

Çocukluk Çağında Probiyotik Kullanımı

Probiotic Use in Childhood

Merve Usta, Nafiye Urgancı

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, Çocuk Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye



Özet

Probiyotikler, yeterli miktarda alındığında konakçının bağırsaklarında mikrobiyal dengeyi düzenleyerek sağlığı üzerinde olumlu etkileri olan canlı mikroorganizmalardır. Besinlerle veya destek amaçlı alınan probiyotikler; bakteri veya mayalardır. Patojen ve zararlı bakterilerin sayılarını azaltarak, mikrobiyal metabolizmayı değiştirerek bağışıklık sistemini iyileştirerek etki ederler. Kapsül, tablet, saşe veya toz şeklinde bulunurlar. Akut enfeksiyöz ishallerin önlenmesinde sağlıklı bebek ve çocuklarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ishali önlenmesinde probiyotiklerin ılımlı faydası gösterilmiştir. Çocuklarda akut viral ishallerde etkisi iyi ortaya konulmuştur. Probiyotiklerin antibiyotikle ilişkili ishal, irritable bağırsak sendromu, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, helicobacter pylori enfeksiyonu kabızlık ekstraintestinal enfeksiyonlar gibi durumlardaki etkinliği konusunda daha ileri çalışmalara gereksinim vardır. Atopik hastalıklarda, prematüre bebeklerde nekrotizan enterokolitin önlenmesine dair olumlu sonuçlar vardır. Çocuklarda çeşitli klinik durumlarda etkinliğine dair çalışmalar devam etmektedir. (Güncel Pediatri 2014;2:88-94)

Abstract

Probiotics are live microorganisms that produce a benefit to host by improving microbial balance in the gut, when provided in adequate amounts from food and supplements. Probiotics, taken with foods or food supplements are bacteria or yeasts. They act by reducing the number of pathogens and harmful bacteria, by changing microbial metabolism and by improving the immune system. They are in capsule, tablet, cachet or powdered form. In randomised controlled trials with probiotics, the prevention of acute infectious diarrhea in healthy infants and children had shown moderate benefits. The effect of probiotics in acute viral diarrhea is well studied. More research is needed to determine the effect of probiotics in antibiotic associated diarrhea, irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, Crohn's disease, helicobacter pylori infection, constipation and extraintestinal infections. There are positive results with probiotics in atopic diseases and preventing necrotising enterocolitis in premature infants. Studies continue for the effectiveness of the probiotics in various clinical conditions in children. (The Journal of Current Pediatrics 2014;2:88-94)

Anahtar kelimeler

Çocuk, probiyotik

Key words

Children, probiotics

Geliş Tarihi/Received : 23.05.2013

Kabul Tarihi/Accepted : 13.02.2014

DOI:10.4274/jcp.25744

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:
Dr. Merve Usta, Şişli Etfal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, Çocuk
Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 373 50 00/6671
E-posta: mervekesim@yahoo.com

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

Giriş

Yeterli miktarda alındığında konakçının bağırsaklarında mikrobiyal dengeyi düzenleyerek sağlığı üzerinde olumlu etkileri olan canlı mikroorganizmalar 'probiyotik' olarak adlandırılır (1,2). Probiyotik, konağa yararlı olan bir veya daha fazla türden mikroorganizmanın çoğalma ve/veya aktivitesini seçici olarak arttıran ve sindirilemez yiyecek içeriğidir. Simbiyotik, probiyotik ve prebiyotiğin her ikisini de içeren bir üründür (3). Postbiyotik, konağın biyolojik işlevlerini etkileyen probiyotik mikroorganizma tarafından oluşturulan metabolik

bir yan üründür. Fonksiyonel besin, besleyici olan, fizyolojik yararları olan kronik hastalık riskini azaltabilen besindir. Beslenmeye katkısı bulunan sağlığı koruyup daha iyiye götüren bilimsel sağlam kanıtları olan bu özelliklerini sağlayan günlük miktarı belli olan tüketimi güvenilir maddedir (2). Mikrobiyota bir organ veya vücudun bir bölümünde bulunan mikroskopik organizmaları, mikrobiyom ise vücutta bulunan tüm mikroorganizma nüfusunu ve bunların tüm genetik elementlerini tanımlar.

Tarihçe

“Pro”, “bios” Yunanca olup, yaşam için demektir. On dokuzuncu yüzyılın başlarında Nobel ödülü sahibi Elie Metchnikoff tarafından gündeme getirilmiştir (The prolongation of life). Metchnikoff Bulgar köylülerinin uzun yaşamı ile yoğurt tüketimi ve laktik asit bakterileri arasında bağlantı kurmuştur (4). Probiyotik olarak ilk kullanılan fermente süt Yunan ve Roma medeniyetlerinde özellikle çocuklarda ve iyileşme döneminde yaygın olarak kullanılmıştır (5). Günümüzde son 10-15 yıl içinde sıkça kullanılan güncel bir terim olmuştur.

Mikrobiyota

Probiyotiklerin rolünü anlamak için mikrobiyota ve önemini bilmek gerekir. Sağlıklı insan bağırsağındaki mikroorganizma türü yaklaşık olarak 500'dür. Bu mikrobiota sindirimi kolaylaştırır, besin sağlar (birçok B vitamini, K vitamini, folat, kısa zincirli yağ asidi) ve immün sistemi şekillendirir (6,7). İntestinal bakterilerimiz bir kilogram kadar gelir ve bakteriyel hücreler sayıca insan hücrelerinden fazla gelirler (10:1). Bakteriyel genom insan genomundan sayıca fazla olabilir (100:1). Kişinin günlük enerji miktarının %10'a kadar olan ihtiyacı bakteriyel fermentasyon yan ürünlerinden sağlanabilir (6,8).

Metagenomiks insan vücudunda bulunan tüm mikrobiyal genomik içeriğin kültürden farklı tekniklerle klonlanması ve analizidir. 16S rRNA gibi yöntemlerle bağırsaklarımızda bulunan mikroorganizmaların çeşitliliği açıklığa kavuşmaya başlamıştır (9).

İntestinal Mikrobiyota ve Etkileyen Faktörler

Bazı çalışmalarda amniyotik sıvıda bazı mikroorganizmaların saptanmasına rağmen

bebeklerin doğumda steril olduğuna inanılır (10). Doğumdan itibaren bağırsaklardaki bakteri sayısı hızlıca artar. İlk dışkıda bile bakteri görülmeye başlar, ikinci günden itibaren bifidobakteriler, clostridium ve bacteriodes eklenir birinci haftanın sonunda dışkının her gramında 10⁹ koloni mikroorganizma miktarına ulaşılır. İlk haftada daha çok aerobik bakteriler floraya hakimken daha sonra anaerobik bakteri hakimiyeti ortaya çıkar. Doğumdan sonraki ilk iki yılda bağırsak mikrobiyolojik bileşimi değişimler gösterir ve iki yaştan sonra erişkin tip floraya dönüşme sürecine girer (2,9). Annenin mikrobiyotası, gestasyonel yaş, doğum şekli, doğumun gerçekleştiği yer, bebeğin beslenme şekli, annenin beslenme biçimi, antibiyotik kullanımı gibi faktörler bebeğin intestinal mikrobiyotasını etkiler (2,3,9). Vajinal yolla doğan, anne sütü veya mama ile beslenen bebeklerin flora dağılımı 48. saate kadar benzerdir. Yedinci güne doğru mama ile beslenen bebeklerin üçte ikisinde Bacteriodes fragilis egemen olur anne sütü olan bebeklerde bu oran %22'dir. Gelişmekte olan ülkelerde ilk ayın sonlarına doğru anne sütü ile beslenen bebeklerde bifidobacteri egemen bir flora vardır ve mama ile beslenen bebeklerde bacteriodes ve bifidobacteri dağılımı eşit bulunmuştur. Gelişmiş ülkelerde anne sütü ve mama arasındaki farklılık bu denli belirgin değildir (2).

Mukoza İmmünite

İntestinal mukoza bariyeri zararlı olabilecek yabancı antijenlere karşı konağın koruma fonksiyonuna yardımcı olmak içindir. Mukoza ile ilişkili lenfoid doku sindirim sistemi ile ilişkili dokunun (GALT) parçası olarak bağırsak boyunca dağılır. Özellikle mikroorganizma ve yabancı maddelerin bulunduğu durum ve ortamlarda yoğunlukları arttırarak konak savunmasına yardımcı olur. Bağırsak mukozasında bulunan ve M hücrelerini de içeren follikül ilişkili epitel bağırsak mukoza immünitesinde önemli yer tutar. Bağırsak florası karmaşık bir yapıdadır ve bağırsak mukoza kolonizasyonu konağın bağışıklık sisteminin normal gelişimi için gereklidir. Bağırsakların spesifik mikroflora ile kolonizasyonu bağırsak mukozal bağışıklık sisteminde dengeleyici rol oynar. Bağırsak lümeninde bulunan tüm antijenlere karşı immünolojik toleransın indüksiyonu ve idamesi sağlanır (11).

Probiyotik Mikroorganizmalar

Besinlerle veya destek amaçlı alınan probiyotikler; bakteri veya mayalardır.

Laktik asit bakterileri (L. Acidophilus, L.casei, L. Fermentum, L. Gasseri, L. Johnsonii, L. Lactis, L. Paracasei, L. Plantarum, L. Reuteri, L. Rhamnosus L. Salivarius L. Bulgaricus)

Bifidobakteriler (B. Breve, B. Bifidum, B. Infantis, B. Lactis, B. Longum, B. Adolescentis, B. Animalis)

Mayalar (Saccaromyces Boulardii) Diğer (E. coli E. faecalis S. thermophilus B. Cereus, C. Butyricum, Lactococcus lactis)

Probiyotik mikroorganizmada olması gereken özellikler: (12)

1. Alınıncaya kadar yeterli sayıda canlı mikroorganizma içeriğini sağlayacak raf ömrü olmalı,

2. Kolonizasyonun sağlanması için sindirim işlevlerinden (mide asiditesi, duodenal safra vb.) etkilenmeden yeterli sayıda canlı mikroorganizmayı istenen bölgede sağlamalı,

3. Konakçıda patojenik ya da toksik etkiler göstermeden yararlı olmalı,

4. Bağırsak hücrelerine tutunabilmeli, üreyebilmeli ve antibakteriyel ürünler üretebilmeli,

5. Mukozal ve sistemik bir immün yanıt yaratabilmeli,

6. İnsan orijinli olmalı,

7. Bağırsakta geçici olarak kolonize olmalı,

8. Doğal bağırsak florasına adapte olmak, fakat onun yerine geçmemelidir.

Probiyotiklerin etki mekanizmaları şunlardır: (13)

1. Patojen ve zararlı bakterilerin sayılarını azaltmak;

- Antimikrobiyal bileşikler üretmeleri
- Besin elementleri için rekabet etmeleri
- Kolonizasyon bölgeleri için rekabet etmeleri

2. Mikrobiyal metabolizmayı değiştirmek;

- Sindirimi sağlayan enzimlerin aktivasyonunu sağlamak
- Amonyak, amin veya toksik enzimlerin üretiminin azalması
- Bağırsak duvarının fonksiyonlarının iyileştirilmesi

3. Bağışıklık sistemini iyileştirmek;

- Antikor düzeyinin artması
- Makrofaj aktivitesinin artması

Sonuç olarak, patojen bakterilerin çoğalmaları ve translokasyonunu engellemek yanında sentezledikleri

enzimlerle konakçının sindirimine de olumlu etki yaparlar (6,13).

Doz

Kapsül, tablet, saşe veya toz şeklinde bulunurlar. Çeşitli fermente besinlerde yoğurt ve sütlü içeceklerde olabilirler. Tek bir suş, karışım şeklinde olabilir. Enterik kaplı veya mikrokapsüller içine yerleştirilmiştir. İçerik cfu (colony forming unit) olarak kullanılan ürüne bağlıdır. Laktobasiller için 1-20 milyar cfu/gün'dür. Saccoromyces boulardii için günlük doz 250-500 mg/gün'dür. Çocuklar için doz erişkin dozunun yarısı (ortalama 5-10 milyar cfu/gün) süt çocuklarında doz dörtte birdir (4,14).

Çocuklarda Klinik Hastalıkların Önlenmesi ve Tedavisinde Probiyotiklerin Kullanım Alanları

Akut Enfeksiyöz İshallerin Önlenmesi

Sağlıklı bebek ve çocuklarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda (RKÇ) ishalin önlenmesinde probiyotiklerin ılımlı faydası gösterilmiştir (2,15).

Çocuklarda akut rotavirüs gastroenteritini önlemek için çocuk bakım merkezlerinde yapılan bir meta-analizde ortalama 7 çocuğa Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) verildiğinde birinin nazokomiyal rotavirüs gastroenteriti gelişiminden koruduğu gösterilmiştir (16).

Rotavirüs aşısının olması nedeniyle American Academy of Pediatrics (AAP) probiyotikleri rotavirüs ishalinin önlenmesinde yaygın olarak desteklememekte ancak belli durumlarda rolü olabileceğini onaylamaktadır (2).

Bakteriyel orijinli seyahat edenlerin ishalinin önlenmesinde probiyotiklerin kullanımının desteği ile ilgili yeterli veri olmadığı bildirilmiştir.

En sık kullanılan probiyotik Lactobacillus GG, Bifidobacterium lactis, Streptococcus termophilus; Lactobacilli Reuteri, Lactobacilli rhamnosus, Lactobacilli acidophilustur. Çalışmalarda en sık saptanan ishal rotavirüstür (15).

Günümüzdeki veriler nazokomiyal ishallerin önlenmesinde rutin probiyotik kullanımının yeterli olmadığını ancak özel veya seçilmiş durumlarda probiyotik kullanımını desteklemektedir.

Akut İshallerin Tedavisi

Günümüzde bu konuda probiyotiklerin yararını gösteren birçok RKÇ yapılmıştır. 2010 yılında Allen ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde 8014 hastayı içeren 56 çalışma değerlendirilmiştir. Probiyotik kullanımına ait bir yan tesir bildirilmemiştir ve sonuçta akut rehidratasyon tedavisi ile birlikte kullanıldığında ishal süresini ve dışkılama sayısını azalttığı saptanmıştır (17). Probiyotikler özellikle viral gastroenteritlerde; rotavirüs ishallerinde etkindir. En sık çalışılan probiyotikler Laktobasillus, Bifidobacteriler, Saccoromyces boulardii, Enterokokkus suşları olmuştur (18). Daha önceden yapılan çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmalar ve meta-analizler de probiyotiklerin gastroenterit tedavisinde faydalı etkisini göstermişlerdir. İshal sayısını ve süresini (yaklaşık 1 gün) düşürdüğü gösterilmiştir (19,20). Bakteriyel gastroenteritlerde probiyotiklerin etkinliği tartışmalıdır. Lactobacillus GG (LGG) ve farklı suşlarla yapılan çalışmalarda probiyotik kullanımı ile ishal süresi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Başka bir çalışmada entropatojenik E. Coli üreyen hastalarda probiyotik verilenlerde dışkı kıvamında artış saptanmıştır (21,22).

Antibiyotikle ilişkili İshal

Çocuklarda antibiyotikle ilişkili ishallerin önlenmesinde probiyotik kullanımı ile ilgili RKÇ'nin meta-analizlerinin sonuçları yararlı etki göstermişlerdir (23,24). LGG, B. Lactis, S. Termophilus, RKÇ'lerde en sık kullanılan probiyotiklerdir. 2011'de yapılan Cochrane derlemesinde antibiyotikle ilişkili ishallerin önlenmesinde koruyucu etkilerinin olduğunu bildirilmiştir (25).

Clostridium difficile'nin neden olduğu ishal tedavisinde probiyotiklerin etkinliği konusunda çocuklarda RKÇ bulunmamaktadır ve tedavide probiyotik kullanımı önerilmemektedir (2).

Atopik Hastalıkların Önlenmesi ve Tedavisi

Probiyotiklerin alerjik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde etkili olduğu tartışmalı bir konudur. Lactobacillus ve Bifidobacterium türleri araştırılmıştır. Birçok çalışma probiyotiklerin atopik dermatit tedavisinde ve korunmasında yararlı olabileceğini desteklemektedir. Prenatal dönemden itibaren verilmesi postnatal dönemden verilmesinden daha etkili olduğu

görülmektedir (26,27). Bugünkü verilere göre çocuklarda alerjik hastalıkların gelişmesinin önlenmesinde veya alerjik hastalıkların tedavisinde standart olarak probiyotik kullanımı ile ilgili yeterli düzeyde kanıt yoktur (28,29).

Düşük Doğum Tartılı Yenidoğanlarda Nekrotizan Enterokolitin Önlenmesi

Preterm bebeklerde intestinal kolonizasyon enteral beslenmenin kısıtlı olması, antibiyotik kullanımı gibi faktörlerle gecikir. Mikrobiyotanın ekolojik dengesini yeniden kurmak, nekrotizan enterokolit (NEK), nazokomiyal sepsis gelişiminden korumak, probiyotiklerle olası görülmektedir (30). 2008'de yapılan Cochrane derlemesinde (9 RKÇ) enteral probiyotik uygulaması hem NEK hem de mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Nazokomiyal sepsiste belirgin düşüş saptanmamıştır. Ancak çalışmalarda farklı probiyotikler kullanılmıştır (LGG, Bifidobacterium Breve, Saccaromyces türleri, Bacteroides bifidus, S. thermophilus, Lactobacillus acidophilus ve Bifidobacterium infantis). Dozlar farklıydı ve anne sütü, formüla veya her ikisi ile kullanılmıştır (31).

Mevcut kanıtlar probiyotik desteğinin preterm yenidoğanlarda belirgin yan etki olmaksızın tüm nedenlere bağlı mortalite ve kesin nekrotizan enterokoliti anlamlı olarak azalttığını göstermektedir. Sadece çok düşük doğum tartılı bebeklerde etkinlik ve güvenilirlik için daha fazla kanıt ve etkili preparat ve doz için kılavuz olması gerekliliği bildirilmektedir (30).

Helicobacter Pylori Enfeksiyon Tedavisi

Erişkinlerde Helicobacter pylori (H. pylori) gastriti tedavisinde probiyotik kullanımı ile ilgili RKÇ'lerde orta derecede cesaret verici yararlar bildirilmiştir (32). Çocuklarda bildirilen bir RKÇ'de probiyotik destekli tedavide eradikasyon daha iyi, yan tesirler arasında fark saptanmamıştır (33). Probiyotikler çocuklarda H. pylori eradikasyonunda fayda sağlayabilir ancak daha fazla RKÇ gereklidir (2).

Kronik Enflamatuvar Bağırsak Hastalığı

Enflamatuvar bağırsak hastalıklarının (EBH) patogeneğinde genetik olarak yatkın bireylerde bozulmuş immün cevap ve enterik mikrobiyota arasındaki etkileşimler söz konusudur. Bu da

probiyotikleri tedavi seçenekleri arasında gündeme getirmiştir (34). Ülseratif kolitte (ÜK) probiyotik kullanımı ile ilgili RKÇ genellikle erişkinlerde yapılmıştır. ÜK'de hem remisyona induksiyonunda hem de remisyonun idamesinde probiyotiklerle çalışılmıştır (2). Hafif orta şiddette ÜK'de mesalazine kıyaslanabilir etki bildirilmiştir. Aynı şey kolektomi cerrahisi sonrası ileo-anal poşitli hastalar için geçerlidir (35). Remisyonun induksiyonunda standart tedaviye ek olarak verilen VSL#3 (*S. thermophilus*, *Bifidobacterium* türleri ve *Lactobacillus* türleri) ve fermente süt ürünleri placeboyla karşılaştırıldığında etkili görülmüştür (36). Probiyotikler ÜK tedavisi için daha fazla doğrulayıcı sonuçlar olmadan genel olarak önerilmemektedir (2).

Crohn hastalığında (CH), probiyotiklerin relapsları önleyici etkisi azdır (34). LGG ile yapılan bir RKÇ'de fayda gözlenmemiştir (37). Son bir Cochrane derlemesinde remisyon idamesinde erişkinlerde probiyotik verilmesinin faydasını göstermemiştir (38).

İrritable Bağırsak Sendromu

Çocuklarda irritable bağırsak sendromunun (İBS) tedavisinde tek bir RKÇ yayınlanmıştır. LGG karın şişliği ve rahatsızlığını 6 haftalık çalışma süresinde 50 hastada azaltmıştır (39). Erişkinlerde bu konuda yardımcı olduğu gösterilen birçok RKÇ yapılmıştır. Ancak çocuklarda İBS tedavisinde genel kullanım önerilecek kadar güçlü kanıtlar yoktur konvansiyonel tedavilerin yanı sıra destek tedavi olarak önerilebilir (40).

Konstipasyon

Fonksiyonel kabızlığı olan çocuklarda 2005 yılında yapılan bir RKÇ'de laktuloza ek olarak LGG verilmiş, placeboyla karşılaştırıldığında etkili bulunmamıştır (41). 2010 yılında yapılan bir derlemede 5 RKÇ (3 erişkin 2 çocukluk döneminde yapılan) gözden geçirilmiştir. Çocuklarda *Lactobacillus casei rhamnosus* (Lcr35) yararlı etki gösterirken *Lactobacillus rhamnosus* GG yararlı bulunmamıştır (42). Probiyotiklerin kabızlık tedavisindeki etkinliğine yönelik çelişkili veriler vardır ve tedavide rutin kullanımı önermek için yeterli kanıt yoktur (43).

İnfanıl Kolik

İnfanıl kolikte probiyotik kullanımı ile ilgili İtalya'da yapılan bir çalışmada anne sütü ile beslenen

90 infanıl kolikli bebeğin bir grubu probiyotikle (*L.Reuteri*, 108CFU/gün) kalan grup simetikon (60 mg/gün) ile tedavi edilmiştir. Ortalama ağlama sürelerine göre tedaviye yanıt probiyotikli grupta %95 simetikonlu grupta %7 bulunmuştur (44). Aynı yazarların 2010 yılında *L. reuteri* DSM 17938 ile yapılan çalışmada plaseboya göre probiyotikli grupta ortalama ağlama süresi, ağlama şiddeti ve atak sıklığında belirgin azalma saptanmıştır (45). Ancak infanıl kolik tedavisinde elimizde rutin probiyotik kullanımının destekleyen kanıtlar yoktur.

Ekstraintestinal Enfeksiyonlar

Ekstraintestinal enfeksiyonların önlenmesi ile ilgili 2001 yılında Finlandiya'da RKÇ yapılmış. LGG'li sütle LGG'siz sütle (3 kez/gün) 7 ay 1-6 yaş arası 571 çocuk izlenmiş. Respiratuvar belirtiler okula gitmeme antibiyotik verilme arasında fark saptanmamıştır (46). Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ve vajinal enfeksiyonlarda probiyotik kullanımının olumlu sonuçları olmasına rağmen kesinlik kazanması için çalışmalar devam etmektedir. Ekstraintestinal enfeksiyonların tedavisinde probiyotiklerin yararlı etkilerini gösteren çocuklarda RKÇ yoktur. Ekstraintestinal enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisinde rutin probiyotik kullanımı önerilmez (2,47).

Obesite

Bağırsak mikrobiyotası beslenme ile yakından ilişkilidir. Obesite ve komplikasyonlarının tedavisinde özellikle probiyotik kullanılması ile ilgili yapılan çok fazla çalışma olmamakla beraber; probiyotik kullanımının florayı değiştirdiği enerji ile ilgili protein ekspresyonlarını olumlu yönde etkilediği ve ağırlık artmasını önlediği gözlenmektedir. Daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır (48).

Kanser: Önlenmesi ve tedavisi

Hayvan modellerinde yayınlanan çalışmaların sonuçları karsinogenik sürecin önlenmesinde fonksiyonel besinlerin probiyotiklerin pozitif yararları gösterilmiştir. İnsanlarda kanserin önlenmesi ve tedavisinde erişkinde ve çocukta hiçbir RKÇ yoktur ve önerilmez (2).

Yan Tesirler ve Güvenilirlik

Genel olarak ağız yoluyla güvenilir ve iyi tolere edilirler (49). Mukozal epitel bütünlüğü bozulmuş bireylerde invazif enfeksiyona neden olma riski vardır (2). Ender de olsa probiyotik ile ilişkili bakteriyemi ve fungemi bildirilmiştir. Sağlıklı çocuklarda probiyotik kullanımına bağlı sepsis bildirilmemiş, kronik hasta veya immünesi baskılanmış çocuklarda bakteriyemi ve fungemi bildirilmiştir (50). Bağışıklığı baskılanmış hastalar, hasta preterm bebekler veya intravenöz kateteri olanlar probiyotik suşlarını alırken dikkatli olmalıdır. Land ve ark. bağışıklığı baskılanmış bebek ve çocuklarda LGG probiyotik sepsisi bildirmişlerdir (51). Yenidoğan sepsisi ve menenjitide de probiyotik desteği ile ilişkili bildirilmiştir (52). Sağlıklı term bebeklerde probiyotik tolerans ve güvenilirliğine odaklanan son bir çalışmada 18 ay boyunca randomize olarak bebeklere yüksek probiyotik içeren, düşük probiyotik içeren ve kontrol formüla verilmiş. Yan tesir gözlenmemiş ve kolik probiyotik alanlarda anlamlı düşük antibiyotik kullanımı da az saptanmıştır (53). European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) beslenme komitesi probiyotik ve prebiyotik preparatlarının güvenliği ve etkinliğinin belirlenmesinde daha çok çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varmıştır (12).

Kaynaklar

1. Figuroe-gonzales I, Qijano G, Ramirez G, Cruz-Guerrero A. Probiotics and prebiotics perspectives and challenges. *J Sci Food Agric* 2011;91:1341-8.
2. 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;126:1217-31.
3. Coskun T. Pro-pre- ve simbiyotikler. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007;3:82-98.
4. Coskun T. Probiyotikler, Genel özellikleri ve Etki mekanizmaları. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8:1-11.
5. Soccol CR, de Souza Vandenberhe LP, Spier MR, Medeiros ABP, Yamaguishi CT, De Dea Lindner J, et al. The potential of probiotics: a review. *Food Technol Biotechnol* 2010;48:413-34.
6. Ciorba MA. A gastroenterologist guide to probiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:960-8.
7. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human Nutrition, the gut microbiome and immune system. *Nature* 2011;474:327-36.
8. Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2004;4:478-85.
9. Arslan N. Normal bağırsak florası beslenme ile ilişkisi. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8:12-8.
10. Indrio F, Neu J. The intestinal microbiome of infants and the use of probiotics. *Curr opin Pediatr* 2011;23:145-50.
11. Çokuğraş FÇ, Beşer ÖF. Mukozal immünite. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8:19-26.
12. ESPGHAN Clinical Practice Guideline. Clinical Efficacy of Probiotics: Review of the Evidence With Focus on Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:550-57.
13. Yağcı RV. Probiyotikler. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8:127-9.
14. Williams NT. Probiotics. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67:449-58.
15. Guandalini S. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:149-53.
16. Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armanska M, Mikolajczyk W. Efficacy of Lactobacillus GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr* 2001;138:361-5.
17. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhea. *Cochrane Satabase Syst Rev* 2010;10:CD003048.
18. Duman M. Akut ishallerin önlenmesinde ve tedavisinde probiyotikler. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8:27-30.
19. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:17-25.
20. Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, Diaz A, Davidson EJ. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002;47:2625-34.
21. Chen CC, Khon MS, Lai MW, Chao HC, Chang KW, Chen SY, et al. Probiotics have clinical, microbiologic and immunologic efficacy in acute infectious diarrhea. *Pediatr Infec Dis J* 2010;29:135-8.
22. Htwe K, yee Ks, Tin M, Vandenplas Y. Effect of saccaromyces boulardii in the treatment of acute watery diarrhea in Myanmar children: a randomisd control study. *Am j Trop Med Hyg* 2008;78:214-6.
23. Corrêa NB, Péret Filho LA, Penna FJ, Lima FM, Nicoli JR. A randomized Formula controlled trial of Bifidobacterium lactis and Streptococcus thermophilus for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:385-9.
24. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002;324:1361.
25. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD004827.
26. Uysal P, Uzuner N. Allerjik hastalıklar ve Probiyotikler. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8:57-66.
27. Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott SL. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2005;90:892-7.
28. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD006135.
29. Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Murrell DF, Tang ML. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006135.
30. Sever AH, Duman N. Yenidoğanlarda probiyotik kullanımı. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8:74-80.

31. Alfaleh K, Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD005496.
32. Lesbros-Pantoflickova D, Corthesy-Theulaz I, Blum AL. *Helicobacter pylori* and probiotics. *J Nutr* 2007;137:812-18.
33. Sikora J, Valeckova K, Amlerova J, Siala K, Dedek P, Watkins S, 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.
34. Demirören K, Özen H. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının Tedavisinde Probiyotikler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8:34-42.
35. Mallon P, McKay D, Kirk S, Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005573.
36. 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.
37. 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.
38. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004826.
39. Bausserman M, Michail S. The use of *Lactobacillus GG* in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial. *J Pediatr* 2005;147:197-201.
40. Aksu AU, Dalgıç B. İrritabl Bağırsak hastalığı ve probiyotikler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8:43-7.
41. Banaszkiwicz A, Szajewska H. Ineffectiveness of *Lactobacillus GG* as an adjunct to lactulose for the treatment of constipation in children: a double-blind, placebo controlled randomized trial. *J Pediatr* 2005;146:364-9.
42. Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol* 2010;16:69-75.
43. Kasırga E. Konstipasyonun önlenmesi ve tedavisinde probiyotikler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8:53-6.
44. Savino F, Pelle E, Palumeri E, Oggero R, Miniero R. *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomised study. *Pediatrics* 2007;119:124-30.
45. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, Calabrese R, Oggero R, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2010;126:526-33.
46. Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, Meurman JH, Poussa T, Näse L, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ* 2001;322:1327.
47. Kara A. Probiyotiklerin enfeksiyon hastalıklarında kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8:67-73.
48. Arslan N. Obezite ve probiyotikler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8:102-9.
49. Dinleyici EÇ. Probiyotik kullanımının güvenilirliği. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8:110-4.
50. Wallace B. Clinical use of probiotics in the pediatric population. *Nutr Clin Pract* 2009;7:50-9.
51. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. *Lactobacillus sepsis* associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005;115:178-81.
52. Kunz AN, Noel JM, Fairchok MP. Two cases of *Lactobacillus bacteremia* during probiotic treatment of short gut syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:457-8.
53. Saavedra JM, Abi-Hanna A, Moore N, Yolken RH. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr* 2004;79:261-7.