

## Pre ve Probiyotikler

### Prebiotics and probiotics

Tufan Kutlu

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

#### Özet

Probiyotikler ağız yoluyla yeterli miktarda alındığında konağın sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalardır. Probiyotiklerin çocuklarda akut gastroenterit tedavisinde ve antibiyotiğe bağlı ishalden korunmada yararlı olduğu gösterilmiştir. Düşük doğum tartılı bebeklerde de nekrotizan enterokoliti önleyebildikleri yönünde kanıtlar vardır. Klinik çalışmalar, probiyotiklerin çocuklarda *Helicobacter pylori* gastriti, iritabl kolon sendromu, ülseratif kolit ve infantil kolik tedavisinde ve atopik hastalıklardan korunmada umut verici olduğunu ancak yeni çalışmalarla doğrulanması gerektiğini göstermektedir. Probiyotiklerin kanser ve Crohn hastalığı tedavisinde etkisi gösterilememiştir. Probiyotiklerin immun yetersizliği olan ya da ciddi bir hastalığı bulunan çocuklarda güvenli olmayabileceği düşünülmektedir. Probiyotikler sindirilmeyen ancak barsakta fermente olan ve kolondaki bakterilerin çoğalmasını ve/veya etkinliğini olumlu yönde etkileyen besin öğeleridir. Çocuklarda prebiyotiklerin etkisini inceleyen çok fazla çalışma olmasa da uzun süre kullanım sonucunda atopik egzamadan ve enfeksiyonlardan korunmada yararlı olabilecekleri düşünülmektedir. (*Türk Ped Arş 2011; 46 Özel Sayı: 59-64*)

**Anahtar sözcükler:** Probiyotikler, probiyotikler, çocuklar, ergenler, sağlık yararları

#### Summary

Probiotics are live microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host. Use of probiotics has been shown to be effective in treating acute viral gastroenteritis and preventing antibiotic-associated diarrhea in children. There is some evidence that probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. The results of clinical trials in which probiotics were used to treat childhood *Helicobacter pylori* gastritis, irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, and infantile colic, as well as to prevent childhood atopy, although encouraging, are preliminary and require further confirmation. Probiotics have not been proven to be beneficial in treating human cancers and Crohn disease. There are also safety concerns with the use of probiotics in infants and children who are immunocompromised or seriously ill. Prebiotics are supplements or foods that contain a nondigestible food ingredient that selectively stimulates the favorable growth and/or activity of indigenous probiotic bacteria. There is a paucity of clinical trials examining prebiotics in children, although there may be some long-term benefit of prebiotics for the prevention of atopic eczema and common infections in healthy infants. (*Turk Arch Ped 2011; 46 Suppl: 59-64*)

**Key words:** Prebiotics, probiotics, children, adolescents, health benefits

#### Giriş

Probiyotikler ağız yoluyla yeterli miktarda alındığında konağın sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalardır. Probiyotikler sindirilmeyen ancak barsakta fermente olan ve kolondaki bakterilerin çoğalmasını ve etkinliğini olumlu yönde etkileyerek konağın sağlığını da iyileştiren besin öğeleridir.

Sinbiyotikler, probiyotik ve prebiyotiklerin birlikte bulunduğu şekildedir. Postbiyotikler ise probiyotik kültürlerinin biyolojik olarak etkin yan ürünleri olup, besinlere katıldıklarında sağlık üzerine olumlu katkıları görülebilen kısa zincirli yağ asitleri gibi maddelerdir (1).

Probiyotiklerin bu olumlu etkiyi gösterebilmeleri için konağın barsağında kolonize olmaları gerekmektedir. Günümüzde

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Tufan Kutlu, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-posta: tufankutlu@hotmail.com

*Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, Published by Galenos Publishing.*

çok sayıda hastalığın tedavisinde ve korunmada giderek artan bir oranda probiyotik kullanımı eğilimi söz konusu olmaktadır. Çocuklarda probiyotik kullanımı ile ilgili çok fazla çalışma bulunmadığı için elimizde bulunan veriler bazen çelişkili olabilmektedir (2).

Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda probiyotiklerin etkilerini değişik mekanizmalar yoluyla gösterdikleri anlaşılmıştır. Bunların başlıcaları, barsak florasını değiştirerek mukozadaki dengeyi olumlu yönde etkilemek, immun sistemde yardımcı T1 lenfositlerin yanıtını kolaylaştırmak ve immunglobulin E türü antikorların üretimini baskılayarak alerji yanıtını düzenlemektir. Probiyotiklerin çok sayıda enflamatuar olayda interferon-gama, tümör nekrozis faktor- $\alpha$ , interlökin 10 ve 12 gibi sitokinlerin oluşumunu azalttığı da gösterilmiştir (3-6).

Probiyotiklerin olumlu etkileri gösterildikçe çocukluk çağındaki kullanımları da giderek artmaktadır. Çocuklarda probiyotiklerin kullanıldığı ya da kullanılmamasının önerildiği başlıca hastalıklar akut gastroenteritler, antibiyotik ishali ve Clostridium difficile enfeksiyonu, enflamatuar barsak hastalıkları, iritabl barsak hastalığı, kabızlık, nekrotizan enterokolit ve kısa barsak sendromu, Helicobacter pylori tedavisi gibi gastrointestinal hastalıklar, besin alerjileri, atopik dermatit, egzama, alerjik rinit ve astım gibi alerjik ve solunum yolları hastalıkları ve ürogenital hastalıklardır (2,7-17). Probiyotiklerin ayrıca plazma lipid düzeylerini düşürebildiği ve hiperkolesterolemiden koruyabildiği de öne sürülmüştür (18).

### Akut gastroenterit

Probiyotik kullanımının en çok incelendiği alan enfeksiyöz ishallerdir. Çocuklarda enfeksiyöz ishal tedavisinde amaç dehidratasyonu engellemek, ishal süresini kısaltmak ve elektrolit dengesizliğini önlemektir. Bu nedenle antibiyotikler, oral ve intravenöz sıvı tedavileri yaygın olarak kullanılmaktadır. Probiyotiklerin bu hastalarda patojen mikroorganizmalarla yarışmaya girerek ve bağışıklık sistemini güçlendirerek etkili olabileceği düşünülmektedir (7,19).

Guarino ve ark. (20) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada 3-6 yaştaki akut gastroenterit tanılı 100 çocukta probiyotiklerin tedaviye katkısı incelenmiştir. Bu çocukların 48'ine randomize olarak oral rehidratasyon sıvısı (ORS), geri kalan 52' sine ise ORS arkasından günde 3 kez  $10^9$  CFU (colony forming unit/koloni oluşturan ünite) dozunda Lactobacillus GG (LGG) 200 ml süt ya da mama içinde en fazla 5 gün boyunca verilmiş ve LGG alanlarda ishalin %50 oranında azaldığı gösterilmiştir. Bu etkinin rotavirus pozitif olanlarda biraz daha fazla olduğu ancak istatistiksel fark olmadığı bildirilmiştir.

Çocuklarda ve erişkinlerde enfeksiyöz ishale probiyotik kullanımının değerlendirildiği 23 çalışmayı içeren bir Cochrane meta-analizinde olgular probiyotik kullananlar ve kullanmayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada toplam 1917 olgunun 1499' u 18 yaş altında çocuklardan oluşmaktaydı. Yirmibir çalışmada laktik asit bakterileri, iki çalışmada ise

Saccaromyces boulardii kullanılmıştır. Bu meta-analizde yer alan neredeyse tüm çalışmalarda probiyotiklerin yararlı olduğu gösterilmiş olup, ishal süresinin ortalama 29.2 saat kısaltıldığı görülmüştür (21).

İtalya'da yapılan başka bir çalışmada 5 değişik probiyotik suşunun ishal tedavisindeki etkisi 571 çocuk üzerinde araştırılmıştır. Bu çocuklar randomize olarak tek başına ORS ya da buna ilave olarak 5 gün boyunca bir ya da daha fazla probiyotik suşu ile tedavi edilmişlerdir. Kullanılan probiyotik suşları ise LGG, Saccharomyces boulardii, Bacillus clausii, Enterococcus faecium SF68 ya da Lactobacillus delbrueckii, Streptococcus thermophilus, Lactobacillus acidophilus ve Bifidobacterium bifidum karışımından oluşmaktaydı. Probiyotik olarak LGG ya da probiyotik karışımı alan çocuklarda ortalama ishal süresi (sırayla 78,5 ve 70 saat) sadece ORS alanlardan (115,5 saat) anlamlı olarak kısa bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (22).

Başka bir çalışmada da 3 ay 2 yaş arasındaki ishalleri çocuklarda Saccharomyces boulardii'nin etkinliği araştırılmıştır. Ayaktan ishal nedeniyle takip edilen 100 çocuk bu çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubuna plasebo, probiyotik grubuna ise 250 mg Saccharomyces boulardii içeren kapsüller (bir yaş altına 1 kapsül, üstüne ise 2 kapsül/gün) verilmiştir. Ortalama ishal süresi plasebo grubunda 6,16 gün, probiyotik grubunda ise 4,7 gün bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Dördüncü günde Saccharomyces boulardii alan grupta ortalama ishalleri dışkılama sayısı  $2,5\pm 1,4$ , plasebo grubunda ise  $3,5\pm 1,8$  olarak bulunmuştur ( $p<0,001$ ). İshalin 7 günü geçmesi probiyotik grubunda daha az sıklıkla bulunmuştur (23).

### Antibiyotik ishali

Antibiyotik tedavisi barsak florasında değişikliklere yol açarak sindirim ve emilim işlevlerini etkileyerek karın ağrısı ve ishale yol açabilir. Antibiyotik alan çocuklarda ishal sıklığı %40'lara varan oranlarda bildirilmiştir. Antibiyotik kullanımının başka bir yan etkisi ise bakteriyel aşırı çoğalmadır. Bu durumlara yol açabilen en önemli mikroorganizma Clostridium difficile' dir. Bu durum en çok bağışıklık sistemi baskılanmış ya da uzun süre hastahane de yatan hastalar ve çocuklarda görülür. Antibiyotik ishali antibiyotik tedavisi başladıktan itibaren tedavi bitiminden iki ay sonrasına kadar ortaya çıkabilir. Probiyotikler bu durumda barsağın koruyucu mukoza engelini yeniden oluşumuna ve bağışıklık düzeyinin artmasına katkıda bulunur (24-29).

Çocuklarda antibiyotik ishallerinin incelendiği 10 çalışmanın değerlendirildiği bir Cochrane meta-analizinde 1 ay ile 15 yaş arasındaki 1986 çocuk değerlendirilmiş (1015 tedavi, 971 kontrol) ve probiyotik kullanımının antibiyotik ishali ve Clostridium difficile enfeksiyonunu önleyebildiği gösterilmiştir. Araştırmacılar değişik yaş gruplarında, kullanılan antibiyotiklere göre ve kullanılan probiyotik mikroorganizma türüne yönelik yeni çalışmalar yapılması gerekliliğine dikkat çekmişlerdir (30).

## Nekrotizan enterokolit ve kısa barsak sendromu

Yapılan bir meta-analiz değerlendirmesinde 37 gestasyon haftasından küçük ve/veya 2500 gr altında doğan 1425 bebeğin değerlendirildiği seçilen 9 randomize çalışmanın sonuçlarına göre (Cochrane Neonatal Review Group) enteral yoldan probiyotik verilmesi ile nekrotizan enterokolit gelişmesinin anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir. Ancak probiyotik verilmesi nozokomiyal sepsis oranını etkilememiş ve parenteral beslenme süresini de kısaltmamıştır (13).

Kısa barsak sendromunda doğumsal ya da edinsel nedenlerle işlev gören barsak uzunluğu azalmış olup besinlerin sindirimi ve emilimi yeterli düzeyde gerçekleşemez. Çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada 9 ay 17,5 yaş arasındaki 21 kısa barsaklı çocuk üzerinde probiyotiklerin barsak geçirgenliği üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla 9 çocuğa günde 10 milyar CFU içeren LGG kapsülü, diğer 12 çocuğa ise plasebo içeren kapsül 4 hafta boyunca verilmiştir. Çalışma sonucunda her iki gruptaki barsak geçirgenliği farklı bulunmamıştır (14).

## İrritabl barsak sendromu

İrritabl barsak sendromu, biyokimyasal ya da anatomik bir bozukluk olmaksızın ishal, kabızlık, karın ağrısı, karın şişliği ve gaz gibi gastrointestinal yakınmalarla kendini gösteren bir hastalıktır. Çocuklarda ortalama %10-15 sıklıkla görülür (31). Etiyolojisi tam olarak belli olmadığı için tedavisi yakınmalara yöneliktir. Tedavide lifli, posalı gıdalarla beslenme yanında barsak motilitesini düzenleyen ilaçlar kullanılır. Son yıllarda barsak florasının bozulmasının da hastalığı etkilediği bildirilmiştir. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında hastaların barsak florasındaki koliform bakteriler, laktobasiller ve bifidobakterilerin kolonizasyonunun azaldığı bildirilmiştir. Bu nedenle tedavide probiyotik kullanan erişkin hastalarda yakınmaların azaldığı gösterilmiştir (32).

Çocuklarda çift kör plasebo kontrollü randomize bir çalışmada 50 çocuk iki gruba ayrılmış ve bir gruba LGG 10<sup>10</sup> CFU diğer gruba ise plasebo 6 hafta boyunca verilmiştir. Her iki grup arasında karın ağrısı, ishal ve kabızlık gibi yakınmalarda farklılık saptanmamıştır (11). İkinci bir randomize çalışmada 32 iritabl barsak sendromlu çocuk ile 72 hasta olmayan çocuğa LGG 3X10<sup>9</sup> ya da plasebo 4 hafta boyunca verilmiş ve LGG grubunda %33, plasebo grubunda %3 olguda ağrının kaybolduğu gözlenmişse de her iki grupta da bulguların iyileşmesi, ağrı sıklığı ve ciddiyeti, ilaç kullanımı ve okula devamsızlık gibi değişkenler arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (33).

## Kabızlık

Kabızlık çocukluk çağında oldukça sık görülen bir hastalıktır. Etiyolojisinde psikolojik etken de dahil olmak üzere çok sayıda neden bulunabilse de olguların çoğu fonksiyonel kabızlıktır. Hastalığın tedavisinde alınan sıvı ve posalı gıdaların artırılması yanında laksatifler de yaygın olarak kullanılmaktadır.

Son yıllarda probiyotiklerin erişkin ve çocuklarda tedavi amacıyla kullanılabilmesi öne sürülmüştür. Yapılan bir çalışmada Bekkali ve ark. (12) tarafından Roma kriterlerine göre kabızlık tanısı konan 4-16 yaşlarda 20 çocuk incelenmiş olup Bifidobacteria (B. bifidum, B. infantis, B. longum) ve Lactobacillus (L. casei, L. plantarum, L. rhamnosus) karışımı 4 hafta boyunca verilmiştir. Çocuklarda ortalama dışkı sayısı 2. hafta 2' den 4,2' ye, 4. haftada 3,8' e çıkmış olup, dışkı kaçırma hepsinde belirgin azalmış, karın ağrısı %45'ten %20'ye inmiştir.

Yapılan bir meta-analizde ise randomize kontrollü 5 çalışma (3 erişkin (n=266), 2 çocuk (n=111) çalışması) incelenmiş olup erişkinlerde B. Lactis DN-173 010, L. Casei Shirota ve E. Coli Nissle 917' nin olumlu etkisi görülmüştür. Çocuklarda ise L. Casei rhamnosus Lcr35' in olumlu etkisi görülürken LGG'nin yararı saptanmamıştır (34).

## Enflamatuar barsak hastalıkları

Crohn hastalığı gastrointestinal sistemin kronik tekrarlayıcı enflamatuar hastalığı olup, karın ağrısı, ishal, iştahsızlık, büyümede gerilik ve kilo kaybı gibi belirtilerle ortaya çıkar. Barsak flora değişikliğinin immun sistemi uyararak enflamasyondan sorumlu olan medyatörler aracılığı ile hastalığın alevlenmesine yol açabileceği bildirilmiştir. Hastaların neredeyse %40'ının klasik tedaviye ek olarak ya da tek başına alternatif tedavilere (probiyotikler dahil) yöneldiği gösterilmiştir (35,36). Bousvaros ve ark. (37) tarafından yapılan bir çalışmada Crohn hastalığı tanısı almış 39 çocuk hastaya klasik tedaviye ek olarak en az 10<sup>10</sup> CFU LGG ve 295 mg prebiyotik (inülin), kontrol grubunu oluşturan 36 olguya ise plasebo verilerek tekrarlamaya kadar geçen ortalama süreler ölçülmüş ve arada istatistiksel bir fark bulunmamıştır.

Ülseratif kolitli erişkinlerde kullanılan E. Coli Nissle 1917'nin remisyonu sağlamada 5-ASA kadar etkili olduğu gösterilmiştir (38). Henker ve ark. (39) tarafından 11-18 yaş arasındaki remisyonda olan ülseratif kolitli çocuklarda yapılan bir çalışmada 24 olguya bir yıl boyunca E. Coli Nissle, 10 olguya ise 5-ASA verilmiş ve her iki grupta hastalığın alevlenme sıklığı sırasıyla %25 ve %30 olarak bulunmuştur. Bu sürede ciddi bir yan etki ile karşılaşmamıştır. Diğer taraftan Miele ve ark. (10) yeni tanı konan ülseratif kolitli çocuklarda standart tedaviye (mesalamin ve steroid) eklenen probiyotik karışımının (VSL#3) remisyona sokmada standart tedaviden daha etkili olduğunu (%92,8 vs %36,4) göstermişlerdir (p<0,001). Probiyotik eklenen grupta 1 yıl içindeki tekrar sıklığı da (% 21,4) standart tedaviden (%73,3) daha az oranda bulunmuştur (P=0,014).

## Helicobacter pylori enfeksiyonu

On dört çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde H. pylori pozitif 1671 erişkin olgu tedavi edilmiş ve tedaviye probiyotik eklenmesinin başarı oranını arttırdığı ve antibiyotiklerin yan etkilerini azalttığı sonucuna varılmıştır. Çocuklarda değişik probiyotiklerle yapılan az sayıda çalışmada çelişkili

sonuçlar elde edilmiştir; Bifidobacterium animalis, L. Casei ve L. Reuteri ATCC 5573 tedaviyi olumlu yönde etkilerken, L. Acidophilus ve S. Boulardii'nin tedavi başarısını arttırmadığı gözlenmiştir (40-42,15).

### Alerji/solunum yolları hastalıkları

Besin alerjileri immün sistemin diyetle bulunan proteinlere karşı oluşturduğu beklenmeyen bir reaksiyon sonucunda oluşur (43). Anne sütü alan bebeklerin barsağında bifidobakteri ve laktobasil kolonizasyonu artmış olup, patojen mikroorganizmalara karşı bir engel oluşturmanın yanında daha sonradan alerji gelişme riskini de azaltır. Anne sütü almayan bebeklerde atopik hastalıkların riski artmıştır (44,45).

Abrahamsson ve ark. (46) gebelere probiyotik verilmesinin bebekleri üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Bu nedenle 188 gebeye 36. gestasyon haftasından doğuma kadar randomize olarak  $1 \times 10^8$  CFU Lactobacillus reuteri ya da plasebo verilmiştir. Doğumdan sonra bebeklere de aynı doz probiyotik 1 yaşa kadar verilmiştir. Bir yaşında her iki grupta da egzama gelişme oranı aynı iken (probiyotik grubunda %36, plasebo grubunda %34), iki yaşında bu oranların probiyotik grubunun lehine değiştiği gözlenmiştir (probiyotik grubunda %8, plasebo grubunda % 20;  $p < 0,02$ ). Yazarlar bu çalışmanın sonucunda gebelere ve daha sonra bebeklerine yapılan probiyotik katkısının uzun vadede IgE'ye bağlı egzama riskini azalttığı sonucuna varmışlardır.

Probiyotiklerin atopik dermatitten korunmada ve tedavisindeki rolü randomize kontrollü çalışmaların incelendiği bir meta-analizde yenidoğan döneminden 13 yaşına kadar 1898 çocuk üzerinde araştırılmıştır. Bu meta-analizde yer alan 6 çalışmada probiyotiklerin atopik dermatitten korunmadaki rolü, 13 çalışmada ise tedavi üzerine etkileri araştırılmıştır. Genellikle kullanılan probiyotik LGG olup, korunmada  $2 \times 10^{10}$  CFU, tedavide ise  $3 \times 10^8$ - $2 \times 10^{10}$  CFU kullanılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre probiyotiklerin ilk 2 yılda atopik dermatit gelişimini %61 oranında azalttığı gözlenmiştir. Tedavinin IgE ilişkili tablolarda daha başarılı olduğu bildirilmiştir (47).

Kalliomaki ve ark. (48) tarafından yapılan bir çalışmada LGG verilmesinin ilk 7 yaşta egzama gelişmesi üzerindeki kümülatif koruyucu etkisi araştırılmıştır. Gebe 159 anneye plasebo ya da  $1 \times 10^{10}$  CFU LGG doğumdan önceki 4 hafta boyunca ve doğumdan sonra da bebeklerine 6 ay boyunca verilmiştir. Takipte probiyotik alan grupta 2. ve 4. yılda yapılan değerlendirmelerde egzama gelişme sıklığının önemli oranda azaldığı, ilk 7 yılda egzama gelişmesinin kümülatif riskinin LGG grubunda (%42,6) plasebo grubundan daha az olduğu (%61; RR=0,64, %95 CI: 0,45-0,92) gösterilmiştir.

Japonya'da Ishida ve ark. (49) tarafından erişkinlerde yapılan bir çalışmada 8 hafta boyunca Lactobacillus acidophilus L-92 verilmesinin mevsimsel alerjik rinitli hastalarda hastalık belirtilerini plasebo verilen gruba oranla belirgin olarak

azalttığı gösterilmiştir. Morita ve ark. (50) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise 4 hafta boyunca Lactobacillus gasseri TMC0356 içeren fermente süt verilen alerjik rinitli hastalarda, serum IgE düzeylerinin anlamlı derecede azaldığı ve buna paralel olarak yardımcı T1 lenfositlerin ise arttığı gösterilmiştir. Nishimura ve ark. (51) da yüksek dozda Tetragenococcus halophilus th221 verilmesinin benzer etkileri gösterdiğini bildirmişlerdir.

Xiao ve ark. (52) mevsimsel polen alerjisine bağlı olarak alerjik rinit gelişen hastalarda polen mevsimi boyunca 13 hafta süreyle başka bir probiyotik olan Bifidobacterium longum BB356 kullanılmasının da plasebo grubuna göre hastalık belirtilerini anlamlı olarak azalttığını ve bu etkinin yardımcı T lenfositler aracılığı ile oluştuğunu göstermişlerdir. Probiyotik verilen olguların barsak florası incelendiğinde bifidobakterilerin plasebo grubuna göre anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Kubota ve ark. (53) tarafından gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise probiyotik verilen alerjik hastalarda polen mevsimi sırasında barsak flora değişikliğinin plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha az olduğu ve bunun da hastalık belirtilerinin azalması ile sonuçlandığı öne sürülmüştür.

Başka bir çalışmada ise Tamura ve ark. (54) Lactobacillus casei Shirota suşu verilen olgularda polen mevsiminde ortaya çıkan alerjik rinit belirtilerinin plasebo grubundan farklı olmadığını ve probiyotik verilmesinin hastalıktan korumadığını öne sürmüşlerdir.

Çocuklarda gerçekleştirilen az sayıda çalışmada da probiyotiklerin, erişkinlere benzer olarak, alerjik rinitte yararlı olabildiği gösterilmiştir (55,56). Astımlı çocuklar ve erişkinlerde ise probiyotik kullanımının herhangi bir yararı henüz gösterilememiştir (57-59).

Erişkinlerde yapılan bir çalışmada Lactobacillus casei DN-114001 eklenen yoğurdun 3 hafta süre ile verilmesi sonucunda probiyotik verilmeyen gruba göre kış aylarında görülen enfeksiyon sıklığında bir azalma görülmemiş ancak ortaya çıkan hastalık belirtilerinin probiyotik grubunda daha hafif olduğu ve daha kısa sürdüğü gösterilmiştir (60). Çocuklara Lactobacillus casei DN-114001 eklenen yoğurt 20 hafta boyunca verildiğinde probiyotik verilmeyen gruba göre alt solunum yolları enfeksiyonlarının (bronşit, pnömoni) sıklığının azaldığı (%32 vs %49) ve belirtilerin süresinin anlamlı olarak kısaldığı gösterilmiştir. Toplam enfeksiyon sıklığı (gastrointestinal ve solunum) farklı bulunmamıştır (61).

### Ürogenital enfeksiyonlar

Yapılan çalışmalar Lactobacillus GG(ATCC53103) ve Lactobacillus rhamnosus GR-1 benzeri probiyotiklerin ağızdan verildiğinde ürogenital traktusta kolonize olduğu ve salgıladıkları maddelerle patojen mikroorganizmaları inhibe ederek kadınları ürogenital enfeksiyonlardan koruduğu gösterilmiştir (62,63). Probiyotiklerin çocukluk çağında da bu amaçla değişik patolojilerde kullanılabileceği düşünülmektedir (17).

## Probiyotiklerin güvenliği

Çocuklarda probiyotik kullanımı sırasında korkulan en önemli risk septisemidir. Ancak bildirilen septisemi olguları, probiyotik kullanan sağlıklı çocuklarda değil immun sistemi baskılanmış ya da yoğun bakım ünitelerinde ciddi bir hastalık nedeni ile yatan hastalarda ortaya çıkmıştır. Bu nedenle bu tür hastalarda probiyotik kullanımı konusunda çok dikkatli olunmalı ve gerçek bir endikasyon olmadıkça kullanılmamalıdır (64-66).

## Kaynaklar

1. Gupta V, Garg R. Probiotics. *Ind J Med Microb* 2009; 27: 202-9. (Abstract) / (Full Text)
2. Wallace B. Clinical use of probiotics in the pediatric population. *Nutr Clin Pract* 2009; 24: 50-9. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
3. Michail S, Abernathy F. Lactobacillus plantarum inhibits the intestinal epithelial migration of neutrophils induced by enteropathic Escherichia coli. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 385-91. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
4. Dahan S, Dalmasso G, Imbert V, Peyron JF, Rampal P, Czerucka D. Saccharomyces boulardii interferes with enterohemorrhagic Escherichia coli induces signaling pathways in T84 cells. *Infect Immun* 2003; 71: 766-73. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
5. Heller F, Duchmann R. Intestinal flora and mucosal immune responses. *Int J Med Microbiol* 2003; 293: 77-86. (Abstract)
6. McCarthy J, O'Mahony L, O'Callaghan L, et al. Double blind placebo controlled trial of two probiotic strains in interleukin 10 knockout mice and mechanistic link with cytokine balance. *Gut* 2003; 52: 975-80. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
7. Vanderhoof JA, Young RJ. Use of probiotics in childhood gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 323-32. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
8. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Use of probiotics in children with acute diarrhea. *Paediatr Drugs* 2005; 7: 111-2. (Abstract)
9. Vanderhoof J, Whitney D, Antonson DL, Hanner TL, Lupo JP, Young RJ. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr* 1999; 135: 564-8. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
10. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 437-43. (Abstract)
11. Bausserman M, Michail S. The use of Lactobacillus GG in irritable bowel syndrome in children: a double-blinded randomized control trial. *J Pediatr* 2005; 147: 197-201. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
12. Bekkali NLH, Bongers MEJ, Van den Berg MM, Liem O, Benninga MA. The role of probiotics mixture in the treatment of childhood constipation: a pilot study. *Nutr J* 2007; 6: 17. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
13. Alfaleh K. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD005496. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
14. Sentengo TA, Cohran V, Korff S, Sullivan C, Lyer K, Sheng X. Intestinal permeability and effects of Lactobacillus rhamnosus therapy in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 41-7. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
15. Goldman CG, Barrado DA, Balcarce N et al. Effect of a probiotic food as an adjuvant to triple therapy for eradication of Helicobacter pylori infection in children. *Nutrition* 2006; 22: 984-8. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
16. Yao TC, Chang CJ, Hsu YH, Huang JL. Probiotics for allergic diseases: realities and myths. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 900-19. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
17. Reid G. The potential role of probiotics in pediatric urology. *J Urol* 2002; 168: 1512-7. (Abstract)
18. Larkin TA, Astheimer LB, Price WE. Dietary combination of soy with a probiotic or prebiotic food significantly reduces total and LDL cholesterol in mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 238-45. (Full Text)
19. Gismondo MR, Drago L, Lombardi A. Review of probiotics available to modify gastrointestinal flora. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12: 287-92. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
20. Guarino A, Canani RB, Spagnuolo MI, Albano F, Di Benedetto L. Oral bacterial therapy reduces the duration of symptom and viral excretion in children with mild diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 516-9. (Abstract) / (Full Text)
21. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD003048. (Full Text)
22. Canani RB, Cirillo P, Terrin G, et al. Probiotics for treatment of acute diarrhea in children: randomized clinical trial of five different preparations. *BMJ* 2007; 335: 340. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
23. Villaruel G, Rubio DM, Lopez F, et al. Saccharomyces boulardii in acute childhood diarrhea: a randomized, placebo-controlled study. *Acta Paediatr* 2007; 96: 538-41. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
24. Saaverda JM. Probiotics plus antibiotics: regulating our bacterial environment. *J Pediatr* 1999; 135: 535-7. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
25. McFarland LV. A review of the evidence of health claims for biotherapeutic agents. *Microbiol Ecol Health Dis* 2000; 12: 65-76. (Abstract) / (PDF)
26. McFarland LV. Normal flora: diversity and functions. *Microbiol Ecol Health Dis* 2000; 12: 193-207. (Abstract)
27. Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 43-50. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
28. Turck D, Bernet JP, Marx J, et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 22-6. (Abstract)
29. Gogate A, De A, Nanivadekar R, Mathur M, Saraswathi K, Jog A, Kulkarni MV. Diagnostic role of stool culture and toxin detection in antibiotic associated diarrhea due to Clostridium difficile in children. *Ind J Med Res* 2005; 122: 518-24. (PDF)
30. Johnston BC, Supina AL, Ospina M, Vohra S. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD004827. (Full Text) / (PDF)
31. Dong L, Dingguo L, Xiaoxing X, Hanming L. An epidemiologic study of irritable bowel syndrome in adolescents and children in China: a school-based study. *Pediatrics* 2005; 116: e393-6. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
32. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2650-61. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
33. Gawronska A, Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of Lactobacillus GG for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 177-84. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
34. Chmielewska A. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 69-75. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
35. Ghosh S, Van Heel D, Playford RJ. Probiotics in inflammatory bowel disease: is it all gut flora modulation? *Gut* 2004; 53: 620-2. (Full Text) / (PDF)

36. Heuschkel R, Afzal N, Wuerth A, et al. Complementary medicine use in children and young adults with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 382-8. ([Full Text](#))
37. Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano R, et al. A randomized double-blind trial of *Lactobacillus GG* versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 833-9. ([Abstract](#))
38. Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *E. Coli Nissle 1917* is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617-23. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
39. Henker J, Müller S, Laas MW, Schreiner A, Schulze J. Probiotic *Escherichia coli Nissle 1917 (EcN)* for successful remission maintenance of ulcerative colitis in children and adolescents: an open label pilot study. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 874-5. ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
40. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and side effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 155-68. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
41. Sykora J, Valecková K, Amlerová J, et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei DN-114 001* and the eradication of *H. Pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 692-8. ([Abstract](#))
42. Gotteland M, Poliak L, Cruchet S, Brunser O. Effect of regular ingestion of *Saccharomyces boulardii* plus inulin or *Lactobacillus acidophilus LB* in children colonized by *Helicobacter pylori*. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1747-51. ([Abstract](#))
43. Heine RG. Pathophysiology, diagnosis and treatment of food protein induced gastrointestinal diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 221-9. ([Abstract](#))
44. Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, et al. ESPGHAN Committee on nutrition. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 465-73. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
45. Van Odijk J, Kull I, Borres MP, et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003; 58: 833-43. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
46. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Bottcher MF, et al. Probiotics in prevention of IgE associated eczema: a double blind randomized placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1174-80. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
47. Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 116-21. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
48. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1019-21. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
49. Ishida Y, Nakamura F, Kanzato H, et al. Clinical effects of *Lactobacillus strain L-92* on perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Dairy Sci* 2005; 88: 527-33. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
50. Morita H, He F, Kawase M, et al. Preliminary human study for possible alteration of serum immunoglobulin E production in perennial allergic rhinitis with fermented milk prepared with *Lactobacillus gasseri MC0356*. *Microbiol Immunol* 2006; 50: 701-6. ([Abstract](#))
51. Nishimura I, Igarashi T, Enomoto T, Dake Y, Okuno Y, Obata A. Clinical efficacy of halophilic lactic acid bacterium *Tetragenococcus halophilus Th221* from soy sauce moromi for perennial allergic rhinitis. *Allergol Int* 2009; 58: 179-85. ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
52. Xiao JZ, Kondo S, Yanagisawa N, et al. Probiotics in the treatment of Japanese cedar pollinosis: a double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 1425-35. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
53. Kubota A, He F, Kawase M, et al. *Lactobacillus* strains stabilize intestinal microbiota in Japanese cedar pollinosis patients. *Microbiol Immunol* 2009; 53: 198-205. ([Abstract](#))
54. Tamura M, Shikina T, Morihana T, et al. Effects of probiotics on allergic rhinitis induced by Japanese cedar pollen: randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 143: 75-82. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
55. Wang MF, Lin HC, Wang YY, Hsu CH. Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 152-8. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
56. Peng C, Hsu CH. The efficacy and safety of heat-killed *Lactobacillus paracasai* for treatment of perennial allergic rhinitis induced by house-dust mite. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 433-8.
57. Wheeler JG, Shema SJ, Bogle ML, et al. Immune and clinical impact of *Lactobacillus acidophilus* on asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 229-33. ([Abstract](#)) / ([PDF](#))
58. Giovannini M, Agostoni C, Riva E, et al. A randomized prospective double blind controlled trial on effects of long-term consumption of fermented milk containing *Lactobacillus casei* in pre-school children with allergic asthma and/or rhinitis. *Pediatr Res* 2007; 62: 215-20. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
59. Vliagoftis H, Kouranos VD, Betsi GI, Flagas ME. Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 570-9. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
60. Turchet P, Laurenzano M, Auboiron S, Antoine JM. Effect of fermented milk containing the probiotic *Lactobacillus casei DN-114001* on winter infections in free-living elderly subjects: a randomized, controlled pilot study. *J Nutr Health Aging* 2003; 7: 75-7. ([Abstract](#))
61. Cobo Sanz JM, Mateos JA, Muñoz Conejo A. Effect of *Lactobacillus casei* on the incidence of infectious conditions in children. *Nutr Hosp* 2006; 21: 547-51. ([Abstract](#))
62. Barrons R, Tassone D. Use of *Lactobacillus* probiotics for bacterial genitourinary infections in women. *Clin Ther* 2008; 30: 453-68. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#))
63. Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 437S-43. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
64. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang M. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1256-64. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
65. Cesaro S, Chinello P, Rossi L, Zanesco L. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in a neutropenic patient treated with *Saccharomyces boulardii*. *Support Care Cancer* 2000; 8: 504-5. ([Abstract](#))
66. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. *Lactobacillus sepsis* associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005; 115: 178-81. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))