



Çocuklarda Profilaktik ve Terapötik Probiyotik Kullanımı

Prophylactic and Therapeutic Probiotic Use in Children

 Ece Tüsüz Önata,   Öner Özdemir

Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları BD, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya, Türkiye

ORCID ID: Ece Tüsüz Önata: <https://orcid.org/0000-0002-0180-9093>, Öner Özdemir: <https://orcid.org/0000-0002-5338-9561>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Öner Özdemir, e-posta / e-mail: ozdemir_oner@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 05-04-2024

Kabul Tarihi / Accepted: 23-04-2024

Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2024

Tüsüz-Önata E., Özdemir Ö. Prophylactic and therapeutic probiotic use in children. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2024; 8(1):32-43

Öz

Probiyotikler uygun miktarda uygulandıklarında kişiye sağlık açısından fayda sağlayan canlı mikroorganizmalardır. Probiyotikler bağırsak epiteli ve mukusuna yapışma yetenekleri sayesinde patojenlerle yarışarak patojen istilasını azaltırlar, bakteriyosin, hidrojen peroksit ve organik asitler gibi antimikrobiyal ürünler üretilir antimikrobiyal etki sağlarlar. Bu etkileri sayesinde probiyotiklerin özellikle gastrointestinal sistem hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde kullanımı uzun yıllardır araştırma konusu olmuştur. Probiyotiklerin regülatör T hücre üretiminin indüklenmesi, alerjenlere cevabın Th1 yönüne sapıtılması gibi sistemik etkileri olması alerjik hastalıklarda kullanımı için umut olmuştur. Son yıllarda probiyotiklerin profilaktik veya tedavi amaçlı kullanıldığı pek çok hastalıkla ilgili araştırmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalardan probiyotiklerin etkinliğinin suş ve hastalık açısından özel olduğunu gösteren önemli kanıtlar elde edilmiştir. Bu yazının amacı probiyotiklerin hastalık tipine bağlı kullanımını güncel bilgiler ışığında gözden geçirmektir.

Anahtar Kelimeler Alerji, Bifidobakter, çocuk, enfeksiyon, ishal, laktik asit bakterisi, Laktobasil, probiyotik, profilaksi, tedavi

Abstract

Probiotics are live microorganisms that provide health benefits when administered in adequate amounts. By adhering to the intestinal epithelium and mucus, probiotics compete with pathogens, reducing pathogen invasion, and produce antimicrobial substances such as bacteriocins, hydrogen peroxide, and organic acids, thereby exerting antimicrobial effects. Due to these effects, the use of probiotics has been a subject of research for the prevention and treatment of gastrointestinal diseases for many years. The systemic effects of probiotics, such as inducing the production of regulatory T cells and redirecting the response to allergens towards the Th1 direction, have provided hope for their use in allergic diseases. In recent years, research has been conducted on many diseases in which probiotics are used for prophylactic or therapeutic purposes. From these studies, important evidence has been obtained showing that the effectiveness of probiotics is specific to the strain and the disease. The purpose of this article is to review the disease-specific use of probiotics in the light of current literature.

Keywords Allergy, Bifidobacter, child, infection, diarrhea, lactic acid bacteria, Lactobacillus, probiotic, prophylaxis, treatment

GİRİŞ

Probiyotikler uygun miktarda uygulandıklarında kullanan kişiye sağlık açısından fayda sağlayan canlı mikroorganizmalardır.¹ Tarihsel açıdan probiyotik terimi “pro” ve “biota” olarak iki kısımdan oluşup “for life” (yaşam için) anlamını taşır.² Probiyotik mikroorganizmaların insan sağlığı üzerine faydalı etkileri ilk olarak 1908 yılında, Elie Metchnikoff adında bir Rus araştırmacı tarafından ortaya atılmıştır. Metchnikoff fazla yoğurt tüketen Bulgar köylülerin uzun yaşamı ile yoğurtta bulunan laktik asit bakterileri (LAB) arasında ilişkiye dikkat çekmiştir.³ İlk kullanılan probiyotik olan fermente süt Yunan ve Roma kültürlerinde özellikle çocuk hastalarda tedavi amacıyla yaygın şekilde kullanılmıştır.⁴ Prebiyotikler, konağa yararlı olan mikroorganizmaların çoğalmasını veya aktivitesini seçici olarak artıran sindirilemeyen yiyecek içerikleridir. Simbiyotikler ise probiyotik ve prebiyotik her ikisini de içeren ürünlerdir.⁵ İnsanlarda en sık kullanılan probiyotik bakteriler laktik asit üreten *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* cinslerine aittir. *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Bacillus* ve *Escherichia* gibi diğer cinsler ve *Saccharomyces*'in bazı bakteriyel olmayan maya türleri de kullanılmaktadır.^{6,7} Bilinen en eski probiyotik olan yoğurt, *Streptococcus thermophilus* ve *Lactobacillus bulgaricus* gibi canlı bakteri türlerini içerir.⁸ Tablo 1'de insan beslenmesinde bulunan probiyotik türü mikroorganizmalar listelenmektedir.^{7,9}

Tablo 1. İnsanlarda kullanılan probiyotik mikroorganizmalar^{7,9}

<i>L. acidophilus</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Bacillus clausii</i>
<i>L. amylovorus</i>	<i>B. lactis</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Escherichia Coli Nissle 1917</i>
<i>L. casei</i>	<i>B. animalis</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae (boulardii)</i>
<i>L. paracasei</i>	<i>B. bifidum</i>		<i>Propionibacterium freudenreichii</i>
<i>L. gasseri</i>	<i>B. breve</i>		
<i>L. helveticus</i>	<i>B. infantis</i>		
<i>L. johnsonii</i>	<i>B. longum</i>		
<i>L. pentosus</i>			
<i>L. plantarum</i>			
<i>L. reuteri</i>			
<i>L. rhamnosus</i>			
<i>L. fermentum</i>			
<i>L. bulgaricus</i>			

Probiyotiklerin önemini anlamak için öncelikle mikrobiyotaya ve mikrobiyotanın önemini kavramak gereklidir. Mikrobiyotaya insan vücudunda bulunan kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizma topluluğunun verilen isimdir. İnsan vücudu 1013 hücreden oluşurken, kendi hücre sayısının 10 katı kadar yani yaklaşık 1014 mikroorganizma barındırır.¹⁰ İnsan vücudunda her sistemin kendine özel bir mikrobiyotası vardır. Bu mikrobiyotalar içinde gastrointestinal sistem, yaklaşık 400 tür bakteri ve 1014 mikroorganizma ile en yoğun olarak kolonize olan bölgedir.¹⁰⁻¹² Bağırsak mikrobiyotası bazı vitamin ve kofaktörlerin sentezi, kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA) yıkımı, konjuge linoleik asit üretimi, kompleks polisakkaritlerin sindirimi ve bağışıklık sisteminin modülasyonunda rol alır.^{12,13}

İntestinal mikrobiyotaya kişiye özgüdür ve doğumdan sonra çok kısa bir süre içinde gelişir. Doğum şekli (normal vajinal veya sezeryan), beslenme tipi (anne sütü veya formül mama), yaşam tarzı, beslenme alışkanlığı, antibiyotik ve probiyotik kullanımı ve genetik faktörler gibi pek çok etken intestinal mikrobiyotayı etkilenmektedir.¹³⁻¹⁵ Yenidoğan bağırsağında bulunan bakteri popülasyonlarının doğumda karşılaştığı bakteri türlerine benzer olduğu ve yenidoğanın ilk mikrobiyotasının esas olarak doğum şekli ile yapılandırıldığı saptanmıştır.¹⁶ Vajinal doğumla dünyaya gelen bebeğin intestinal mikrobiyotasındaki bakteriler annenin vajen mikrobiyotasına benzemekte iken, sezaryen doğumlarda bebeğin bağırsak mikrobiyotaya içeriği anne derisi ve hastane çevresinde yer alan mikroorganizmalara benzemektedir.^{17,18}

Anne sütü mikrobiyotayı etkileyen önemli faktörlerdendir ve çok sayıda mikroorganizma, özellikle *Bifidobacterium* (en fazla) ve *Lactobacillus* içermektedir.¹⁹ Anne sütünde bulunan oligosakkaritler, antikorlar, lizozomlar, laktoferin ve sitokinlerin bağırsaktaki *Bifidobacterium* sayısını artırdığı düşünülmektedir. Formüle ile beslenen süt çocuklarının gastrointestinal sistem mikrobiyotasında ise *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis*

ve Laktobasiller daha baskındır.^{15,18,20} Yeni nesil bebek formüla bileşenlerine, anne sütünün bağırsak mikrobiyotası ve bağırsakla ilişkili bağışıklık sistemi üzerine olan yararlı etkilerini taklit etmek amacıyla son yıllarda probiyotikler ve prebiyotikler gibi biyoaktif bileşenler eklenmektedir.²¹

Probiyotik suşlar, bağırsak epitelini ve mukusuna yapışma yetenekleri sayesinde patojenlerle yarışarak patojen istilasını azaltırlar. Ayrıca bakteriyosin, hidrojen peroksit ve organik asitler gibi antimikrobiyal ürünler üretilip antimikrobiyal etki sağlarlar.²² Probiyotiklerin konak üzerindeki etkileri Tablo 2'de özetlenmektedir.²³ Probiyotiklerin etkileri; uygulanan probiyotik ürüne, ve alınan yeterli doza bağlı olarak değişebilmektedir. İnsanlarda yapılan klinik araştırmalarda etkinliği kanıtlanan verilere göre probiyotik ürünlerin, 106 - 108 cfu/g (colony forming unit/gram) arasında mikroorganizma içermesi gerekmektedir.²⁴ ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) probiyotik mikroorganizmada olması gereken özellikleri şöyle sıralamıştır: tüketilinceye kadar yeterli sayıda canlı mikroorganizma içeriğini sağlayacak raf ömrü olmalı, yeterli sayıda canlı mikroorganizmayı sindirim sisteminden etkilenmeden istenen bölgede sağlamalı, konakçıya patojenik ya da toksik etkiler göstermemeli, faydalı olmalı, bağırsak hücrelerine tutunabilmeli, burada üreyebilmeli ve antibakteriyel salgılar üretebilmeli, insan orjinli olmalı, mukozal ve sistemik bir immün yanıt yaratabilmeli, bağırsakta geçici kolonize olmalı, doğal bağırsak florasına adapte olmalı; fakat onun yerine geçmemelidir.^{25,26}

Tablo 2. Probiyotiklerin konağın bağırsağında immün sistem üzerinden olan ve olmayan etkileri.^{8,23}

İmmün sistem üzerine etkileri

- Besin antijenlerinin işlenmesine katkı yaparak bunlara karşı toleransı arttırmak
- Yerel makrofajları etkinleştirerek B lenfositlerine antijen sunumunu artırma yoluyla immünoglobulin A (Ig A) üretimini arttırmak
- Sitokin profillerini düzenlemek
- İmmünomodulasyon
- Regülatör T hücreleri artırmak
- Tolerogenik dendritik hücre gelişimi
- Toll-like reseptör (TLR) stimülasyonu

İmmün sistem üzerinden olmayan etkileri

- Barsak bariyerinin olgunlaşması
- Barsakta epitelyal mün üretimini stimüle etmek
- Bağırsak lümenine tutunmasını engelleyerek ya da bakteriyosin üreterek patojen mikropları inhibe etmek
- Barsakta patojenlerin ürettiği toksinleri etkisizleştirmek
- Barsakta pH değişimi ile patojen mikroplar için elverişsiz bir ortam yaratmak
- Barsakta oluşan süperoksit radikalleri temizlemek

Probiyotik takviyeleri şaşe, kapsül, tablet formunda bulunurlar. Tek bir suş, veya birden fazla suşun karışımı şeklinde olabilirler. İçerik cfu (colony forming unit) olarak kullanılan ürüne bağlıdır. Laktobasiller için önerilen günlük doz 1-20 milyar cfu/gün; *Saccoromyces boulardii* için 250-500 mg/ gündür. Çocuklar için gerekli doz erişkin dozunun yarısıdır (ortalama 5-10 milyar cfu/gün). Süt çocuklarında gerekli doz ise erişkin dozun dörtte biri kadardır.^{3,27} Probiyotikler genel olarak güvenilirler ve iyi tolere edilirler ancak mukozal bariyer bütünlüğü bozulmuş kişilerde invaziv enfeksiyona neden olabilirler.^{28,29} Sağlıklı çocuklarda probiyotik kullanımına bağlı sepsis vakası bildirilmemiştir. Ancak immünitesi baskılanmış veya kronik hastalığa sahip çocuklarda bakteriyemi ve fungemi nadiren de olsa bildirilmiştir.³⁰ Land ve ark. immüno-supresif bebek ve çocuklarda *L. rhamnosus* GG' ye bağlı oluşan sepsis bildirmişlerdir. İmmüno-suprese hastalar, hasta preterm bebekler veya intravenöz kateteri olanlarda probiyotik kullanımında dikkatli olunmalıdır.³¹ İçeriklerinden dolayı probiyotik kullanımında inek sütü ve yumurta alerjisi olanlarda dikkat edilmelidir.³² Bunun dışında probiyotik kullanımında aşırı gaz, şişkinlik veya ishal gibi geçici gastrointestinal semptomlar gibi daha az ciddi advers olaylar meydana gelebilir.^{33,34}

Son yıllarda probiyotiklerin profilaktik veya tedavi amaçlı kullanıldığı pek çok hastalıkla ilgili araştırmalar yapılmaktadır. Akut enfeksiyöz ishal, antibiyotik ilişkili ishal, atopik hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, irritable bağırsak sendromu, kabızlık, nekrotizan enterokolit, ekstraintestinal enfeksiyonlar, kanser yapılan çalışmaların çoğunluğunu oluşturmaktadır.²⁶ Bu çalışmalar aşağıda ayrı alt başlıklar halinde tartışılmaktadır. Probiyotiklerin etkinliğinin suş ve hastalık açısından özel olduğunu gösteren önemli kanıtlar elde edilmiştir.³⁵

1. İshal

1.1 Akut Gastroenterit (AGE)

Akut enfeksiyöz gastroenterit, ESPGHAN tarafından ateş veya kusma olsun ya da olmasın, dışkı kıvamında azalma ve/veya boşaltım sıklığında artış (tipik olarak 24 saatte ≥ 3) olarak tanımlanmıştır.³⁶ Başta bebekler ve çocuklar olmak üzere toplam 8014 katılımcının yer aldığı 63 randomize kontrollü çalışma (RKÇ) 'yı içeren bir Cochrane derleminde, tüm yaş gruplarında AGE tedavisi için probiyotik uygulamasının etkisi değerlendirmiştir. Değerlendirilen en yaygın organizmalar 13 çalışma ile *Lactocaseibacillus* (*Lactobacillus*) *rhamnosus* GG (LGG), 10 çalışma *Saccharomyces* (*S.*) *boulardii* ve 5 çalışma *Enterococcus* gibi laktik asit bakterileri (LAB) olmuştur. Bu Cochrane incelemesi, "probiyotiklerin ishal süresini yaklaşık 25 saat azalttığı ve dört günden uzun süren ishal riskini azalttığı" sonucuna varmış, ancak spesifik suşlar önermemiştir.³⁷

Szajewska ve ark., akut diyarede 5-7 gün boyunca 1010 cfu LGG kullanımının dışkı hacmi üzerinde etkisi olmadığını ancak diyare süresini yaklaşık 1 gün azalttığını saptamışlardır. Yine aynı çalışmada *S. boulardii* 5-7 gün boyunca günde 250-750 mg dozunda kullanıldığında diyare süresinde yaklaşık 1 günlük azalma saptanmıştır.³⁸ Aynı ekibin yaptığı başka bir çalışmada *L. reuteri*'nin LGG'den daha düşük dozda (108- 4x10⁸ cfu) ishal süresini yaklaşık 1 gün azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir.³⁹ Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, *L. reuteri* uygulandığında ishal süresi ve hastaneye yatış süresinin azaldığını doğrulamış-

tır.⁴⁰ ESPGHAN Çalışma Grubu, pediatrik AGE tedavisi için bazı probiyotiklerin kullanılmasını değişik kanıt düzeylerinde önermiştir: *S. boulardii* (düşük ila çok düşük kanıt kesinliği); LGG (çok düşük kanıt kesinliği); *L. reuteri* (düşük ila çok düşük kanıt kesinliği); ve *L. rhamnosus* ve *L. reuteri* kombinasyonu (çok düşük kanıt kesinliği). Aynı çalışma grubu, *L. helveticus* R0052 ve *L. reuteri* R0011 kombinasyonunun kullanılmamasını tavsiye etmiştir.³⁹ Öte yandan Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA) 89 çalışmayı içeren bir derlemede, pediatrik AGE'de probiyotiklerin yararına dair kanıt bulunmadığını bildirmiştir.³³ 82 çalışmadan oluşan, akut diyaresi olan hastaları (11.526'sı çocuk ve 412'si yetişkin olmak üzere 12.127 katılımcı) dahil eden yakın tarihli bir Cochrane derlemesi de AGA ile benzer bir sonuca varmıştır; probiyotikler muhtemelen 48 saat veya daha uzun süren ishali olan kişi sayısında çok az fark yaratmakta veya hiç fark yaratmamaktadır.⁴¹ Sonuç olarak; eski meta-analizler AGE süresini kısaltmak için bazı spesifik suşları tavsiye etse de, en son incelemeler faydası için kanıtın olmadığı sonucuna varmıştır. AGE'de probiyotiklerin sistematik olarak uygulanmasını önermek için yeterli kanıt yoktur.⁴²

1.2 Antibiyotik ilişkili ishal

Antibiyotikle ilişkili ishal (AAD), antibiyotik tedavisi sırasında veya antibiyotik tedavisinden sonraki 6-8 hafta içinde görülen, 24 saat içinde üç veya daha fazla sıvı dışkılama olarak tanımlanır ve diğer olası etiyolojiler dışlandıktan sonra antibiyotik uygulanmasına bağlanır.⁴³ 6352 çocukla yapılan 33 çalışmayı değerlendiren bir Cochrane sistematik incelemesinde katılımcılara probiyotikler (*Lactobacilli türleri*, *Bifidobacterium* türleri, *Streptococcus* türleri veya *S. boulardii* CNCM I-745 veya kombinasyonları), plasebo veya AAD'yi önlediği düşünülen diğer tedaviler verilmiş; analiz sonucunda probiyotiklerin AAD'yi önlemede etkili olabileceği sonucuna varılmıştır. AAD insidansı probiyotik grubunda %8 iken, kontrol grubunda %19 saptanmıştır.⁴⁴ Sonuç olarak; antibiyotik ajan seçimi, tedavi süresi, hastanın yaşı, komorbiditeler, hastaneye yatış ihtiyacı veya önceki AAD atakları gibi risk faktörlerinin varlığında

AAD'yi önlemek için probiyotik kullanımı düşünülüyorsa, ESPGHAN antibiyotik tedavisiyle eş zamanlı olarak başlatılan yüksek dozda (≥ 5 milyar CFU/gün) *S. boulardii* veya LGG önermektedir (kanıt kesinliği: orta).³⁹ Bununla birlikte farklı klavuzlar farklı suşlar önermektedir.⁴²

1.3 Clostridium Difficile ile İlişkili İshal (CDAD)

39 RKC ve 9955 katılımcı ile 1141 çocuğu içeren bir Cochrane incelemesi, probiyotiklerin antibiyotiklerle birlikte uygulandığında Clostridium difficile ile ilişkili diyare (CDAD) riskini yaklaşık %60 oranında azalttığı sonucuna varmıştır. Yüksek risk altındaki hastalarda probiyotiklerin faydalı etkisi daha da belirgindir.⁴⁵ Bununla birlikte, bu Cochrane derlemesi spesifik suşlar önermemiştir. ESPGHAN çalışma grubu, CDAD'yi önlemek için probiyotikler düşünülüyorsa *S. boulardii* CNCM I-745'in seçilmesini önermektedir.³⁹

1.4 Nozokomiyal İshal

Nozokomiyal veya hastane kaynaklı enfeksiyonlar, hastanede yatış sırasında gelişen enfeksiyonlardır. Bunların çoğunluğunu gastrointestinal enfeksiyonlar oluşturmaktadır.⁴⁶ Bir metaanaliz LGG'nin hastanede kalış süresi boyunca ve minimum günlük 109 cfu dozunda uygulanmasının, rotavirüs gastroenteriti de dahil olmak üzere nozokomiyal ishal riskini %13,9'dan %5,2'ye düşürdüğünü göstermektedir.⁴⁷ *L. reuteri*'nin etkisi iki RKC'de değerlendirilmiş olup genel nozokomiyal ishal ve semptomatik rotavirüs enfeksiyonu insidansı üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.^{48,49} ESPGHAN nozokomiyal ishali önlenmesi için hastanede kalış süresi boyunca LGG (en az 109 cfu/gün) öneriyorken (kanıt kesinliği: orta) – *L. Reuteri*'yi önermemektedir.³⁹

2. Fonksiyonel Gastrointestinal Bozukluklar

2.1 İnfantil Kolik

İnfantil kolik (İK), 1-4 ay arası bebeklerde görülen, herhangi bir organik nedeni olmayan, uzun süreli ağlama nöbetleri ile giden bir tablodur. 4.- 6. haftalar arasında başlayıp 3-4 ay civarında azalarak kesilir. Yüksek sesli olabilen bu

ağlama nöbetleri özellikle öğleden sonra ve akşam saatlerinde başlar, yatırılması da zordur.⁵⁰ Beş RKC'nin dâhil edildiği bir Cochrane meta-analizinde, anne sütüyle beslenen ve 21 ila 28 gün boyunca günde bir kez 1×10^8 cfu *L. reuteri* alan kolikli bebeklerde plaseboya göre günlük ağlama süresinde en az %50'lik bir azalma gözlenmiştir.⁵¹ Yakın zamanda yapılan ve 20 çalışmayı (15 RKC ve 5 meta-analiz) içeren bir sistematik inceleme, probiyotiklerin kolik tedavisi ve önlenmesi üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. *L. reuteri*'nin etkinliği, anne sütü alan bebeklerde 6 RKC'de değerlendirilmiş ve ağlama ve telaşlanmanın önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir.⁵² Ancak günlük 1×10^8 cfu *L. reuteri* ile tedavi edilen, çoğunlukla mamayla beslenen kolik bebekleri içeren bir RKC *L. reuteri*'nin faydalı etkisini doğrulayamamıştır.⁵³ ESPGHAN anne sütüyle beslenen bebeklerde bebek kolikinin tedavisi için *L. reuteri*'yi (en az 21 gün boyunca 108 cfu/gün) önermektedir (kanıt düzeyi: orta).⁵⁴

2.2 Regürjitasyon

Gastroözofageal reflü (GÖR), alt özofagus sfinkterinin postprandiyal gastrik distansiyon sonucu geçici olarak gevşemesiyle, mide içeriğinin özofagusa pasif geçişi olarak tanımlanır.⁵⁵ Bir RKC, probiyotik takviyesi veya plasebo alan 40 bebeği karşılaştırmış ve dört hafta boyunca günde 108 cfu *L. reuteri* ile tedavi edildiğinde, günlük regürjitasyon atağı sayısında bir azalma olduğunu gösterilmiştir.⁵⁶ GÖR olan 42 çocuğun dahil edildiği bir başka çalışmada 1 ay boyunca günde 108 cfu *L. reuteri* alımının gastrik boşalmayı hızlandırdığı, gastrik distansiyonu azalttığı ve dolayısıyla regürjitasyon ataklarını azalttığı gösterilmiştir.⁵⁷ Sonuç olarak; *L. reuteri* için bazı çalışmalar umut vericidir ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Regürjitasyonda belirli bir suş önermek için şu anda yeterli kanıt bulunmamaktadır.¹⁷

2.3 İrritabl Bağırsak Sendromu

İrritabl barsak sendromu (İBS) bir tür fonksiyonel karın ağrısı ile karşımıza çıkan bir bozukluktur. Roma IV kriterlerine göre: en az 6 ay önce başlayan ve son 3 ayda haftada

en az 1 gün tekrarlayan karın ağrısına aşağıdaki 3 kriterden (defekasyon sonrası rahatlama, dışkılama sıklığında değişme ve dışkı şeklinde değişme) oluşan en az 2 tanesi eşlik ediyorsa; İBS tanısı konulmaktadır.⁵⁸ İBS'li çocuklarda *L. reuteri*'nin etkisi, birkaç RKÇ'de değerlendirilip çelişkili sonuçlar vermiştir.⁵⁹ İBS'li 54 çocukta bu probiyotik suşu plasebo ile karşılaştırılmış; hem *L. reuteri* hem de plasebonun karın ağrısının sıklığını ve yoğunluğunu azalttığı gösterilmiştir.⁶⁰ Plasebo ile karşılaştırıldığında, LGG takviyesi, genel hasta popülasyonunda ve İBS alt grubunda ağrı yoğunluğunda azalma veya ağrının kaybolması gibi önemli ölçüde daha yüksek bir tedavi oranı ile ilişkilendirilmiştir.⁶¹ 141 çocuk hastanın alındığı çift kör, plasebo kontrollü bir RKÇ'de sekiz hafta boyunca LGG alan grupta plaseboya göre karın ağrısının hem sıklığında hem de yoğunluğunda önemli bir azalma saptanmıştır.⁶² VSL#3 sekiz farklı suşun (*L. acidophilus*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis* ve *S. salivaris subsp. thermophilus*) oluşturduğu bir probiyotik karışımıdır. Bir çalışma, İBS'li 59 çocukta altı haftalık VSL#3 kullanımı sonucu semptomlarda plaseboya göre anlamlı derecede hafifleme saptamıştır.⁶³ Özetle klinisyenler, özellikle LGG ve VSL#3 'ü inatçı semptomları olan çocuklarda kullanımını düşünebilirler. Ancak mevcut veriler yetersizdir ve pediatrik İBS'de probiyotik uygulaması önerilmeden önce ek yüksek kaliteli çalışmalara ihtiyaç vardır.⁶⁴

2.4 Fonksiyonel Kabızlık

Fonksiyonel kabızlık (FK) tanısı, haftada iki veya daha az dışkılama, haftada en az bir kez dışkı kaçırma, istemli dışkı tutma, ağrılı ve sert dışkılama, rektumda büyük dışkı kitlesinin varlığı, tuvaleti tıkayabilen büyük çaplı dışkı varlığı gibi kriterlerden iki veya daha fazlasının haftada en az bir kez ve en az bir ay süre ile olması ile konulur.⁶⁵ Pediatrik FK tedavisinde pre-, pro- ve sinbiyotiklerin kullanımına ilişkin 13 RKÇ'yi içeren yakın tarihli bir sistematik incelemede, pre-, pro- ve sinbiyotiklerin dışkılama sıklığı, dışkı inkontinansı ve ağrılı veya zor dışkılama gibi sonuç ölçümleri üzerinde önemli bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.⁶⁶ Yine bir başka derlemede probiyotik ve kontrol grup-

ları arasında tedavi başarısı açısından anlamlı bir fark saptanmamış, çalışılan hiçbir suşun inkontinans ataklarının sıklığı ve karın ağrısı üzerinde yararlı etkisi olmamıştır.⁶⁷ Sonuç olarak, ESPHGAN etkinlik eksikliği nedeniyle çocuklarda fonksiyonel kabızlık tedavisi için probiyotik kullanımını önermemektedir.⁵⁴

3. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

3.1 Ülseratif Kolit (ÜK)

Bir RKÇ'de, VSL#3'ün mesalazin ile standart tedaviye ek olarak verildiğinde remisyonu indüklemeye ve sürdürmeye etkili olduğu gösterilmiştir.⁶⁸ Çocuklarda yapılan küçük ölçekli bir başka çalışmada *L. reuteri* mesalazin ile birlikte uygulandığında plasebo grubuna kıyasla remisyonda artış ve klinik, endoskopik ve histolojik skorlarda bir iyileşme göstermiştir.⁶⁹ Öte yandan, çoğunlukla yetişkinleri içeren yakın tarihli bir Cochrane incelemesinde, probiyotiklerin remisyonun sürdürülmesinde belirsiz etkisi gösterilmiştir.⁷⁰ Özetle, ÜK tedavisinde belirli bir suşun sistematik olarak uygulanmasını önermek için yeterli kanıt yoktur, ancak *L. reuteri* ve VSL#3 faydalı olabilir.⁷¹

3.2 Crohn Hastalığı

Crohn hastalığında (CH), probiyotiklerin relaps önleyici etkisi azdır.⁷² LGG ile yapılan bir RKÇ'de LGG'nin Crohn hastalığına faydası gözlenmemiştir.⁷³ Güncel verilerle Crohn hastalığının tedavisinde belirli bir suşun faydalı olabileceğine dair bir kanıt bulunmamaktadır.

3.3 Helicobacter Pylori

7 RKÇ'yi içeren bir meta-analizde, *H. pylori* eradikasyon tedavisi gören çocuklarda probiyotik takviyesinin etkinliği değerlendirilmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, probiyotik grubundaki çocuklarda eradikasyon oranında anlamlı bir artış ve yan etki riskinde azalma görülmüştür. Ancak incelenen çalışmalarda tür, dozaj ve uygulama süresine ilişkin standartlaştırılmış bir protokol bulunmamaktadır.⁷⁴

Probiyotik maya *S. boulardii*'nin etkinliği, 330'u çocuk

2200 katılımcının yer aldığı 11 RCT'yi içeren bir meta-analizde değerlendirilmiştir. Tedavi grubunda eradikasyon oranında artış ve yan etki riskinde azalma saptanmıştır.⁷⁵ Sonuç olarak, (Kanıtların kesinliği: Çok düşük).⁵⁴

3.4 Nekrotizan Enterokolit ve Geç Başlangıçlı Sepsis

NEK, prematüre yenidoğanlarda enteral beslenmeye başladıktan sonra gelişen iskemik ve enflamatuvar barsak nekrozudur. NEK'in patogenezi net olmamakla birlikte, bağırsak immatüritesi, yetersiz bariyer fonksiyonu ve patojenlerin translokasyonu riski taşıyan disbiyoz söz konusudur.⁷⁶

ESPGHAN prebiyotik ve probiyotikler çalışma grubu için yapılan bir ağ meta-analizi, mevcut literatür üzerinde suşa özgü bir inceleme gerçekleştirmiştir. 11.000'den fazla preterm bebeği içeren 51 RKÇ dâhil edilmiştir. Sadece 3/25 probiyotik uygulaması ölüm insidansında azalma ile sonuçlanmıştır: *B. bifidum* NCDO ve *L. acidophilus* NCDO (iki çalışma; 494 prematüre); *B. bifidum* ve *L. acidophilus* (bir çalışma; 186 hasta) ve *B. infantis*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus* ve *Streptococcus thermophilus* (bir çalışma; 150 vaka). Yine analize göre bazı probiyotik suşları ve kombinasyonlarında NEK insidansında azalma gözlenmiştir: *B. lactis* (beş çalışma; 828 prematüre), *L. reuteri* (dört çalışma; 1459 hasta), LGG (altı çalışma; 1507 bebek), *B. infantis* ve *L. acidophilus* kombinasyonu (bir çalışma; 367 vaka); *B. infantis*, *B. lactis*, *Streptococcus thermophilus* kombinasyonu (iki çalışma; 1244 hasta), *B. longum* ve LGG kombinasyonu (iki çalışma; 285 çocuk).⁷⁷ Birçok çalışmada herhangi bir yan etki rapor edilmemiştir, ancak probiyotik alan bebeklerde bazı *Lactobacillus* veya *Bifidobacterium sepsisi* vakaları bildirilmiştir.⁷⁸⁻⁸¹ Etkilenen bebeklerin çoğunda kısa bağırsak sendromu veya immün yetmezlik gibi ciddi hastalıklar vardı.⁸² ESPGHAN çalışma grubu, tüm güvenlik hususları karşılandığı takdirde, NEK oranlarını azaltmak için LGG veya *B. infantis*, *B. lactis* ve *Streptococcus thermophilus* TH-4 kombinasyonunun uygulanmasını (düşük kanıt kesinliği ile) önermiştir.⁸³

4. Alerjik Hastalıklar

4.1 Atopik Dermatit

Atopik dermatit (AD) çocuklarda en sık görülen cilt bozukluğu olup kronik ve tekrarlayıcı özellik gösterir. Sıklıkla gıda alerjisi, astım ve alerjik rinit gibi diğer alerjilerle bağlantılı olabilir, buna alerjide atopik marş denilir. Epitelyal bariyer kusurları, mikrobiyal flora değişiklikleri ve bozulmuş bağışık yanıt bu hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. Kanıtlar atopik dermatitte saf CD4+ T hücrelerinin yardımcı T2 hücre tipine farklılaştığı ve bunun sonucunda interlökinler (IL) IL-4, IL-5, IL-13 ve immunglobulin E (Ig E)'nin arttığını göstermiştir.^{84,85} Probiyotikler lokal etkiyle barsak geçirgenliğini ve alerjenlerin sistemik geçişini azaltır. Regülatör T hücre (Treg) üretiminin indüklenmesi, alerjenlere cevabın Th1 yönüne saptırılması, Toll like reseptör (TLR) uyarımı ile antiinflamatuvar etki sağlanması probiyotiklerin sistemik etkilerinden bazılarıdır.⁸⁶ Ayrıca probiyotik suşların dentritik hücre fonksiyonlarını modüle etme, Interferon gama üretimini artırma, Ig E düzeyini azaltma gibi çok sayıda immüno-lojik etkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.⁸ Literatürde probiyotiklerin atopik hastalıklarda koruyucu etkisini araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmaların çoğu probiyotik desteğinin veriliş dönemlerini (sadece prenatal dönemde gebeye, perinatal dönemde gebeye ve postnatal dönemde bebeğe ve sadece postnatal dönemde bebeğe) karşılaştıracak şekilde tasarlanmış olup çalışmalarda sıklıkla laktobasil ve bifidobakteriler tek başına ya da kombinasyon şeklinde kullanılmıştır. Dünya Alerji Örgütü (WAO) 2015 yılında, probiyotik kullanımına dair öneriler geliştirmek üzere 23 randomize kontrollü çalışmayı gözden geçirmiştir. Yazarlar, probiyotiklerin yalnızca bebeklerde, hamile kadınlarda ve bebeklerde, emziren anneler ve bebeklerde kullanımını karşılaştırmışlardır. Bu çalışmalara göre WAO kılavuzu, hamile kadınların kullandığı probiyotiklerin, özellikle yüksek riskli bebeklerde egzanmanın önlenmesine katkı sağladığı sonucuna varmıştır; ancak kanıt düzeyi düşüktür.⁸⁷

Amalia ve arkadaşlarının 2019'da yaptığı bir çalışma, ha-

mileyken ve emzirmeye devam ederken anneye ve aynı zamanda yüksek riskli bebeğe verilen probiyotik takviyesi karışımının, çocuklarda AD riskini azaltmada en etkili strateji olduğunu gösterdi.⁸⁸ Benzer şekilde yakın zamanda Sun ve diğerleri tarafından yapılan bir meta-analizde erken gebelikte probiyotik karışımının (*Lactobacillus ve Bifidobacterium*) etkisi, yalnızca bebeklere uygulanmasıyla karşılaştırıldığında daha anlamlıydı.⁸⁹ 39 RKÇ'yi içeren bir Cochrane derlemesinde, egzama tedavisinde *Lactobacillus* veya *Bifidobacteria* probiyotik takviyesinin etkisi değerlendirilmiş; bu suşlar egzama semptomlarının iyileştirilmesinde çok az fark yaratmış veya hiç yaratmamıştır.⁹⁰ Probiyotik uygulamasının türü, dozu, zamanlaması, süresi gibi farklılıklar nedeniyle mevcut çalışmaların sonuçlarını karşılaştırmak kolay değildir. Bu yüzden probiyotiklerin rutin kullanımının önerilmesi için daha kaliteli çalışmalara ihtiyaç vardır.

4.2. Astım ve Alerjik Rinit

2014 yılında yapılan; 5 RKÇ'nin değerlendirildiği bir sistematik derlemede, alerjik rinitte probiyotik kullanımının önleyici rolü olmadığı bulunmuştur.⁹¹ Aynı şekilde 5264 çocuğu içeren 17 RKÇ'nin dahil edildiği 2019 meta-analizinde perinatal ve postnatal dönemde probiyotik kullanımının alerjik rinitin önlenmesinde etkili olmadığı görülmüştür.⁹² 2013 yılında yapılan 3257 çocuğun dahil edildiği bir meta-analizde doktor tanılı astım veya çocukluk çağı hışıltısında perinatal probiyotik kullanımının koruyucu etkisi bulunmamıştır.⁹³ 2020 yılında yapılan, 5717 çocuğu kapsayan ve 19 RKÇ'yi içeren bir meta-analize göre, gebelikte veya yaşamın erken dönemlerinde probiyotik takviyesi alınması astım veya hışıltı insidansını azaltmamıştır.⁹⁴ Alerjik rinit ve astımlı hastalarda probiyotik kullanımının terapötik etkileri ise henüz tam olarak belirlenememiştir. Chen ve arkadaşları çocuklarda solunum yolu alerjileri için probiyotiklerin meta-analizini gerçekleştirdiler. 15 RKÇ'yi kapsayan bu çalışma probiyotiklerin yaşam kalitesini artırdığını ve semptom şiddetini azalttığını gösterdi.⁹⁵ İtalya'da yapılan bir çalışmada, hafif inatçı astımı ve ev tozu akarı alerjisi olan 50 çocuğa, 2 ay boyunca oral *L. reuteri*

uygulamasının etkisi değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda fraksiyonel ekshale nitrik oksit (FeNO) değerlerinin ve IL-2 düzeylerinin azalıp IL-10 seviyelerini arttırdığı görülmüştür.⁹⁶ Wang ve arkadaşlarının probiyotiklerin alerjik rinite katkısı ile ilgili 80 hastayla yapmış olduğu çalışmada fermente süte *L. Paracasei*-33 eklenmiş ve bu hastalarda yaşam kalitesi skorları daha yüksek olarak görülmüştür.⁹⁷

Özet olarak; mevcut çalışmalar probiyotiklerin astım ve alerjik riniti önlemede etkin olmadığını gösterdiği için koruyucu olarak probiyotik uygulamasını önermek için yeterli kanıt yoktur. Ancak çeşitli sistematik incelemeler ve meta-analizlerde, probiyotiklerin alerjik rinitli ve astımlı hastalarda semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirmede yararlı etkilerinin gösterilmesi umut vericidir. Mevcut çalışmaların probiyotik türü, uygulama süresi, dozu gibi etkenler açısından heterojenlik göstermesi nedeniyle daha kaliteli çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. Probiyotiklerin Diğer Kullanım Alanları

5.1. Yara iyileşmesi ve anjiogenez

Yapılan bazı çalışmalarda gastrik ülserde yara iyileşmesi üzerine oral probiyotik desteğinin faydalı olduğu bildirilmiştir.^{98,99} Probiyotiklerin mide duvarı hücrelerinde protein ekspresyonunu artırarak ve yeni damar oluşumunu destekleyerek gastrik ülser iyileşmesinde olumlu etkilerinin olduğu düşünülmektedir.¹⁰⁰ Topikal probiyotik kullanımının granülasyon dokusu birikiminin artması, kolajen konsantrasyonunun iyileşmesi ve anjiyogenezin uyarılması yoluyla cilt iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğunu bildiren çalışmalar olsa da bazı çalışmalarda topikal probiyotikler etkisiz bulunmuştur.^{101,102}

5.2. Enfeksiyonların önlenmesi

Probiyotik kullanımı ile yoğun bakımda yatan hastalarda ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) gelişiminde azalma tespit eden çalışmalar mevcuttur.¹⁰³ Wang ve ark.'larının çalışmasında probiyotik kullanımı ile *P. aeruginosa*'ya bağlı enfeksiyonların azaldığı saptanmıştır. Ancak probiyotiklerin VİP'i önlemek amacıyla rutin olarak kullanımını önermek

için daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır.¹⁰⁴

düzeyine sahip olan probiyotiği seçmeleri önerilir.

5.3. Obezite ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

Vajro ve arkadaşları, obezite ile ilişkili nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) bulunan 20 pediatrik hastada LGG'nin etkisini incelemiş; 8 hafta sonra vakaların %80'inde yağlı karaciğerin normalleştiğini ve serum ALT seviyelerinde azalma olduğunu tespit etmişlerdir.¹⁰⁵ Alisi ve ark. NAYKH'lı 44 obez çocuğu içeren 4 aylık bir çalışmada VSL#3'ün ALT'de önemli bir değişiklik olmamasına rağmen yağlı karaciğer ve beden kitle indeksi üzerinde önemli iyileştirici etkileri olduğunu göstermişlerdir.¹⁰⁶

5.4. Gingivitis ve periodontitis

Gingivitis ve periodontitis tedavinin probiyotiklerle desteklenmesinin iyileşmeye fayda sağlayabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur.¹⁰⁷

5.5. Otizm

Otizmlı çocuklarda gastrointestinal semptomlar siktir. Otizmlı hastalarda probiyotiklerin, bağırsak mikrobiyotasını olumlu yönde etkileyerek potansiyel zararlı metabolit seviyelerini düşürdüğü ve bunun sonucunda fayda sağladığı düşünülmektedir. Bir çalışmada otizmlı çocuklara iki ay boyunca uygulanan probiyotik (*L. acidophilus*) takviyesinin konsantrasyonunu ve bir komutu yerine getirme yeteneğini geliştirdiği görülmüştür.¹⁰⁸ Yapılan başka bir çalışmada probiyotiklerin doğru kullanımının otizm semptomlarını hafiflettiği görüldü.¹⁰⁹

SONUÇ ve ÖNERİLER

Probiyotiklerin birçok hastalıkta faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcut olsa da çalışmaların çoğu uygulanan probiyotik türü, süresi, miktarı ve uygulanma zamanı gibi farklılıklar göstermektedir. Bundan dolayı, probiyotiklerin belirli hastalıklarda rutin olarak kullanımını önermek için daha fazla kaliteli çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Pek çok çalışmada probiyotiklerin etkilerinin türe özgü olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle klinisyenlerin probiyotik seçiminde hastalığa uygun olan, en yüksek kanıt

References

- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11(8):506-14.
- Coşkun T. Pro-, Pre- ve Simbiyotikler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006;49: 128-148.
- Coskun T. Probiyotikler, Genel özellikleri ve Etki mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8:1-11.
- Soccol CR, de Souza Vandenberhe LP, Spier MR, Medeiros ABP, Yamaguchi CT, De Dea Lindner J, et al. The potential of probiotics: a review. *Food Technol Biotechnol* 2010;48:413-34.
- Coskun T. Pro-pre- ve simbiyotikler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007;3:82-98.
- Koutsoumanis K, Allende A, Alvarez-Ordóñez A, Bolton D, Bover-Cid S, Chemaly M, Davies R, De Cesare A, Hilbert F, Lindqvist R et al. Scientific Opinion on the Update of the List of QPS-Recommended Biological Agents Intentionally Added to Food or Feed as Notified to EFSA (2017–2019). *EFSA J*. 2020, 18, 5966.
- Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Symbiotics on Human Health. *Nutrients*. 2017;9:1021.
- Özdemir O. Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. *Clin Exp Immunol*. 2010 Jun;160(3):295-304.
- Gupta V, Garg R. Probiotics. *Indian J Med Microbiol*. 2009 ;27(3):202-9.
- Lederberg J, McCray AT. *Genealogical Treasury of Words*. Scientist 2001; 15 (7):8.
- Zhang YJ, Li S, Gan RY, Zhou T, Xu DP, Li HB. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Int J Mol Sci*. 2015;16(4):7493-519.
- Tekin T, Çiçek B, Konyalıgil N. İntestinal Mikrobiyotaya ve Obezite İlişkisi. *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)*.2018;27(1):95-99.
- Altunbaş Y, ve Batman A. Mikrobiyotaya ve metabolik sendrom. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 217;45(3): 286–296.
- Kuzu F. The Role of Intestinal Microbiota in Obesity, Inulin resistance and Diabetes. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*. 2017; 1: 68-80
- Özdemir A, Büyüktuncer Demirel Z. The Relation Between Diet and Microbiota. *J Biotechnol and Strategic Health Res*. 2017;1:25-33.
- Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol*. 2014;5:427.
- Kalip K, Atak N. Bağışsık mikrobiyotaya ve sağlık. *Turkish Journal of Public Health*.2018;16(1):58-73.
- Yılmaz K, Altunbaş M. Sindirim sistemi mikrobiyotaya ve fekal transplantasyon. *Nobel Medicus*.2017;13(1):9-15
- Depoorter L, Vandenplas Y. Probiotics in Pediatrics. A Review and Practical Guide. *Nutrients*. 2021;13:2176.
- Uygun. A. Fekal Mikrobiyotaya Transplantasyonu. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*. 2017;1:132-14
- Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ, Berenjian A, Ghasemi Y. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*. 2019;8(3):92.
- Patel R, DuPont HL. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and symbiotics. *Clin Infect Dis*. 2015;60(2):108-21.
- World Gastroenterology Organisation. Global guidelines probiotics and prebiotics. 2017.
- Martinez RC, Bedani R, Saad SM. Scientific evidence for health effects attributed to the consumption of probiotics and prebiotics: an update for current perspectives and future challenges. *British Journal of Nutrition*. 2015;114(12):1993-2015.
- ESPGHAN Clinical Practice Guideline. Clinical Efficacy of Probiotics: Review of the Evidence With Focus on Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:550-57.
- Özdemir Ö. The role of probiotics in atopic dermatitis prevention and therapy. In: *Atopic Dermatitis-Disease Etiology and Clinical Management*. IntechOpen, 2012.
- Williams NT. Probiotics. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(6):449-58.
- Dinleyici EÇ. Probiyotik kullanımının güvenilirliği. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8:110-4.
- Thomas DW, Greer FR; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics*. 2010;126(6):1217-31.
- Wallace B. Clinical use of probiotics in the pediatric population. *Nutr Clin Pract* 2009;7:50-9.
- Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005;115:178-81.
- Özdemir Ö. Role and Use of Probiotics in Allergic Diseases: Review of the Literature. *Istanbul Med J*, 2018, 19.2: 95-104.
- Su GL, Ko CW, Bercik P, Falck-Ytter Y, Sultan S, Weizman AV, Morgan RL. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2020;159(2):697-705.
- Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med*. 2019;25(5):716-729.
- McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Strain-Specificity and Disease-Specificity of Probiotic Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:124.
- Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for Pediatric Infectious Diseases. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 59(1):132-52.
- Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010.CD003048.
- Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, Vandenplas Y, Weizman Z; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(4):531-9.
- Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Orel R, Salvatore S, Shamir R, van Goudoever JB, Vandenplas Y, Weizman Z, Zalewski BM; Working Group on Probiotics and Prebiotics of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Use of Probiotics for the Management of Acute Gastroenteritis in Children: An Update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020; 71(2):261-269.
- Patro-Goląb B, Szajewska H. Systematic Review with Meta-Analysis: Lactobacillus reuteri DSM 17938 for Treating Acute Gastroenteritis in Children. *An Update. Nutrients*. 2019;11(11):2762.
- Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, Gregorio GV, Li C, Dans LF, Allen SJ. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):CD003048.
- Depoorter L, Vandenplas Y. Probiotics in Pediatrics. A Review and Practical Guide. *Nutrients*. 2021;13(7):2176.
- McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol*. 2008;3(5):563-78.
- Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):CD004827.
- Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK, Beardsley J, Mertz D, Johnston BC. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD006095.
- WHO. Prevention of Hospital-Acquired Infections. A Practical Guide; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2002.
- Szajewska H, Wanke M, Patro B. Meta-analysis: the effects of Lactobacillus rhamnosus GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(9):1079-87.
- Wanke M, Szajewska H. Lack of an effect of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in preventing nosocomial diarrhea in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2012;161(1):40-3.e1.
- Urbańska M, Gieruszczak-Białek D, Szymański H, Szajewska H. Effectiveness of Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the Prevention of Nosocomial Diarrhea in Children: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(2):142-5.
- Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016;S0016- 5085(16)00182-7.
- Schreck Bird A, Gregory PJ, Jalloh MA, Risoldi Cochrane Z, Hein DJ. Probiotics for the Treatment of Infantile Colic: A Systematic Review. *J Pharm Pract*. 2017; 30(3):366-374.
- Simonsen J, Haglund K, Weber E, Fial A, Hanson L. Probiotics for the Management of Infantile Colic: A Systematic Review. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2021;46(2):88-96.

53. Dryl R, Szajewska H. Probiotics for management of infantile colic: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Med Sci*. 2018;14(5):1137-1143.
54. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Lo Vecchio A, Mihatsch WA, Mosca A, Orel R, Salvatore S, Shamir R, van den Akker CHP, van Goudoever JB, Vandenplas Y, Weizman Z; ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76(2):232-247.
55. Leung AK, Hon KL. Gastroesophageal reflux in children: an updated review. *Drugs Context*. 2019;8:212591.
56. Garofoli F, Civardi E, Indrio F, Mazzucchelli I, Angelini M, Tinelli C, Stronati M. The early administration of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 controls regurgitation episodes in full-term breastfed infants. *Int J Food Sci Nutr*. 2014;65(5):646-8.
57. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, Filannino A, Cavallo L, Francavilla R. *Lactobacillus reuteri* accelerates gastric emptying and improves regurgitation in infants. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(4):417-22.
58. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:712-21.
59. Pärty A, Rautava S, Kalliomäki M. Probiotics on Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders. *Nutrients*. 2018;10(12):1836.
60. Maragkoudaki M, Chouliaras G, Orel R, Horvath A, Szajewska H, Papadopoulou A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and a placebo both significantly reduced symptoms in children with functional abdominal pain. *Acta Paediatr*. 2017;106(11):1857-1862.
61. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(12):1302-10.
62. Francavilla R, Miniello V, Magistà AM, De Canio A, Buccì N, Gagliardi F, Lionetti E, Castellaneta S, Polimeno L, Peccarisi L, Indrio F, Cavallo L. A randomized controlled trial of *Lactobacillus* GG in children with functional abdominal pain. *Pediatrics*. 2010;126(6):e1445-52.
63. Guandalini S, Magazzù G, Chiaro A, La Balestra V, Di Nardo G, Gopalan S, Sibal A, Romano C, Canani RB, Lionetti P, Setty M. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(1):24-30.
64. Rutten JM, Korterink JJ, Venmans LM, Benninga MA, Tabbers MM. Nonpharmacologic treatment of functional abdominal pain disorders: a systematic review. *Pediatrics*. 2015;135(3):522-35.
65. Ahmadipour S, Fallahi A, Rahmani P. Probiotics for infantile colic. *Clin Nutr Exp*. 2020;31:1-7.
66. Koppen IJ, Benninga MA, Tabbers MM. Is There A Role for Pre-, Pro- and Synbiotics in the Treatment of Functional Constipation in Children? A Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63 Suppl 1:S27-35.
67. Wojtyniak K, Szajewska H. Systematic Review: Probiotics for Functional Constipation in Children. *Eur J Pediatr*. 2017;176:1155-1162.
68. 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(2):437-43.
69. Oliva S, Di Nardo G, Ferrari F, Mallardo S, Rossi P, Patrizi G, Cucchiara S, Stronati L. Randomised Clinical Trial: The Effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 Rectal Enema in Children with Active Distal Ulcerative Colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2012;35:327-334.
70. Iheozor-Ejiofor Z, Kaur L, Gordon M, Baines PA, Sinopoulou V, Akobeng AK. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3(3):CD007443
71. Scarpato E, Russo M, Staiano A. Probiotics in Pediatric Gastroenterology. Emerging Indications in Inflammatory Bowel Diseases. *J. Clin. Gastroenterol*. 2018, 52, S7-S9.
72. Demirören K, Özen H. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının Tedavisinde Probiyotikler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8:34-42.
73. Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, Botelho C, Evans J, Ferry GD, 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.
74. Li S, Huang XL, Sui JZ, Chen SY, Xie YT, Deng Y, Wang J, Xie L, Li TJ, He Y, Peng QL, Qin X, Zeng ZY. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy in children. *Eur J Pediatr*. 2014;173(2):153-61.
75. Szajewska H, Horvath A, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(12):1237-45.
76. Morrow AL, Lagomarcino AJ, Schibler KR, et al. Early microbial and metabolomic signatures predict later onset of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Microbiome*. 2013;1:13
77. Van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, Embleton ND, Hojsak I, Reid D, Shamir R; ESPGHAN Working Group for Probiotics, Prebiotics & Committee on Nutrition. Probiotics for Preterm Infants: A Strain-Specific Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(1):103-122.
78. Zbinden A, Zbinden R, Berger C, Arlettaz R. Case series of *Bifidobacterium longum* bacteremia in three preterm infants on probiotic therapy. *Neonatology*. 2015;107(1):56-9.
79. Kunz AN, Noel JM, Fairchok MP. Two cases of *Lactobacillus* bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(4):457-8.
80. Chiang MC, Chen CL, Feng Y, Chen CC, Lien R, Chiu CH. *Lactobacillus rhamnosus* sepsis associated with probiotic therapy in an extremely preterm infant: Pathogenesis and a review for clinicians. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(4):575-580.
81. Martinelli M, Banderali G, Bobbio M, Civardi E, Chiara A, D'Elios S, Lo Vecchio A, Olivero M, Peroni D, Romano C, Stronati M, Turra R, Viola I, Staiano A, Villani A. Correction to: Probiotics' efficacy in paediatric diseases: which is the evidence? A critical review on behalf of the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):116.
82. Adams M, Bassler D, Darlow BA, Lui K, Reichman B, Hakansson S, Norman M, Lee SK, Helenius KK, Lehtonen L, San Feliciano L, Vento M, Moroni M, Beltempo M, Yang J, Shah PS; International Network for Evaluating Outcomes (iNeo) of Neonates. Preventive strategies and factors associated with surgically treated necrotizing enterocolitis in extremely preterm infants: an international unit survey linked with retrospective cohort data analysis. *BMJ Open*. 2019;9(10):e031086.
83. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, Domellöf M, Embleton ND, Hojsak I, Lapillonne A, Mihatsch WA, Berni Canani R, Bronsky J, Campoy C, Fewtrell MS, Fidler Mis N, Guarino A, Hulst JM, Indrio F, Kolaček S, Orel R, Vandenplas Y, Weizman Z, Szajewska H. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(5):664-680.
84. Galli E, Cinicola B, Carello R, Caimmi S, Brindisi G, De Castro G, Zicari AM, Tosca MA, Manti S, Martelli A, Calvani M, Cravidi C, Marseglia GL, Cardinale F, Miraglia Del Giudice M, Caffarelli C, Duse M. Atopic dermatitis. *Acta Biomed*. 2020;91(11-S):e2020011.
85. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):1.
86. Ng SC, Hart AL, Kamm MA, Stagg AJ, Knight SC. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:300-310.
87. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, Beyer K, Burks W, Canonica GW, Ebisawa M, Gandhi S, Kamenwa R, Lee BW, Li H, Prescott S, Riva JJ, Rosenwasser L, Sampson H, Spigler M, Terracciano L, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):4.
88. Amalia N, Orchard D, Francis KL, King E. Systematic review and meta-analysis on the use of probiotic supplementation in pregnant mother, breastfeeding mother and infant for the prevention of atopic dermatitis in children. *Australas J Dermatol*. 2020;61(2):e158-e173.
89. Sun M, Luo J, Liu H, Xi Y, Lin Q. Can Mixed Strains of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* Reduce Eczema in Infants under Three Years of Age? A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021;13(5):1461.
90. Makrgeorgou A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall FJ, Murrell DF, Tang ML, Roberts A, Boyle RJ. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD006135.
91. Peng Y, Li A, Yu L, Qin G. The role of probiotics in prevention and treatment for patients with allergic rhinitis: A systematic review. *Am J Rhinol Allergy*. 2015;29(4):292-8.
92. Du X, Wang L, Wu S, Yuan L, Tang S, Xiang Y, Qu X, Liu H, Qin X, Liu C. Efficacy of probiotic supplementary therapy for asthma, allergic rhinitis, and wheeze: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(4):250-260.
93. Azad MB, Coneys JG, Kozyrskyj AL, Field CJ, Ramsey CD, Becker AB, Friesen C, Abou-Setta AM, Zarychanski R. Probiotic supplementation during pregnancy or in-

- fancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f6471.
94. Wei X, Jiang P, Liu J, Sun R, Zhu L. Association between probiotic supplementation and asthma incidence in infants: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Asthma*. 2020;57(2):167-178.
95. Chen N, Liu F, Gao Q, Wang R, Zhang L, Li Y. A Meta-Analysis of Probiotics for the Treatment of Allergic Airway Diseases in Children and Adolescents. *Am J Rhinol Allergy*. 2022;36(4):480-490.
96. Miraglia Del Giudice M, Maiello N, Decimo F, Fusco N, D' Agostino B, Sullo N, Capasso M, Salpietro V, Gitto E, Ciprandi G, Marseglia GL, Perrone L. Airways allergic inflammation and *L. reuterii* treatment in asthmatic children. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012;26(1 Suppl):S35-40.
97. Wang MF, Lin HC, Wang YY, Hsu CH. Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(2):152-8.
98. Singh PK, Kaur IP. Synbiotic (probiotic and ginger extract) loaded floating beads: a novel therapeutic option in an experimental paradigm of gastric ulcer. *J Pharm Pharmacol* 2012;64(2):207-17.
99. Lam EK, Yu L, Wong HP, Wu WK, Shin VY, Tai EK, et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG enhances gastric ulcer healing in rats. *Eur J Pharmacol* 2007; 565(1- 3):171-9
100. Singh PK, Deol PK, Kaur IP. Entrapment of *Lactobacillus acidophilus* into alginate beads for the effective treatment of cold restraint stress induced gastric ulcer. *Food Funct* 2012;3(1):83-90.
101. Knackstedt R, Knackstedt T, Gatherwright J. The role of topical probiotics in skin conditions: A systematic review of animal and human studies and implications for future therapies. *Exp Dermatol*. 2020;29(1):15-21.
102. Knackstedt R, Knackstedt T, Gatherwright J. The role of topical probiotics on wound healing: A review of animal and human studies. *Int Wound J*. 2020; 17(6):1687-1694.
103. Siempos II, Ntaidou TK, Falagas ME. Impact of the administration of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2010; 38: 954-62.
104. Wang J, Liu K, Ariani F, Tao LL, Zhang J, Qu JM. Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis of high-quality randomized controlled trials. *PLOS One* 2013; 8: e83934
105. Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52:740-743.
106. Alisi A, Bedogni G, Baviera G, et al. Randomised clinical trial: The beneficial effects of VSL#3 in obese children with nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39:1276-1285
107. Gruner D, Paris S, Schwendicke F. Probiotics for managing caries and periodontitis: Systematic review and meta-analysis. *J Dent*. 2016; 48:16-25.
108. Kalu' zna-Czaplińska, J.; Błaszczyk, S. The level of arabinitol in autistic children after probiotic therapy. *Nutrition* 2012; 28, 124-126.
109. Grossi E, Melli S, Dunca D, Terruzzi V. Unexpected improvement in core autism spectrum disorder symptoms after long-term treatment with probiotics. *SAGE Open Med Case Rep*. 2016; 4:2050313X16666231.