensetning av celler alt etter hvor man befinner seg i mage-/tarmsystemet, og her finnes både endokrine og eksokrine celler. Under epitelet ligger bindevevslaget lamina propria, som igjen dekker det tynne muskellaget muscularis mucosa. Disse tre bestanddelene; epitel, lamina propria og muscularis mucosa, utgjør til sammen tarmslimhinnen, mucosa. Mucosa spiller en stor rolle innen bakteriologien, som vi skal se senere i oppgaven. (Widmaier, Raff et al. 2008)

Den humane tarmen består av et intrikat system av celler som jobber sammen mot en fornuftig fordøyelse av næringsstoffer. Hvis man regner tarmsystemets celler som fordøyelsens anleggsplass, vil da tarmens bakterielle økosystem være anleggsarbeidere som muliggjør den arbeidsprosessen fordøyelsen vår utgjør. Økosystemet i den menneskelige tarmen, også kalt tarmfloraen, består av over 1500 bakteriearter, og det er tilsammen et større antall bakterier i tarmfloraen vår, enn det er celler i hele kroppen. Tarmfloraen er i permanent kontakt og gjensidig interaksjon med vertscellene og med næringsstoffer, som utgjør et ekstremt komplekst og høyt regulert økosystem.



(Grangette 2010) Dette økosystemet er essensielt i dannelsen av grunnlaget for både mucosale og systemiske immunsystemer. Tarmflora er ikke noe vi blir født med, men noe vi erverver i løpet av de første leveårene. Den allment anerkjente oppfatning er at en noenlunde stabil tarmflora både kvalitativt og funksjonelt, etableres hos et friskt barn ved 2 års alder. Med stigende alder skjer suksessivt en omfordeling med tanke på ulike bakteriearter. For eksempel øker andelen *Bacteriocides*, mens bifidobakteriene og laktobacillene minker i antall. (Benno, Blomquist et al. 2012) Størstedelen, 95 - 98 %, av bakteriene i tykktarmen er anaerobe. (Goering, Dockrell et al. 2008) Tarmens bakterier fermenterer ulike typer næringsemner, og de fleste tarmbakteriene bruker ufordøyde karbohydrater<sup>4</sup> og proteiner som substrater. (Grover, Rashmi et al. 2012)

Tykktarmen absorberer noen av produktene som de koloniserende bakteriene produserer. Ufordøyde karbohydrater blir metabolisert til kortkjedede fettsyrer og absorbert ved passiv diffusjon. Bikarbonat som tykktarmen sekreterer bidrar til å nøytralisere den lave pH som oppstår ved dannelse av disse fettsyrene. Disse bakteriene produserer også en liten mengde vitaminer, spesielt Vitamin-K, som absorberes til blodet. Selv om denne kilden til vitaminer bidrar til kun en liten del av det daglige behovet, kan det utgjøre en stor forskjell når vitamininntak gjennom maten er lavt. Et individ som er avhengig av absorpsjon av vitaminer som blir laget av disse bakteriene i tykktarmen, vil kunne få vitaminmangel hvis bakteriene i tarmen blir ødelagte som ved administrasjon av store mengder antibiotika. (Hall 2011) Andre bakterielle fermenteringsprodukter inkluderer gasser (flatulens), som er en blanding mellom nitrogen og karbondioksid samt små mengder hydrogen, metan og hydrogensulfid. Dette gjelder fermentering av ufordøyde karbohydrater, slik at matvarer med store mengder karbohydrater som ikke lar seg fordøye av fordøyelsesenzymene i tarmen, kan føre til en stor produksjon av tarmgass. (Widmaier, Raff et al. 2008)

---

<sup>4</sup> Fiber

## HVORDAN VIRKER PROBIOTIKA I TARMEN?

Probiotika blir tilført kroppen ved at melkesyrebakteriene er tilsatt mat eller drikke, slik at vi får det i oss via kosten. Men siden bakteriene har sitt virkeområde hovedsakelig i tarmen, er det en lang og strabasiøs ferd som venter melkesyrebakteriene før de når sitt målområde, jf. kapitlet om gastrointestinaltraktus. En av de viktigste egenskapene probiotika derfor må inneha, er muligheten til å overleve den vanskelige passasjen gjennom magesekk og tolvfingertarm og komme frem til sitt målsted, tarmen, uten å bli ødelagt av den hensynsløse syrebarrieren.

For å bedre sjansen for at melkesyrebakteriene kan komme frem helskinnet til tykktarmen, blir ofte probiotika tilført matvarer i store kvanta. På den måten er det større sjanse for at noen av bakteriene når målstedet, enn hvis man hadde tilsatt kun et lite antall bakterier.

Når melkesyrebakteriene har kommet til sitt målsted, tarmen, venter en ny utfordring i det å hefte seg til tarmslimhinnen. De probiotiske bakteriene er avhengige av å adhere til mucosa for å kunne utøve sin virkning. Dette byr på utfordringer i form av at melkesyrebakteriene ikke alltid blir gjenkjent som kropps-egne slik at tarmens immunsystem ikke vil godta tilheftingen. I tillegg kjemper de om plassen med andre bakterier som tilhører vår egen normalflora og som allerede har fått innpass i tarmmucosa og hos vårt immunsystem. Ved adhesjon kan melkesyrebakteriene utøve midlertidig kolonisering. Dette kan igjen føre til immunmodulering og kompetitiv utklassing av eventuelle tarmpatogene bakterier. Man kan si at de positive melkesyrebakteriene rydder plass og utkonkurrerer de potensielt patogene bakteriene. Selv om det ikke er godt dokumentert at midlertidig kolonisering av probiotiske bakterier forekommer i tykktarmen, er det stadig økende bevis for at dette er mulig. Mange ulike faktorer som blant annet pH, enzymforekomst og vekstmedium avgjør om bakteriene har muligheten til å adhere til tarmslimhinnen eller tarmepitelet. Bakterienes ulike adhesiner<sup>5</sup> spiller selvsagt også en rolle for om bakteriene klarer å hefte seg til tarmmucosa.

I kampen om plassen blant milliarder av bakterier, er det essensielt for melkesyrebakteriene at de innehar evnen til å produsere antibakterielle substanser til

---

<sup>5</sup> Overflateproteiner som muliggjør bakteriell tilhefting til celler eller andre strukturer

sitt eget forsvar. Disse substansene kan være bakteriociner<sup>6</sup>, organiske syrer eller hydrogenperoxid. Som eksempel kan nevnes at ved glukosefermentering produserer *Lactobacillus acidophilus* La-5 både laktat, eddiksyre og hydrogenperoksid. Disse metabolittene gjør miljøet i tarmen mer surt og dermed mindre favoriserbart for vekst av patogene tarmbakterier. (Lee and Salminen 2009) I tillegg kan La-5 produsere CH5, et bakteriocin som har et vidt antibakterielt spekter, samt har en inhibitorisk virkning mot visse typer gjær og sopp. (Chumchalová, Stiles et al. 2004)

Det er også essensielt at de tilsatte melkesyrebakteriene har tilgang på næring, slik at de har evnen til videre reproduksjon og formering.

De nevnte egenskapene er de viktigste kriteriene å bedømme når man skal velge ut probiotiske stammer til kommersiell bruk. Kort oppsummert er de viktigste seleksjonskriteriene:

- Evne til å overleve stressende forhold i gastrointestinaltraktus
- Evne til adhesjon til og kolonisering av tarmslimhinnen
- Inneha antimikrobiell aktivitet. (Lee and Salminen 2009)

Hvis de probiotiske bakteriene kjemper seg frem mot en plass på mucosa, og klarer å utkjempe de andre bakteriene omkring, har de mulighet til å få utøvd sin virkning.

Mekanismene for probiotika er ikke fullstendig forstått, men de viktigste virker å være:

- immunmodulerende effekter, som sannsynlig er kortvarige og forbigående
- antimikrobielle effekter, inkl. hemming av patogene bakteriers vekst/adhesjon
- forbedring av tarmens barrierefunksjon
- påvirkningen av biokjemiske intestinale funksjoner (Benno, Ernberg et al. 2010)

Påvirkningen probiotika kan ha på immunsystemet diskuteres i neste avsnitt.

Probiotikas evne til å produsere antimikrobielle substanser for å innynde seg plass ved tarmmucosa er selvsagt den samme mekanismen som hindrer de tarmpatogene bakteriene i å feste seg på mucosa. Ved å produsere syrer og bakteriociner som patogenene ikke utstår, hemmes eller drepes patogenene og tarmens slimhinne beskyttes mot evt. skadelige effekter. I tillegg vil den fysiske tilstedeværelsen av de probiotiske bakteriene på overflaten av epitelet, fungere som en tilleggsbarriere for de patogene bakteriene å trenge igjennom. I tarmen er det kun et enlaget epitel som skiller

---

<sup>6</sup> Bakterielle toksiner

den enorme opphopningen av bakterier i tarmlumen fra det relativt sterile miljøet på innsiden av den menneskelige kroppen. Når probiotiske melkesyrebakterier beskytter dette epitelet fra gjennomtrenging av tarmpatogener, kan man forhindre spredning av patogene bakterier til kroppens sterile rom. (McCoy 2008) Det er også spekulert i om melkesyrebakteriene innehar en evne til å omdanne potensielle matallergener til såkalte "tolerogener" som tarmens immunsystem ikke reagerer på. (Birkeland and Tandberg 2003)

Som nevnt tidligere, er tarmfloraen vår et ekstremt komplekst økosystem i tarmen som bidrar stort innenfor gastrointestinal helse og sykdom. Tarmfloraen har en viktig rolle i normal tarmfunksjon og opprettholdelse av tarmhomeostase, blant annet fordi tarmfloraen er essensiell i dannelsen av grunnlaget for både mucosale og systemiske immunsystemer. Dette bevises i forsøk gjort med såkalte sterile dyr, dyr som blir født og oppdratt under sterile betingelser og som aldri utvikler en normalflora. Slike sterile dyr har vist seg å være mer mottakelige for blant annet infeksjoner, nedsatt fordøyelsesenzymaktivitet og en ha en rekke svakheter i deres immunologiske system. (O'Hara and Shanahan 2006)

Forekomsten av et antall immunologiske sykdommer som allergiske lidelser, IBD, type 1 diabetes og MS har blitt tillagt den moderne livsstilen og som ofte bunner i spesifikke diett-, hygiene- og medisinvaner. Flere hypoteser har indikert at mangelen på utfordringer for immunsystemet til nyfødte vil resultere i et immunsystem som kan vise visse svakheter i voksenlivet. I den senere tid har noen av disse lidelsene blitt linket til en mulig ubalanse i utviklingen av det regulatoriske immunsystemet. Også dysbiose i eller endring av tarmfloraen kan være involvert i gastrointestinale sykdommer som diaré-tilstander, ulcerøs kolitt og IBD<sup>7</sup>, samt livsstilssykdommer som type 2 diabetes og fedme. (Grover, Rashmi et al. 2012) Regulerende signalveier er hovedsakelig trigget av ufarlige mikroorganismer og mangelen på eksponering av disse "gamle vennene" vil kunne forklare det økende antallet av immunoregulatoriske lidelser man ser i dag. (Guarner, Bourdet-Sicard et al. 2006)

---

<sup>7</sup> Irritabel tarm sykdom

En kritisk egenskap ved det mucosale immunsystemet er muligheten til å diskriminere mellom skadelige patogener og harmløse medlemmer av den naturlige tarmfloraen. Dette oppnås delvis ved en evolusjonært bevart familie av celleoverflate- og cytosolreseptorer fra det medfødte immunsystemet kalt pattern recognition receptors (PRR). Disse molekylene, bl.a. toll-like reseptorer (TLR) kan gjenkjenne bevarte mikrobielle komponenter, MAMP<sup>8</sup>. (Akira and Hemmi 2003) Det har blitt foreslått at forstyrrelsen av mucosabarrieren kan føre til at en rekke av disse MAMP blottlegges og interagerer med TLR-uttrykkende immunceller, noe som fører til en potent inflammatorisk respons. (Strober, Fuss et al. 2002) Paradoksalt nok, selv om både naturlige og patogene bakterier uttrykker disse MAMP og er kapable til å trigge PRR, vil bakterier i vår normalflora ikke indusere en inflammatorisk respons. For å forklare denne åpenbare motsetningen, har det blitt foreslått at mens patogene bakterier kan komme gjennom den epiteliale barrieren og aktivere den TLR-avhengige inflammatoriske kaskaden, vil naturlige bakterier bli stoppet ved epitelcelleoverflaten. Det har også blitt vist at gjenkjenningen av de naturlige bakteriene fra TLR ved vertcellens overflate spiller en viktig rolle i å opprettholde tarmens homeostase. (Rakoff-Nahoum, Paglino et al. 2004) (Grangette 2010) Ut i fra dette, vil man anta at den fysiske barrieren som stopper tarmpatogener fra å komme inn til og trenge igjennom tarmepitelet er særlig essensielt.

---

<sup>8</sup> Microbe-associated molecular pattern

## HVILKE TYPER PROBIOTIKA FINNES?

Probiotiske mikroorganismer er hovedsakelig bakterier fra slektene *Lactobacillus* og *Bifidobacterium* som man også finner normalt i den menneskelige mikrobiologiske tarmflora. Utvelgelsen av hvilke stammer man vil bruke til å inkorporeres i et næringsmiddelprodukt består av strenge og komplekse screeningsregimer. Disse regimene skal sikre at melkesyrebakteriene kan overleve passasjen gjennom mage- og tarmsystemet, samt gi helsebringende effekter på verten. Det er også bred akseptans i forskermiljøene for at probiotika til human bruk skal komme fra en human kilde. (Lee and Salminen 2009)

Probiotiske organismer tilsettes vanligvis i matvarer enten som frysetørket pulver i mengden  $10^{10}$  -  $10^{12}$  cfu/g<sup>9</sup> eller som frosne pellets i konsentrasjonene  $10^9$ - $10^{10}$  cfu/g. Siden den probiotiske ingrediensen er et levende materiale, er det viktig at den oppbevares korrekt både før og etter tilsetning til matvaren. (Lee and Salminen 2009) Det å opprettholde høy kvalitet, sikkerhet, stabilitet og virkeevne av de probiotiske formuleringene under hele produksjonsprosessen og lagringskjeden er ganske krevende og kan kun oppnås når det foreligger et effektivt regulatorisk rammeverk. (Grover, Rashmi et al. 2012)

Probiotika kan tilsettes i matvarer på ulike vis, de vanligste er:

- Tørrblandet i matvarer og pulver som f.eks morsmelkerstatning
- Spredt i væske eller semivæske-produkter slik som juice og iskrem
- Inokulert i fermenterte produkter som yoghurt og fermentert melk (Lee and Salminen 2009)

Eksempler på matvarer som kan brukes til tilsetning av probiotiske melkesyrebakterier er: yoghurt, fermentert melk, modne eller ferske oster, iskrem, melkebaserte desserter, juice, sjokolade, tørre produkter som morsmelkerstatning og næringspulver, fermentert soyamelk, fermenterte kornprodukter og fermentert kjøtt. (Lee and Salminen 2009) I tillegg markedsføres det en rekke kapsler som inneholder ulike mengder av probiotiske stammer. Studier av bakterienes overlevelse i ulike næringsmidler og som kapsler viser

---

<sup>9</sup> Colony forming unit/gram

at bakteriene overlever bedre i melk enn i andre medier eller i kapselform. (Birkeland and Tandberg 2003) I Norge er melk- og yoghurtprodukter mest brukt som probiotiske næringsmidler, i tillegg finnes en rekke forskjellige kapsler man får kjøpt på apotek og helsekostforetninger. En oversikt over de vanligste probiotikaproduktene man finner her til lands og hvilke bakterier som er tilsatt de ulike varene, er vedlagt i tabell 1.

Flere faktorer påvirker overlevelsen av probiotika i mat og matvarer. Det er mange områder hvor mikroorganismene kan gå til grunne, så det er viktig å tenke på bevaring av bakteriene fra det punktet hvor de tilsettes matvaren, og til de når vertens mage-/tarmsystem. Et av de selvsagte hovedpunktene i denne prosessen er hvilken type probiotikum man velger. Da med tanke på hvilken art og stamme, og at man er inneforstått med hvilke egenskaper denne mikroorganismen har. I tillegg må man ta hensyn til disse punktene når man evaluerer evnen melkesyrebakteriene har til å overleve i matvaren:

- Den fysiologiske tilstanden til det tilsatte probiotikumet - f.eks at det må være i sin vegetative form hvis det tilsettes i væskebaserte matvarer som yoghurt. Det vil da være mer metabolsk aktivt enn hvis det ble tilsatt som tørket probiotikum i pulverbaserte matvarer.
- De fysiske og kjemiske forutsetningene for prosesseringen av matvaren
- De fysiske vilkårene for produktets produksjon og lagring - f.eks vil utsettelse for høy temperatur føre til et drastisk fall i antall levedyktige bakterier. For vegetative matvarer er kald lagring essensielt.
- Den kjemiske sammensetningen av produktet - dette gjelder blant annet surhet, oksygeninnhold og fuktighet.
- Interaksjoner med andre komponenter i produktet som kan være inhibitoriske eller protektive på melkesyrebakteriene. (Lee and Salminen 2009)

Mer kommersielle faktorer er også viktige å ta hensyn til, da det til syvende og sist skal bli en salgbar vare. Derfor er det fra produsentens side viktig å ta hensyn til en produktsammensetning og -forsegling som sammen med miljøfaktorer sørger for adekvate forhold for probiotikumet inntil en akseptabel holdbarhetsdato. Og selvfølgelig må tilsetningen av probiotika i matvaren ikke forringe smak og konsistens på produktet. (Lee and Salminen 2009)

## DOSERING

Hvordan probiotika doseres er avhengig av en rekke faktorer. Først og fremst er dosen avhengig av hvilken type probiotika som er tilsatt matvaren. Deretter vurderes administrasjonshyppighet, med inntak vanligvis fra en til fire ganger daglig. Også tidspunkt for administrasjonen er en faktor å vurdere, da med tanke på om probiotika skal tas før, under eller etter et måltid. Dette har sammenheng med blant annet absorpsjon og passasje av mageinnhold, samt tilgjengelighet til tarmmukosa og muligheten for adhering. Også varighet av administrasjonen er essensielt, da dette kan strekke seg fra én dag til flere måneder avhengig av årsaken til bruk av probiotika. Og særlig administrasjonsmetode da dette kan variere fra fermentert mat, ulike drikker, kapsel- og pulverform. I tillegg er det selvsagt en faktor hvilken tilstand probiotikumet er ment å virke på, og om det skal virke i forebyggende eller behandlende hensikt. (Lee and Salminen 2009)



## HVA BRUKES PROBIOTIKA MOT?

Den allmenne oppfatningen er at probiotika hovedsakelig er ment å skulle virke i mage- og tarmsystemet, men det finnes også påstander om at probiotika har effekt i andre deler av kroppen som blant annet munnhulen, skjeden og huden. (Schrezenmeir and Vrese 2001) Listen er relativt lang over hvilke type effekter og hvilke tilstander det foreløpig antas at probiotika har effekt på. Her kan nevnes:

- Næringsmessige effekter ved laktose malabsorpsjon
- Forebygging og behandling av orale infeksjoner og tannkaries
- Forebygging og behandling av diaré, herunder:
  - akutt diaré hos barn
  - antibiotika-assosiert diaré
  - *Clostridium difficile*-assosiert diaré
  - "reisediaré"
  - diaré hos pasienter som mottar sondeernæring
- Behandling av Irritabel tarm syndrom (IBS)
- Forebygging og behandling av Irritabel tarm sykdom (IBD)
- Behandling av *Helicobacter pylori*-assosiert infeksjon i magesekken
- Forebygging av postoperative infeksjoner
- Forebygging og behandling av luftveisinfeksjoner
- Forebygging og behandling av allergiske sykdommer
- Antitumoreffekt
- Senke kolesterolnivået i serum
- Forsterkning av vaksineeffekt (Lee and Salminen 2009)

Som nevnt innledningsvis i oppgaven er studiene og artiklene om emnet probiotika mange, og hovedtyngden av disse artiklene bunner i forskning og studier på om probiotika har en gunstig effekt i forebyggingen eller behandlingen av visse tilstander. I mange tilfeller er forskningen ikke fullstendig, og det kreves ytterligere undersøkelser for å fastslå virkningen av spesifikke bakterierarter og -stammer mot spesifikke tilstander. På en internasjonal konferanse om probiotika i India i 2012 var det dog bred enighet om at det nå finnes nok bevis grunnet i vitenskapelige data med god kvalitet, til

å foreslå at probiotiske intervensjoner kan være effektive i ulike typer av diaré-tilstander, kroniske gastrointestinale inflammasjonstilstander som pouchitt, nekrotiserende enterokolitt, allergiske reaksjoner og laktoseintoleranse. (Grover, Rashmi et al. 2012)

En av årsakene til at det kan være så vanskelig å stadfeste om probiotika er nyttig i forhold til spesifikke tilstander kan være at probiotika i seg selv er et vidt begrep. Man snakker om flere hundre forskjellige bakteriearter, og under artene igjen, finnes det forskjellige bakteriestammer med ulike sero- og biotyper. Hver og en av de ulike bakteriene kan inneha forskjellige virkninger og vil da selvsagt kunne påvirke den menneskelige organismen på ulike vis. I så måte kan man si at alle mikroorganismer som er kvalifisert som probiotika, har forskjellig virkeevne (Cain and Karpa 2011). I tillegg til de ulike bakterienes virkeevne, vil også komponenter tidligere nevnt i oppgaven være essensiell i hvordan den menneskelige friske eller syke kroppen reagerer på de tilsatte melkesyrebakteriene. Dette gjelder blant annet sammensetning av produkt, dosering av produktet og lengden av behandlingen.

I en review-artikkel skrevet i 2009 ble det gjennomgått publisert litteratur fra 2005 til 2008 på emnet bruk av probiotika hos kritisk syke i sykehus. Denne artikkelen konkluderer også med at effekten av probiotika brukt forebyggende eller behandlende ved antibiotika-assosiert diaré, *Clostridium difficile*-infeksjon og diaré som ikke er relatert til antibiotikabruk, ikke er vel dokumentert og krever videre studier. Det samme gjelder også bruk av probiotika ved *Helicobacter pylori*-infeksjon samt brukt ved AIDS kombinert med Hodgkins sykdom. Etter omfattende litteraturgjennomgang kan det virke som om probiotika gitt til sykehusinnlagte barn faktisk har en negativ effekt da man så en økning i antall infeksjoner hos disse barna. PROPATRIA-studien<sup>10</sup> blir også tatt opp i denne gjennomgangsartikkelen. Denne studien har vist at profylaktisk bruk av probiotika hos pasienter med mistenkt akutt pankreatitt gir økt sykkelighet og dødelighet. (Yazdankhah, Midtvedt et al. 2009) De nevnte studiene hvor probiotika ikke har vist effekt, eller til og med har vist en negativ effekt har vært studier gjort på svært syke og tildelt kritisk syke barn og voksne. I så måte kan man anta ut fra litteraturen

---

<sup>10</sup> Studie på probiotikaprofylakse gitt til pasienter med forventet alvorlig akutt pankreatitt

gjennomgått, at de sykeste pasientene, spesielt de som er innlagt på sykehus, bør unngå å få tilført probiotika gjennom kosten.

Selv om studiene omkring probiotikabruk viser lite konsekvente data, må man anta at probiotika vil være svært kostnadseffektivt i mange tilfeller hvor det viser seg å være sykdomsforebyggende eller -behandlende.

## PROBIOTIKA ASSOSIERT MED ANTIBIOTIKAADMINISTRASJON

Antibiotika er blant de mest foreskrevne legemidlene verden over. Antibiotisk behandling kan forstyrre tarmfloraens motstand mot kolonisering, som kan føre til et vidt spekter av symptomer - især antibiotika-assosiert diaré. *Clostridium difficile* er patogenet som oftest er assosiert med en oppurtunistisk proliferasjon etter nedbrytelsen av koloniseringsmotstanden forårsaket av antibiotikaadministrasjon. Spekteret av *C. difficile*-relaterte sykdommer strekker seg fra asymptomatisk tarmkolonisering til diaré, kolitt, pseudomembranøs kolitt og død. (Johnston, Ma et al. 2012) Omtrent en tredjedel av tilfellene av antibiotika-assosiert diaré kan tilskrives *C. difficile*. Som nevnt i forrige kapittel, ble det i review-artikkelen fra 2009 ikke funnet holdepunkter for at probiotika virket forebyggende mot antibiotika-assosiert diaré eller CDAD<sup>11</sup>. Det har dog forekommet studier som viser det motsatte. I artikkelen Probiotics for the Prevention of *Clostridium difficile* associated diarrhea, ble det funnet bevis med moderat kvalitet for at probiotika har en beskyttende effekt i forebyggelsen av CDAD. (Johnston, Ma et al. 2012) Dette gjelder hos pasienter som ikke er immunsupprimerte eller alvorlig svekket. Forfatterne av artikkelen kommer med et viktig poeng når de angir at probiotika har lave kostnader samt at det ikke er bevist at probiotika-bruk hos disse pasientene gir ugunstige bivirkninger. Med dette i mente, finnes det ingen åpenbar årsak til å ikke oppfordre til bruk av probiotika hos pasienter som mottar antibiotikabehandling og som har vesentlig risiko for *Clostridium difficile* assosiert diaré.

---

<sup>11</sup> *Clostridium difficile* assosiert diaré

## ANTIBIOTIKARESISTENS

Opprinnelsen av antibiotikaresistens er et kontroversielt tema. Flere mener at overfloden av resistensfaktorer i bakteriene skyldes menneskelig aktivitet og den kliniske bruken av antibiotika. Men nylige studier har vist at antibiotikaresistensgener fantes lenge før menneskene begynte å bruke antibiotika. (Cox and Wright 2013)

I løpet av de siste 3,5-3,7 milliarder år, har livet overvunnet alle de utfordringene det ble utsatt for, grunnet dets ekstraordinære evne til å forandre seg og tilpasse seg. Mikrober, den mest vidstrakte formen for liv vår planet trolig har sett, har demonstrert en utrolig fleksibilitet og de kan således finnes i alle miljøer hvor det letes etter dem; fra evigvarende issystemer til kokende vann, fra ekstreme pH-forhold til overveldende trykk. Mikrobenes høye populasjonstall, deres utrolige genomplastisitet og deres evne til å utveksle genetisk informasjon mellom svært ulike arter, gir dem en uendelig tilpasningsevne. Derfor skulle det ikke komme som et sjokk for oss at mikroorganismer har utviklet mekanismer for å motstå alle slags våpen menneskeheten utvikler mot dem. (Rodríguez-Rojas, Rodríguez-Beltrán et al. 2013) For bakteriene utgjør antibiotika en truende ny seleksjonsfaktor i darwinistisk forstand. (Høiby, Vestrheim et al. 2008) Og i kjent darwinistisk stil, vil da de sterkeste bakteriene overleve, noe som utgjør en enda større utfordring for dem av oss som vil at antibiotika skal virke tilstrekkelig når vi har behov for det.

Bakterier kan utvikle antibiotikaresistens via flere mekanismer, inkludert mutasjonsendringer som endrer antibiotikas målsted, forandringer i cellens permeabilitet og utsondring (efflux), samt horisontal overføring av resistensgener. (Rodríguez-Rojas, Rodríguez-Beltrán et al. 2013) Det at mikrobenes i det lange løp har tilgang til mange andre mikrobers arvemateriale, er et av de viktigste fenomen i vår tid. Fenomenet betyr at også medisinsk lite aktuelle mikrober kan bidra til resistensutviklingen, selv om de i seg selv ikke forårsaker human sykdom: de kan nemlig forsyne mer aggressive naboer med resistensgener via transformasjon. (Høiby, Vestrheim et al. 2008) Kanskje er det derfor WHO karakteriserer antibiotikaresistens som en globalt bekymring. (WHO 2012)

Melkesyrebakterier har en medfødt resistens mot mange antibiotika. Dette er ikke av den overførbare typen resistens, men den representerer en medfødt arts- eller slektsegenskap hos organismen og finnes i deres genom. Disse tilfellene av resistens har liten sannsynlighet for å utgjøre en sikkerhetsbekymring. Melkesyrebakterier og relaterte organismer, med unntak av enterokokker, er sjelden assosierte med infeksjoner, og selv i de tilfellene der slik infeksjon oppstår er det flere trygge antibiotika tilgjengelig som bakteriene er sensitive mot. Selv om plasmid-assosiert antibiotikaresistens ikke er vanlig blant melkesyrebakteriene, finner det sted, og dette bør det tas hensyn til når probiotiske produkter fremstilles. Bakteriestammer som innehar resistente plasmider bør ikke brukes som verken humane eller animale probiotika. (Salminen, von Wright et al. 1998)

## SIKKERHETEN BLANT PROBIOTIKA

Probiotika er levende mikroorganismer og som alle levende organismer vil probiotika interagere med verten. Teoretisk sett, er det fire typer bivirkninger probiotika kan forårsake:

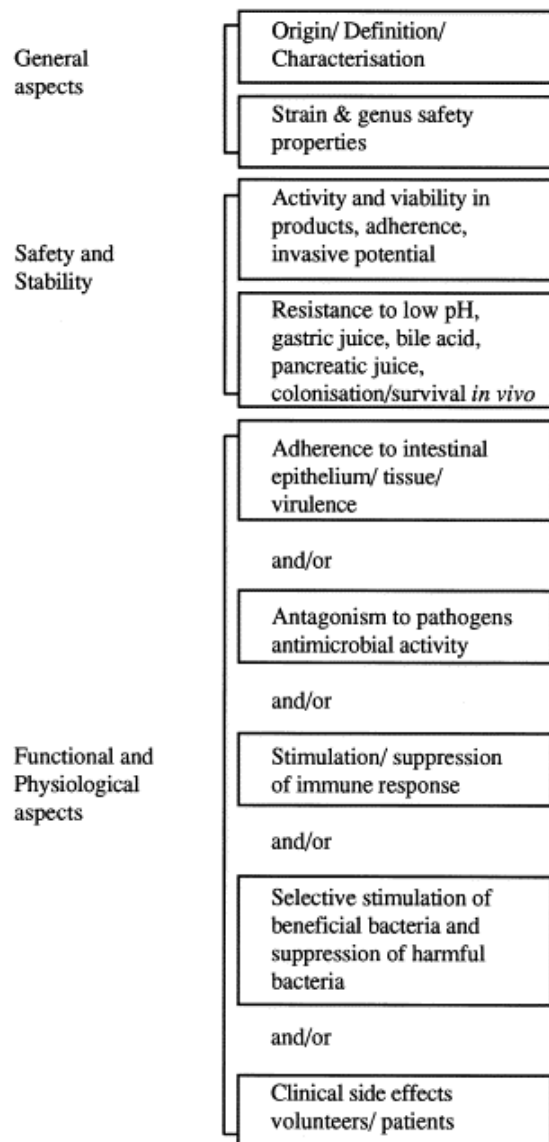
- systemiske infeksjoner
- risiko for skadelig metabolsk aktivitet
- risiko for adjuvante bivirkninger og immunmodulering
- risiko for genoverføring (Salminen, von Wright et al. 1998)

Som nevnt i forrige kapittel er et av de sikkerhetsmessige hensynene man må ta når man skal produsere et probiotisk næringsmiddel, hensynet til evt. antibiotikaresistens gjennom plasmidoverføring. Salminen et. al. forfattet i sin gjennomgangsartikkel tre tilnærmelser man kan bruke for å evaluere sikkerheten til en probiotisk stamme:

- studier på de medfødte egenskapene til stammen, f.eks. antibiotikaresistens
- studier på de farmakokinetiske egenskapene til stammen,
- studier som leter etter interaksjoner mellom stammen og verten

Se også figur 1.

Arter i slektene *Lactobacillus* og *Lactococcus* blir vanligvis gitt statusen "generally-recognised-as-safe" (GRAS), mens arter i slektene *Streptococcus* og *Enterococcus* og noen andre slekter innen melkesyrebakteriene innehar noen oppurtunistiske patogener. (Salminen, Wright et al. 1998)



Figur 1. Seleksjonskriterier for probiotika. (Salminen, von Wright et al. 1998)



## UTFORDRINGER TIL FREMTIDIG BRUK

Den første årlige konferansen i Probiotic Association of India (PAi) og det internasjonale symposiet om "Probiotics for human health - New innovations and emerging trends" ble avholdt 27.-28. august 2012 i New Dehli i India med omkring 200 deltakere fra hele verden. Her ble det blant annet diskutert hvilke utfordringer man nå står ovenfor når det kommer til probiotikas fremtid.

På denne konferansen kom man fram til noen av de aktuelle utfordringene relatert til probiotikas funksjonalitet som har behov for umiddelbar oppmerksomhet og eventuelt diskusjon i et åpent fora. Disse var:

- virkeevnen og sikkerheten blant probiotika
- etableringen av dets helsepåstander mot spesifikke sykdommer i målpopulasjonen, både in vitro og in vivo
- virkningsmåten og valideringen av godt designede kliniske studier
- utviklingen av probiotiske produkter
- effektiv dosering
- stabilitet og overlevelse av probiotika gjennom prosessering og lagring (Grover, Rashmi et al. 2012)

Jeffrey I. Gordon tar et oppgjør med fremtidens probiotika-utfordringer i sin artikkel fra 2012. Han er blant annet bekymret for om neste generasjons probiotika vil være klassifisert som legemidler, og hvilke konsekvenser dette vil ha både for næringsmiddel- og legemiddelindustrien. Samtidig mener han at det økende kravet samfunnet har til informasjon om dosering, sikkerhet og kliniske endepunkt fører til at en mer omfattende godkjenningssprosess for de kommende studiene på probiotika. Samtidig tar han opp emnet rundt den stadig økende kunnskapen om interaksjonen mellom diett og tarmflora og hvordan denne kunnskapen vil påvirke påstandene om helsegevinster av matvarer og strategier for å skille mellom ulike matvarer. Alt dette mener Gordon kan forårsake en ny epoke av presisjonsnæring, noe som kan være en utfordring, men som samtidig vil gi et større på matvarer som legemidler for sykdomsforebygging og -bekjempelse. (Gordon 2012)

Nye arter og mer spesifikke strains av probiotika identifiseres kontinuerlig. Man kan ikke anta at disse nye probiotiske organismene deler den samme historiske sikkerheten som testede, trygge strains. Før man inkorporerer dem i produkter, må nye strains evalueres nøye og testes både for sikkerhet og effektivitet. Hvis funksjonell mat skal gjøre et økende inntrykk på den Europeiske matmarkedet, er det nødvendig å forsikre seg om at forbrukeren får presis og korrekt informasjon og en klar beskjed om dets helsegevinster. (Salminen, von Wright et al. 1998)

## DISKUSJON

Probiotika er et enormt stort tema som er høyaktuelt i mange forskningsmiljøer. Dets bruk har vært kjent i lang tid, men det gjenstår fremdeles mye forskning før man kan komme frem til gode konklusjoner om melkesyrebakterienes virkeevne. I de fleste tilfeller vil bruk av probiotika være uskyldig og ufarlig, men det anbefales ikke å tilsette melkesyrebakterier i kosten til kritisk syke pasienter eller pasienter med nedsatt immunforsvar samt vise forsiktighet ved bruk hos yngre barn med ikke fullt utviklet immunforsvar. Inntil mer forskning foreligger, finnes det dog ingen grunn til å unngå bruken av probiotika, spesielt ikke hvis man opplever subjektiv bedring av sine plager eller generelt merker helsefremmende effekt.

## REFERANSER

- Abedon, S. T. (1998). "Identification of bacteria." Retrieved 27.05.13, 2013, from <http://www.mansfield.ohio-state.edu/~sabedon/biol3010.htm>.
- Akira, S. and H. Hemmi (2003). "Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family." *Immunology letters* **85**(2): 85-95.
- Benno, P., L. Blomquist, et al. (2012). "Tarmfloran - kroppens största organ." *Läkartidningen* **107**(13-14): 900-903.
- Benno, P., I. Ernberg, et al. (2010). "Probiotika - tarmens vänner eller fiender." *Läkartidningen* **107**(13-14): 907-909.
- Birkeland, S. E. and A. Tandberg (2003). "Kan probiotiske melkesyrebakterier fremme helsen?" *Tidsskrift for Den norske legeforening* **123**(12): 1701-1703.
- Brøgger, A. and K. Høiland (2013). "Systematikk i biologi." Retrieved 10.05.13, 2013, from [http://snl.no/systematikk\\_i\\_biologi](http://snl.no/systematikk_i_biologi).
- Cain, A. M. and K. D. Karpa (2011). "Clinical Utility of Probiotics in Inflammatory Bowel Disease." *Alternative Therapies in Health and Medicine* **17**(1): 72-79.
- Chumchalová, J., J. Stiles, et al. (2004). "Characterization and purification of acidocin CH5, a bacteriocin produced by *Lactobacillus acidophilus* CH5." *Journal of Applied Microbiology* **96**(5): 1082-1089.
- Cox, G. and G. D. Wright (2013). "Intrinsic antibiotic resistance: Mechanisms, origins, challenges and solutions." *International Journal of Medical Microbiology*.
- DSMZ (2013). "Prokaryotic Nomenclature Up-to-Date - Bifidobacterium." Retrieved 24.04.2013, 2013, from [http://old.dsmz.de/microorganisms/bacterial\\_nomenclature\\_info.php?genus=Bifidobacterium](http://old.dsmz.de/microorganisms/bacterial_nomenclature_info.php?genus=Bifidobacterium).
- DSMZ (2013). "Prokaryotic Nomenclature Up-to-Date - Lactobacillus." Retrieved 24.04.13, 2013, from [http://old.dsmz.de/microorganisms/bacterial\\_nomenclature\\_info.php?genus=Lactobacillus](http://old.dsmz.de/microorganisms/bacterial_nomenclature_info.php?genus=Lactobacillus).
- Dykhuizen, D. E. and L. Green (1991). "Recombination in *Escherichia coli* and the Definition of Biological Species." *Journal of Bacteriology* **173**(22): 7257-7268.
- FAO/WHO (2002). Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. M. Araya, L. Morelli, G. Reid et al. London Ontario, Canada, Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization.

Fuller, R. (1992). History and development of probiotics. Probiotics - the scientific basis. R. Fuller. London, UK, Chapman & Hall: 1-8.

Ghishan, F. K. and P. R. Kiela (2011). "From probiotics to therapeutics: another step forward?" The Journal of Clinical Investigation **121**(6): 2149-2152.

Goering, R. V., H. M. Dockrell, et al. (2008). Mims' Medical Microbiology. Philadelphia, USA, Elsevier Ltd.

Gordon, J. I. (2012). "Honor thy gut symbionts redux." Science **336**(6086): 1251-1253.

Grangette, C. (2010). Probiotics and Inflammatory Immune Responses. Dietary Components and Immune Function. R. R. Watson, S. Zibadi and V. R. Preedy, Springer Science+Business Media LLC: 591-610.

Grover, S., H. M. Rashmi, et al. (2012). "Probiotics for human health - new innovations and emerging trends." Gut Pathogens **4**(15).

Guarner, F., R. Bourdet-Sicard, et al. (2006). "Mechanisms of Disease: the hygiene hypothesis revisited." Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol **3**(5): 275-284.

Hall, J. E. (2011). Guyton and Hall textbook of medical physiology. Philadelphia, USA, Saunders Elsevier.

Hammes, W. P. and R. F. Vogel (1995). The genus *Lactobacillus*. The Genera of Lactic Acid Bacteria. B. J. B. Wood and W. H. Holzapel, Springer US. **2**: 19-54.

Høiby, E. A., D. F. Vestheim, et al. (2008). "Bakteriell resistens mot antibiotika." Tidsskrift for Den norske legeförening **128**(21): 2452-2456.

Johnston, B. C., S. S. Y. Ma, et al. (2012). "Probiotics for the Prevention of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea." Annals of Internal Medicine **157**(12): 878-888.

Kandler, O. and N. Weiss (1986). Genus *Lactobacillus*. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. P. H. A. Sneath, N. S. Mair, M. E. Sharpe and J. G. Holt. Baltimore, USA, Williams and Wilkins. **Vol. 2**: 1208-1234.

Lee, Y. K. and S. Salminen (2009). Handbook of probiotics and prebiotics. Hoboken, New Jersey, USA, John Wilkins & Sons, Inc, Publications.

Marteau, P., P. Pochart, et al. (1993). "Fate and effects of some transiting microorganisms in the human gastrointestinal tract." World Review of Nutrition and Dietetics **74**: 1-21.

McCoy, K. (2008). Role of Commensal Flora in Mucosal Immune Development. Abbott Nutrition Research Conference. Columbus, Ohio: 1-14.

Morelli, L. and L. Capurso (2012). "FAO/WHO Guidelines on Probiotics: 10 Years Later." Journal of Clinical Gastroenterology **46**: S1-S2  
10.1097/MCG.1090b1013e318269fdd318265.

O'Hara, A. M. and F. Shanahan (2006). "The gut flora as a forgotten organ." EMBO Rep **7**(7): 688-693.

Rakoff-Nahoum, S., J. Paglino, et al. (2004). "Recognition of Commensal Microflora by Toll-Like Receptors Is Required for Intestinal Homeostasis." Cell **118**(2): 229-241.

Rodríguez-Rojas, A., J. Rodríguez-Beltrán, et al. (2013). "Antibiotics and antibiotic resistance: A bitter fight against evolution." International Journal of Medical Microbiology.

Salminen, S., A. von Wright, et al. (1998). "Demonstration of safety of probiotics — a review." International Journal of Food Microbiology **44**(1-2): 93-106.

Salminen, S., A. v. Wright, et al. (1998). "Demonstration of safety of probiotics - a review." International Journal of Food Microbiology **44**(1-2): 93-106.

Scardovi, V. (1986). Genus *Bifidobacterium*. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. P. H. A. Sneath, N. S. Mair, M. E. Sharpe and J. G. Holt. Baltimore, USA, William and Wilkins. **Vol. 2**: 1418-1434.

Schrezenmeir, J. r. and M. d. Vrese (2001). "Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition." The American Journal of Clinical Nutrition **73**: 361-364.

Strober, W., I. J. Fuss, et al. (2002). "THE IMMUNOLOGY OF MUCOSAL MODELS OF INFLAMMATION1." Annual Review of Immunology **20**(1): 495-549.

Ventura, M., D. v. Sinderen, et al. (2004). "Insight into the taxonomy, genetics and physiology of bifidobacteria." Antonie Van Leeuwenhoek **86**: 205-223.

VKM (2005). Risk assessment on use of *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) as an ingredient in infant formula and baby foods, Vitenskapskomiteen for mattrygghet: 1-20.

WHO (2012). "Fact sheet no 194 - Antimicrobial resistance." Retrieved 02.02.13, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>.

Widmaier, E. P., H. Raff, et al. (2008). Vander's Human Physiology - The mechanisms of body functions. New York, NY, USA, McGraw-Hill Companies.

Yazdankhah, S., T. Midtvedt, et al. (2009). "The use of probiotics for critically ill patients in hospitals." Microbial Ecology in Health and Disease **21**(3-4): 114-121.

VEDLEGG

	<i>L. acidophilus</i>	<i>L. rhamnosus</i>	<i>L. paracasei</i>	<i>L. bulgaricus</i> LBY-27	<i>L. plantarum</i>	<i>L. salivarius</i>	<i>L. casei</i>	<i>L. gasseri</i>	<i>L. fermentum</i> LN99	<i>B. animalis</i>	<i>B. lactis</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>B. longum</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i> STY-31	<i>Lactococcus lactis</i>
<b>Kapsler:</b>																
Nycopro biotika+	X	X	X		X	X					X	X		X		
Nycopro treg mage		X			X		X				X	X	X			
Nycopro feriemage	X	X			X	X						X				X
Nycopro friskere mage	X	X										X	X			
Idoform tyggetablett		X (1)										X (3)				
Idoform classic plus	X (5)		X (6)							X (7,8)						
Idoform travel	X (2)	X (1)		X								X (3)			X	
Idoform regular	X (2)	X1										X (3)				
<b>Syrnet melk eller yoghurtur:</b>																
Biola - alle typer	X (2)	X (1)										X (3)				
Cultura - alle typer	X (2)											X (3)				
Activia - alle typer										X (4)						
<b>Barnemat</b>																
Nestlé - NAN 4 Juniormelk		X											X			
Nestlé - tre typer grøt*										X						
<b>Vaginalkapsler og tamponger:</b>																
Ecovag balance		X						X								
Vivag	X															
Ellen tampong		X (9)						X (10)	X							

Tabell 1: Oversikt over probiotikaprodukter og dets bakterieinnhold

\* - Sinlac spesialgrøt, Min første risgrøt med mais,  
Min første risgrøt med mais og banan.

- 1) *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG)
- 2) *Lactobacillus acidophilus* La-5
- 3) *Bifidobacterium bifidus* Bb-12
- 4) *Bifidobacterium animalis* subspecies *lactis*
- 5) *Lactobacillus acidophilus* ncfm®
- 6) *Lactobacillus paracasei* lpc-37
- 7) *Bifidobacterium animalis* subspecies *lactis* bi-07
- 8) *Bifidobacterium animalis* subspecies *lactis* bi-04
- 9) *Lactobacillus rhamnosus* LN113
- 10) *Lactobacillus gasseri* LN40