

Çocukluk çağında üst solunum yolu enfeksiyonu tedavi ve korunmasında probiyotik kullanımı

Seçil Günher Arıca¹, Vefik Arıca², Cahit Özer³

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Yrd.Doç.Dr¹, Doç.Dr³, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yrd.Doç.Dr², Hatay

ÖZET

Son yıllarda bazı çalışmalar; probiyotiklerin, viral üst solunum yolu enfeksiyonlarında ateş, öksürük, burun akıntısı gibi semptomların süresini kısalttığı, antibiyotik kullanımını ve okuldan kalmayı azalttığını bildirmektedir. Bu çalışmalarda probiyotiklerin çocukları üst solunum yolu enfeksiyonlarından korumada da yararlı olduğu gösterilmiştir.

Yoğurt ve kefir gibi Türk insanı tarafından yaygın tüketilen süt ürünleri, sebze ve meyvenin tüketiminin teşvik edilmesi çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonlarından korunmada ve tedavide yararlı olabilir, ancak bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: probiyotik, üst solunum yolu enfeksiyonu, korunma

Probiotic use in the treatment and prevention of upper respiratory tract infection in children

ABSTRACT

In recent years, some studies reported that probiotic use decreases the duration of symptoms such as fever, cough, runny nose, antibiotic prescription and school absenteeism in viral upper respiratory infections. Also these studies showed that probiotics might be used to prevent children from upper respiratory infections.

Promoting a healthy diet comprising fermented dairy products including yogurt and kefir, which are already commonly consumed by Turkish individuals, and vegetables and fruits, might be useful in prevention and treatment of upper respiratory infections in children, although further evidence based studies are needed.

Key Words: probiotic, upper respiratory tract infection, protection

Arıca SG, Arıca V, Özer C. Çocukluk çağında üst solunum yolu enfeksiyonu tedavi ve korunmasında probiyotik kullanımı. TJFMPC, 2012; 6(2):22-29.

GİRİŞ

Yeni doğanların bağırsakları doğumda sterildir, ancak hızla anne ve çevresel kaynaklardan kazanılan mikroorganizmalarla kolonize olur.

Address of Correspondence

Vefik ARICA, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 31100, Serinyol, Antakya, Hatay, Türkiye, E-mail: vefikarica@hotmail.com, GSM: +90 505 6797877

Geliş Tarihi:14.04.2011

Kabul Tarihi: 30.04.2012

İntestinal mikrobiyolojik floranın kişinin beslenmesi, gastrointesinal sistemin gelişimi ve mukozal yüzeylerin bütünlüğünün devamı üzerine önemli etkileri vardır. Normal mikrobiyolojik floranın oluşumu fizyolojik nütrisyonel ve immünolojik gelişim için önemlidir. İntestinal ekosistemde, özellikle yaşamın erken döneminde oluşan bir bozukluk yeni doğan döneminden sonrasına da uzanan olumsuz sonuçlara neden olur. Gastrointesinal sistemin yararlı mikroorganizmaları (Bifidobakteriler ve Laktobasiller) içerecek şekilde düzgün kolonizasyonu doğal ve akkiz

immünitenin normal gelişimi için gereklidir. Kolonizasyonun istenilen şekilde olamaması ve yararlı mikroorganizmalar ile patojen mikroorganizmalar arasındaki dengenin bozulması ileride enfeksiyon hastalıkları, alerji ve otoimmün hastalık riskini arttırmaktadır. Bu derlemede probiyotiklerin koruyucu hekimlikte önemli, maliyet düşürücü, ilaç yan etkilerini azaltıcı etkilerine dikkat çekmeyi amaçladık.

ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

Üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) hekimlerin en sık gördüğü enfeksiyonlardır. Özellikle çocuk yaş grubu hastaların hekime başvuru nedenlerinin önde gelen sebebidir. Bu hastalığın ayaktan tedavisinde analjezikler, antipiretikler, nazal ve sistemik dekonjestanlar, antihistaminikler, antitusif ve/veya ekspektoranlar ve antibiyotikler sıkça reçete edilir. Yıllık verilere bakıldığında hekimlerin en sık antibiyotik kullandıkları enfeksiyonların başında üst solunum yolu enfeksiyonları gelmektedir^{1, 2}. Çoğunun hafif seyirli ve kendi kendine iyileşme özelliği olmasına karşın, gerek semptomatik tedavi için reçetelenen ilaçlar, gerekse uygunsuz antibiyotik kullanımı dolayısıyla ÜSYE oldukça yüksek bir tedavi maliyetine sahiptir¹⁻³.

ÜSYE, çocuk ve erişkinde sık görülmesi, akılcı olmayan ilaç seçimi, uygunsuz ve gereksiz antibiyotik kullanımı nedeniyle ülkemizde de ciddi bir ekonomik yük getirmektedir⁴. ABD’de bir erişkinin yılda ortalama 2-4 kez solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği sanılmaktadır. Dolayısıyla önemli derecede bir iş gücü ve ekonomik kayıp söz konusudur. 1985’te ABD de ÜSYE nedeniyle 150 milyon gün iş gücü ve 10 milyar dolarlık bir ekonomik kayıp olduğu hesaplanmıştır⁵. 2000-2001 yıllarında ABD’de 4051 kişiyi kapsayan ve telefon görüşmeleri yapılan bir ankete katılanların %72’sinin viral ÜSYE geçirdiği bildirilmiştir. Yıllık ortalama 2,5 hastalık dönemi kaydedilmiştir. Bu rakamlar ABD nüfusuna yansıtıldığında 500 milyon hastalık dönemi ve 40 milyar dolar söz konusudur^{6,7}. Harlan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ÜSYE nedeniyle ortalama 2,3-5,4 gün iş gücü kaybı olduğunu bildirmişlerdir. İş gücü kaybıyla birlikte çalışanlarda yıllık 7,7 milyar dolarlık bir dolaylı maliyet söz konusudur. Bu aynı yıl,

kardiyovasküler hastalıklar ve kas iskelet sistemi hastalıklarının maliyetinden daha yüksek olmuştur⁷.

PROBİYOTİKLER

Laktik asit bakterilerinden hazırlanan probiyotik gıdaların fonksiyonel gıda olarak kullanımı ve bu konu üzerinde yapılan araştırmalar son 10-15 yılda hız kazanmıştır. Doğal ekosistemde bulunan, bağırsak florasını düzenleyerek konakçı sağlığı üzerinde olumlu etkileri olan mikroorganizmalar “probiyotik” olarak tanımlanmaktadır. Latince kökenli bir kelime olan probiyotiğin dilimizdeki tam karşılığı “yaşam için” anlamındadır.

Probiyotikler yeni bir keşif değildir çünkü insanoğlunun onlarla tanışması, insanlık tarihi kadar eskidir. Mikroorganizmaların varlığı bilinmeden çok önce bira, ekmek, şarap, kefir, kıymız ve peynir gibi günlük tüketilen fermente ürünler çok sık olarak beslenme ve tedavi amaçlı kullanılmaktaydı. Ekosistem içindeki dengeler ve insanoğlunu varlığını sürdürebilme açısından daima ihtiyaç duyduğumuz dost bakteriler ile tanışmamız, gebeliğin son döneminde anne karnında olmaktadır. Doğumda anne florası ve çevrenin florası ile zenginleşerek hayata merhaba diyen insanoğlu, bu dost bakterileri anne sütü desteği ile hızlı bir şekilde kendisi için daha önemli olanları ön planda tutarak arttırır. Bu birliktelik ölüme kadar devam eder ve ölüm sonrasında bu bakteriler bizi toprakla bütünleştirir.

Probiyotikler, sindirim sisteminde belli sayılarda bulunan ve konakçıda yararlı etkiler oluşturan canlı mikroorganizmalardır. Probiyotik bakteriler patojen olmamalı, toksik metabolitler üretmemeli, genetik açıdan stabil olmalı ve sağlık üzerinde olumlu etki yaptığı düşünülen ürünlerde değişim meydana gelmemelidir.

Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmaların çoğu laktik asit bakterileri grubundan olmakla birlikte (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium spp*) diğer türden mikroorganizmalar da (*S.boulardii*) probiyotik olarak kullanılmaktadır. *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus fermentum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bacillus*

subtilis, *Bacillus cereus*, *Streptococcus thermophilus*, *Saccharomyces boulardii*, *Eschericia coli* Nissle 1917 suşu çocuklarda kullanılan probiyotik bakterilerdir.

Probiyotik içerikli ürünler özellikle Japonya, Uzakdoğu ülkeleri ve Avrupa Birliğine üye olan ülkelerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise son birkaç yıldır probiyotik ürünlere olan ilgi giderek artış göstermiştir. Sağlıklı gıda tüketimi bilincinin gelişmesi sonucu ortaya çıkan tüketici talebi gıda endüstrisinin probiyotik ürünlere olan ilgisini arttırmıştır. Probiyotik olarak satılan ürünler ya direkt olarak mikroorganizmaların çeşitli vitamin, enzim ve aroma bileşenleri ile birlikte tablet veya kapsül şeklinde hazırlanarak paketlenmesi veya herhangi bir taşıyıcı gıda ortamına ilave edilmesi yöntemi ile üretilmektedir. Ülkemizde probiyotik ürün üretimi ve tüketimi kısıtlıdır. Buna karşın yurt dışında probiyotik adı altında satılan ürünlerin sayısı oldukça fazladır. Probiyotik üretiminde yaygın olarak kullanılan laktik asit bakterileri *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* ve *Enterococcus* cinsine ait türlerdir. Bu mikroorganizmaların ortak özelliği kemo-organotrofik olmaları ve karbonhidratları fermente ederek laktik asit oluşturmalarıdır.

Tüm bunların yanı sıra seçilen suşların teknolojik özelliklerinin probiyotik ürün üretimine uygun olması gerekmektedir. Probiyotik üretiminde yararlanılan laktik asit bakterileri sindirim sisteminin doğal üyeleridir ve faydalı olarak nitelendirilen bu bakterilerin gıdaların sindirimine, vitamin üretimine ve zararlı mikroorganizmaların neden olduğu hastalıkların önlenmesine yardımcı olduğu bilinmektedir. Hastalıkların tedavisi masraflı ve zaman alıcı olduğundan, son yıllarda hastalıklardan korunma esas alınmaktadır. Bu durumda probiyotiklere yönelik çalışmalara hız kazandırmaktadır.

Probiyotiklerin yararları

1. İntestinal bariyer sistemini güçlendirmek
 - a. Asit formasyonu
 - b. Antimikrobiyal aktiviteyi üst düzeyde tutmak
 - c. Besinler ver reseptörler açısından patojen mikroorganizmalarla

- d. Antitoksin üretmek
2. İmmün fonksiyonları güçlendirirler
 - a. Sekretuar IgA salınımını arttırarak
 - b. Fagositozu arttırarak
 - c. B lenfosit yapımını arttırırlar
3. Gastrointestinal ve nazokomiyal enfeksiyonlardan korurlar
4. Peptidlere karşı duyarlılığı azaltarak atopik hastalıkları ve alerjik koliti önler
5. Anti-tümör özellik gösterirler
 - a. Karsinojenleri bağlarlar
 - b. Bağırsak içerikleri için kompetisyon yaparlar
6. Kan lipidlerini azaltırlar
 - a. Lipid emilimini engellerler
 - b. Lipid sentezini azaltırlar
 - c. Kolesterolu metabolize ederler
7. Laktazı aktive ederek laktoz emilimini arttırırlar
8. Çocuklarda İBS semptomlarının kontrolünde yarar sağlar
9. Gebelik de kullanımı ile annede ve bebekte obesiteyi engeller.

PROBİYOTİK MİKROORGANİZMALARIN ETKİ MEKANİZMASI

Probiyotikler etkilerini üç mekanizma ile gösterirler (Tablo 1).

Tablo 1. Probiyotik mikroorganizmaların etki mekanizmaları⁸⁻¹²

Probiyotik mikroorganizmaların etkileri	Etki mekanizmaları
1. Patojen ve zararlı bakterilerin sayılarını azaltmak	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Antimikrobiyal bileşikler üretmeleri ➤ Besin elementleri için rekabet etmeleri ➤ Kolonizasyon bölgeleri için rekabet etmeleri
2. Mikrobiyal metabolizmayı (enzimatik aktiviteyi) değiştirmek	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sindirim sistemini teşvik eden enzimlerin üretimi (örneğin; laktaz) ➤ Amonyak, amin veya toksik enzimlerin üretiminin azalması ➤ Bağırsak duvarının fonksiyonlarını iyileştirmesi
3. Bağışıklık sistemini iyileştirmek	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Antikor düzeyinin artması ➤ Makrofaj aktivitesinin artması

PROBİYOTİKLER ve ÜSVE ARASINDAKİ İLİŞKİ

Probiyotiklerin immün stimulan etkileri ile lokal mukoza savunma sistemlerini güçlendirdiği iddia edilmektedir¹³. 2001'de

yapılan bir çalışmada rekombinan *L. plantarum*'un farelerde mukozal antikor yanıtını ve hücrel immün yanıtı indüklediği, *Lactobacillus casei shirota*'nın splenik doğal öldürücü hücre aktivitesini uyararak immün modülatör rol oynadığı bulunmuştur¹³.

Weizman ve arkadaşları, 2 farklı probiyotik (*Lactobacillus* ve *Bifidobacteri*) ajanın küçük çocuklardaki enfeksiyonlar üzerine olan etkilerini göstermişlerdir¹⁴. *Laktobacilli* türü probiyotiklerin enfeksiyonlara karşı vücudu nonspesifik immün mekanizmalarla veya hücrel/humoral immün mekanizmalar yoluyla immün stimüle ettiği ve koruduğu düşünülmektedir¹⁵. Bu immüno stimulan etkinin tekrarlayan enfeksiyonlarda da çocukları koruduğu gösterilmiştir¹⁶. *Lactobacillus reuteri*, gastrointestinal sistemde yer alan bir *Lactobacillus* türü olup yıllarca güvenle besinlerle vücuda alınmış bir probiyotiktir¹⁷. *L. reuteri*'nin immüno modülatör etkisi hayvan deneylerinde gösterilmiş olup insan ileum biyopsilerinden de elde edilmiştir. Bu mikroorganizma immüno modülatör aktiviteyi arttırabileceği gibi T helper hücrelerini de aktive eder¹⁸.

Soğuk algınlığının çocuklarda ve bebeklerdeki en önemli etken viral enfeksiyonlardır. Fakat küçük bebeklerde soğuk algınlığı ciddi ve komplikasyonlu seyredebilmektedir. Taipale ve arkadaşları 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada çocuklarda günlük probiyotik alınmasıyla daha az sayıda üst solunum yolu enfeksiyonu oluştuğunu göstermişlerdir¹⁹. Finlandiya'da yapılan bir çalışma bir aydan büyük 109 bebek üzerinde yapılmıştır. Bir probiyotik olan *Bifidobacterium animalis*, bebekler 8 aylık olana dek günde iki kez verilmiş, plasebo grubuna göre probiyotik alan bebeklerin anlamlı olarak daha az sayıda üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdikleri bulunmuştur Bu çalışmada probiyotik alan bebeklerin %65'i üst solunum yolu enfeksiyonu geçirirken, plasebo grubunun %94'ü bu enfeksiyonu geçirmiştir. Bu çalışma sonucunda 1 yaş altındaki bebeklere bu yararlı probiyotiklerin emzikle verilebileceği kanısına varmışlardır¹⁹.

Leyer ve arkadaşları 2009 yılında yaptıkları çalışmada; 3 ile 5 yaş arasındaki toplam 329 çocuğa 6 hafta boyunca günlük probiyotik vermişlerdir. Sonuçta üst solunum yolu

enfeksiyonu sonucu gelişen ateş, burun akıntısı, öksürük ve antibiyotik kullanımını azalttığını göstermişlerdir²⁰.

Hojasak ve arkadaşlarının 2009 yılında Hırvatistan'da yaptıkları çalışmada, 281 çocuğa 3 ay boyunca *Lactobacillus GG* adlı probiyotik vermişler ve *Lactobacillus GG* verilen çocuklarda plasebo grubuna göre üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme sıklığı belirgin şekilde azaldığını tespit etmişlerdir²¹.

Baron ve arkadaşları 2009'da yaptıkları çalışmada, probiyotik olan *Bacillus coagulans*'ın viral üst solunum yolu enfeksiyonlarını T-hücre yanıtı arttırması yoluyla azalttığını göstermişlerdir²².

Berman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 8 hafta boyunca yetişkin sağlıklı bireylere probiyotik verilmesiyle tükürüklerinde IgA düzeylerini ve NK (Natural Killer) hücrelerinde belirgin bir artış tespit etmişlerdir²³.

Lenoir ve arkadaşları yaptıkları çalışmada probiyotiklerin, çocuklarda soğuk algınlığı semptomlarını hafiflettiği, immün sistemi kuvvetlendirdiği göstermişlerdir. Çocukların kreşe devamlılığı açısından bu önemli etkilerini ebeveynlerin iş gücü kaybını da önlediği gösterilmiştir²⁴.

Winkler ve arkadaşları 477 sağlıklı yetişkine probiyotik vermişler ve etkilerini kış ve ilkbahar ayında gözlemlemişler. Bunun sonucunda üst solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığı ve şiddetini diğer plasebo ve multivitamin verilen gruba göre anlamlı derecede azaldığını göstermişlerdir²⁵.

Hatakka ve arkadaşları Finlandiya'da 571 çocukta yaptıkları çalışmada, 1-6 yaş arasındaki çocuklara probiyotik olan *Lactobacillus GG* içeren süt verilmiş ve 7 ay boyunca izlemişlerdir. Yedi ay sonunda *Lactobacillus GG* içeren süt içen çocuklarda diğer plasebo grubuna göre anlamlı düzeyde üst solunum yolu enfeksiyonlarını daha az oranda saptadılar²⁶.

Yapılan çok merkezli çalışmalarda oral verilen probiyotiklerin Grup A streptokok tonsillofarenjiti^{27, 28} ve akut otitis media²⁹ sıklığını belirgin derecede azalttığı gösterilmiştir.

Kulak ağrısı ilk 4 yaşta çok sık görülmektedir. Kulak ağrısının çocuklardaki en sık nedeni ise otitis media'dır. Soğuk algınlığı ve tonsillofarenjitlere neden olan virüs ve

bakteriler nazal yolla ve östaki borusu yoluyla orta kulağa ulaşarak enfeksiyona yol açarlar. Orta kulakta oluşan enfeksiyonun kulak zarına yaptığı basınç, şişlik ve enflamasyon nedeniyle kulak ağrısı oluşur. Skovbjerg ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları çalışmada otitis media geçiren bireylere nazal sprey vasıtasıyla probiyotik vermişler ve sonuç olarak ta işitme problemlerini daha az gözlemlemişlerdir. Kulak içinden aspire edilen sıvıdan ise enfeksiyonun daha kısa sürede gerilediği ve dramatik düzeyde enfeksiyonda azalma görmüşlerdir. Ancak şuan için çocuklarda nazal kullanımlı probiyotik kullanımı günümüzde bulunmamaktadır^{30,31}.

Rautava ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları çalışmada, hayatın ilk bir yılında probiyotik verilmesiyle çocuklarda tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığını ve otitis media sıklığını azalttığını göstermişlerdir³².

Kukkonen ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmada, gebe kadınlara doğumdan 6 hafta önceden probiyotik vermeye başlamışlar ve doğum olduktan sonrada toplam 925 yeni doğana 6 ay boyunca probiyotik vermeye devam etmişler. Bu bebekler 2 yıl boyunca takip edilerek kontrollere çağırılmıştır ve görülmüş ki bu 2 yıl boyunca probiyotik alan grubun almayan gruba göre anlamlı bir şekilde solunum yolu enfeksiyonu geçirme sıklığı az olarak belirlenmiştir³³.

Vouloumanou ve arkadaşlarının 2008 yılında yayımladıkları 14 kontrollü çalışmayı kapsayan bir metaanaliz çalışmasında 10 ayrı çalışmada probiyotiklerin ÜSYE'lerinin rekürrenslerini önlemediği ancak semptom ve şiddetini azalttığı ve enfeksiyonun süresini kısalttığı gösterilmiştir³⁴.

On dört randomize kontrollü çalışmayı gözden geçiren sistematik bir derlemede; farklı probiyotiklerin çocuk ve erişkinlerde üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına etkisi incelendiğinde, sadece dördünde yararlı olabileceği bulunurken, on tanesinde etkisiz bulunmuş. Aynı derlemede altı çalışmanın beşinde hastalığın şiddetini azaltırken, dokuz çalışmanın üçünde hastalık süresini kısalttıkları bulunmuştur³⁵.

Cochrane' da yayınlanan bir sistematik derlemede probiyotiklerin üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren kişi sayısını, hastalık

sıklığını ve antibiyotik kullanımını azalttığı, ancak kanıtların yaşlılar için geçerli olmadığı sonucuna varılmıştır³⁶.

Türk toplumunun tüketim alışkanlıkları içinde yer alan, probiyotik yiyecekler olan yoğurt, kefir gibi fermente süt ürünleri ve doğal prebiyotik kaynağı olan sebze ve meyvelerin tüketimlerinin arttırılması yolunda halkın bilinçlendirilmesi önemlidir. Bifidobakteriler, insan ve hayvanların bağırsak florasında ve kanalizasyon sularında bulunurlar. Anne sütüyle beslenen bebeklerin bağırsak florasının %99'unu *Bifidobacteria* spp türleri oluşturur. *B. bifidum* ve *B. longum*, bifidus sütü ve bifidus yoğurdu gibi fermente süt ürünlerinin üretiminde starter kültür olarak kullanılmaktadırlar. Ayrıca bu kültürler bazı laktik asit bakterisi kültürleri ile beraber yoğurt vb. fermente süt ürünlerinde ve ticari probiyotik preparatlarında kullanılmaktadırlar³⁷⁻⁴². Probiyotiklerin besinsel kaynakları Lactobasiller, Bifidobakteriler, Enterococcus, Streptococcuslar'ın kullanıldığı fermente yoğurtlar, peynir, turşu, çiğ sucuk, ekmek, bira, şarap, kıyma ve kefir⁴³.

Yukarıda yapılan çalışmalara bakıldığında üst solunum yolu enfeksiyonlarında hastalıktan korunmada, hastalığın sıklığının, şiddetinin ve süresinin azaltılmasında probiyotiklerin yararlı olabileceği söylenebilir. Koruyucu hekimlik açısından uygun doz ve uygun probiyotik verilmesiyle, maliyeti düşürebileceği ve ilaç yan etkilerini azaltabileceği kanısındayız. Çocukluk çağı enfeksiyonlarında çocuklara uygun dozda probiyotik verilmesiyle gereksiz ilaç, okula devamsızlık süresi ve sağlık hizmeti kullanımı azaltılabilir. Sonuç olarak probiyotiklerin solunum yolu enfeksiyonlarından korunmada ve semptomatik tedavide hekimler için iyi birer alternatif gibi görünmekle birlikte, bu konu hakkında yapılacak ileri ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Nash DR, Harman J, Wald ER, Kelleher KJ. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections. Arch Pediatr Adolesc Med 2002;156(11):1114-9.

- 2- Ladd E. The use of antibiotics for viral upper respiratory tract infections: an analysis of nurse practitioner and physician prescribing practices in ambulatory care, 1997-2001. *J Am Acad Nurse Pract* 2005;17(10):416-24.
- 3- Mainous AG 3rd, Hueston WJ. The cost of antibiotics in treating upper respiratory tract infections in a medicaid population. *Arch Fam Med* 1998;7(1):45-9.
- 4- Tunger O, Karakaya Y, Cetin CB, Dinc G, Borand H. Rational antibiotic use. *J Infect Dev Ctries* 2009;3(2):88-93.
- 5- Garibaldi RA. Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults. Incidence, etiology, and impact. *Am J Med* 1985;28:32-7.
- 6- Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med* 2003;24:487-94.
- 7- Harlan WR, Murt HA, Thomas JW. Incidence, utilization and costs associated with acute respiratory conditions, United States, 1980. *Natl Med Care Util Expend Surv C* 1986;4:1-63.
- 8- Goldin BR, Gorbach SL. The effect of milk and Lactobacillus feeding on human intestinal bacterial enzyme activity. *American J Clin Nutr* 1984;39:756-61.
- 9- Salminen S, Ouwehand A, Benno Y, Lee K. Probiotics: How should they be defined? *Trends in Food Science and Technology* 1999;10:107-110.
- 10- Rolfe RD. The role of probiotic cultures in the control of Gastrointestinal health *J Nutr* 2000;130:396-402.
- 11- Forestier C, De Champs C, Vatoux C, Joly B. 2001. Probiotic activities of *Lactobacillus casei* subsp. *rhannosus*: *in vitro* adherence to intestinal cells and antimicrobial properties. *Res Microbiol* 2001;42:39-44.
- 12- Çakır İ, Karahan AG, Çakmakçı ML. Probiyotikler ve etki mekanizmaları. *Gıda Mühendisliği Dergisi* 2002;6(12):15-9.
- 13- Grangett C, Muller-Alouf H, Goudercourt D. Mucosal immune responses and protection against tetanus toxin after intranasal immunization with recombinant Lactobacillus palntarum. *Infect Immun* 2001;69:1547-57.
- 14- Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005;115(1):5-9.
- 15- Erickson KH, Hubbard NE. Probiotic immunomodulation in health and disease. *J Nutr* 2000;130:403-9.
- 16- Collet JP, Ducruet T, Kraker NS. Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day care centers. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:648-52.
- 17- Reuter G. The Lactobacillus and Bifidobacterium microflora of the human intestine: composition and succession. *Curr Issues Intest Microbiol* 2001;2:43-53.
- 18- Connolly E, Valeur N, Engel P, Carbajal N, Ladefoged K. In situ colonization and immunomodulation by the probiotic Lactobacillus reuteri (ATCC 55730) in the human gastrointestinal tract. *Clin Nutr* 2003;22:57-8.
- 19- Taipale T, Pienihäkkinen K, Isolauri E, Larsen C, Brockmann E, Alanen P. Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr* 2010;24:1-7.
- 20- Leyer GJ, Li S, Mubasher ME, Reifer C, Ouwehand AC. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. *Pediatrics* 2009;124(2):172-9.
- 21- Hojsak I, Snovak N, Abdović S, Szajewska H, Misak Z, Kolacek S. Lactobacillus GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2010;29(3):312-6.
- 22- Baron M. Original research: A patented strain of bacillus coagulans

- increased immune response to viral challenge. *Postgraduate Medicine* 2009;121(2):114-8.
- 23- Berman SH, Eichelsdoerfer P, Yim D, Elmer G, Wenner CA. Daily ingestion of a nutritional probiotic supplement enhances innate immune function in healthy adults. *Nutrition Research* 2006;26(9):454-9.
- 24- Lenoir-Wijnkoop I, Sanders ME, Cabana N, Corthier EG et al. Probiotic and prebiotic influence beyond the intestinal tract. *Nutrition Reviews* 2007;65(11):469-89.
- 25- Winkler P, Vrese M, Laue C, Schrezenmeir J. Effect of a dietary supplement containing probiotic bacteria plus vitamins and minerals on common cold infections and cellular immune parameters. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2005;43(7):318-26.
- 26- Hatakka K, Savilahti E, Pönkä A et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centers: double blind, randomised trial. *British Microbiology Journal* 2001;322:1-5.
- 27- Roos K, Holm SE, Grahn E, Lind L. Alpha-streptococci as supplementary treatment of recurrent streptococcal tonsillitis: a randomized placebo-controlled study. *Scand J Infect Dis* 1993;25:31-5.
- 28- Roos K, Holm SE, Grahn-Hakansson E, Lagergren L. Recolonization with selected alpha-streptococci for prophylaxis of recurrent streptococcal pharyngotonsillitis-a randomized placebo-controlled multicentre study. *Scand J Infect Dis* 1996;28:459-62.
- 29- Roos K, Hakansson EG, Holm S. Effect of recolonisation with "interfering" streptococci on recurrences of acute and secretory otitis media in children: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2001;322:1-4.
- 30- Sethi SK, Bianco A, Allen JT, Knight RA, Spiteri MA. Interferon-gamma (IFN-gamma) down-regulates the rhinovirus-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) on human airway epithelial cells. *Clin Exp Immunol* 2007;110:362-9.
- 31- Skovbjerg S. Spray bacteriotherapy decreases middle ear fluid in children with secretory otitis media. *Dis Arch Dis Child* 2009;94(2):92-8.
- 32- Rauta S, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy—a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr* 2008;6:1-5.
- 33- Kukkonen K. Long-term safety and impact on infection rates of postnatal probiotic and prebiotic (synbiotic) treatment: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2008;122(1):8-12.
- 34- Vouloumanou EK, Makris GC, Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Agents. Probiotics for the prevention of respiratory tract infections: a systematic review. *Int J Antimicrob* 2009;34(3): 197.e1-10.
- 35- Evridiki KV, Gregory CM, Drosos EK, Matthew E. Probiotics for the prevention of respiratory tract infections: a systematic review. *International Journal of Antimicrobial Agents*.2009;34(3):11- 197.e1-197.
- 36- Hao Q, Lu Z, Dong BR, Huang CQ. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections: a systematic review. *Cochrane Database* 2011;9:CD006895.
- 37- Ünlütürk A, Turantaş F. Gıda Mikrobiyolojisi. Mengi Tan Basımevi (İzmir) 1998.
- 38- Gomes MP, Malcata FX. 1999. *Bifidobacterium* spp. and *Lactobacillus acidophilus*: biological, technological and therapeutical properties relevant for use as probiotic. *Trends in Food Science&Technology* 1999; 10: 139-157.
- 39- Gismondo MR, Drago L. Review of probiotics available to modify gastrointestinal flora. *International Journal of Antimicrobiol Agents* 1999; 12: 287-292.
- 40- Yılsay TÖ, Kurdal E. Probiyotik süt ürünlerinin beslenme ve sağlık

- üzerindeki etkisi. VI. Süt ve Süt Ürünleri Sempozyumu (Ed. M. Demirci), Tekirdağ 2000; 279-286.
- 41- Yıldırım Z, Yıldırım M. 2000. Probiyotik özellik gösteren bifidobakteriler. Süt ve Süt Ürünleri Sempozyumu (Ed. M. Demirci), Tekirdağ 2000; 266-271.
- 42- Saarela M, Mogensen G, Fonden R, Mättö J, Mattila-Sandholm T. Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. Journal of Biotechnology 2000; 84: 197-215.
- 43- Yağcı R. Prebiyotikler ve probiyotikler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2002; 45(4):337-344.