

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/307210567>

Prebiyotikler, Probiyotikler ve Alerji

Article · February 2015

CITATIONS

0

READS

16,266

1 author:



Oner Ozdemir

Sakarya University

327 PUBLICATIONS 1,164 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Trimethobenzamide in pregnancy [View project](#)



Thiol disulfide [View project](#)

PREBİYOTİKLER, PROBİYOTİKLER VE ALERJİ

ÖNER ÖZDEMİR

GİRİŞ

Yüzyılı aşkın zamandır bilinen ve daha çok ishal tedavisinde kullanılan probiyotiklerin, son yirmi yıldır klinikte insanlar ve deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarla alerjik (atopik) hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılabilecekleri gösterilmiştir (Özdemir, 2010). Probiyotiklerin rolü atopik dermatit (AD)'li hastalar ve AD-benzeri cilt lezyonları oluşturulmuş deney hayvanlarında probiyotiklerin denenmesi ile ortaya çıkmıştır (Özdemir, 2012). Daha sonra klinikte insanlar ve deney hayvanlarında alerjik rinit (AR) gibi diğer alerjik hastalıklar üzerine yapılan çalışmalar öne çıkmaya başlamıştır (Özdemir, 2010). Prebiyotiklerle yapılan klinik çalışmalar ise, 2000 yılından sonra başlamış ve bunların özellikle bebek formül mamalarına katılarak bağışıklık geliştirici etkisiyle beraber alerjiyi azaltıcı özellikleri olup olmadığı araştırılmıştır (Moro, 2006).

Bu bölümde önce prebiyotik/probiyotiklerin kullanımına yol açan gelişmeler, bunların tanım ve özellikleri, insan ve deney hayvanlarında tespit edilen alerjik hastalıkları etkileme mekanizmaları, AD ve diğer alerjik hastalıklarda kullanımına ilişkin çalışmalar detaylıca anlatıldıktan sonra; çalışmalarda metodolojik sorunlar, yan etki ve güvenilirliklerine kısaca değinilecektir.

PREBİYOTİK, PROBİYOTİK KULLANIMINA YOL AÇAN BAŞLICA NEDENLER

Bu konuda literatürde zamanımızda öne sürülegelen bazı teorik bilgi, klinik ve deneysel uygulamalardan tespit edilmiş gerçeklere dayalı hipotezler aşağıda kısaca ele alınmaktadır (Özdemir, 2010; 2012; 2013).

HİJYEN HİPOTEZİNE BAĞLANAN VE BATILI ÜLKELERDE ALERJİK HASTALIKLARIN SIKLIĞINDA GÖRÜLEN ARTIŞ

Yenidoğan ve sonrası süt çocukluğu dönemi boyunca çocuğun bağışıklık sisteminin gelişimi dış uyaranlara daha çok yardımcı (helper) T hücresi 2 (Th2) tipi yönünde cevap verme eğilimindedir. Doğum sonrasında başlamak üzere ise kademeli olarak Th2 cevabının baskılanması ve Th1 sistemi yönünde gelişimi mevcuttur (Prescott, 1998). Böylece, yenidoğan döneminde olgunlaşmamış ağırlıklı Th2 cevabı çevre kaynaklı mikrobiyal temasla gerileyip, Th1 tipi yönünde gelişmeye devam eder. Aksi takdirde, erken yaşta çocuk bağışıklık sisteminin Th2 yönüne eğiliminin devam etmesi ileride atopik/alerjik hastalıklara yol açabilecektir. Günümüzde aşırı antibiyotik ilaçların kullanımı, mikropsuz gıdaların tüketimi vb. sonucunda çocukların mikroplarla erken yaşta temaslarının azalması bu duruma katkı yapan nedenlerin başında gelmektedir. Sonuçta; çocuk ve erişkinlerde alerjik hastalıklarda (AD, astım vb.) günümüzdeki bu artışın sanayileşmiş ülkelerde daha sık rastlanma nedeninin sütçocuğunun barsaktaki yerel ve dolaylı olarak sistemik bağışıklık sisteminin mikrobiyal uyarılmasının azlığına ve tipik Batı'lı yaşam tarzından gelen abartılı hijyene bağlı olduğu sanılıyor. Bu durum 'hijyen hipotezi' olarak da bilinmektedir (Cabana, 2007).

PERİNATAL, POSTNATAL KOLONİZASYON VE BARSAK MİKROBİYOTASINDAKİ KİŞİSEL FARKLILIKLAR

Yenidoğan bebek ilk defa doğum sırasında mikroplarla karşılaşır. İnsan sindirim sisteminin kolonizasyonu doğum şekline göre hemen doğumdan sonra başlar. Erken

dönemdeki beslenme stratejileri ve çocuğun etrafındaki hijyenik koşullar da bu kolonizasyonda önemli bir role sahiptirler. Kolonize olan bakterilerin kökeni daha çok annenin barsak sistemi ve doğum yoludur (Walker, 2013). Örneğin, sezaryen ile doğan çocuklarda solunum yolu alerjisinin daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Bifidobakteri ve Laktobasil gibi vücuda faydalı bakteriler ile kolonizasyonun normal vaginal yoldan doğan bebeklere göre daha geç olmasına bağlanmıştır (Renz-Polster, 2005). Yine doğumdan sonra anne tarafından emzirilerek beslenen çocuklarda normal mikrobiyal floranın oluşmasında ise, Bifidobakteri gibi bazı laktik asit bakterileri (LAB) yanında annenin cildinden geçen bakterilerin her biri normal flora gelişiminde rol oynar.

Anne sütü içerisinde bol miktarda sindirilemeyen prebiyotik tabiatında oligosakkarid (OGS) mevcuttur. Bunlar barsaktan sindirilmeden geçerek çoğunu Bifidobakterilerin oluşturduğu vücuda yararlı bakterilerin büyümesi ve gelişmesinde büyük önem taşımaktadır (Newburg, 2000). Bu bakteriler barsak sistemi mikrobiyal florasının (mikrobiyota) gelişimi/düzenlenmesi ve çevresel etkenlerden korunması için temel oluştururlar. Anne tarafından emzirilerek beslenen süt çocukları ile formül mama ile beslenenler arasında LAB türü olan Bifidobakterilerin kolonizasyonu açısından büyük farklar görülmüştür. Bifidobakterilerin kolonizasyonu doğumdan hemen sonra başlar ve emzirilen çocuklarda ilk hafta içinde baskın bakteri halini alır, en sık görülen türleri Bifidobakteriyum infantis/ longum / breve'dir (Matsuki, 1999). Ayrıca, annesütü ile beslenen bebeklerin dışkılarındaki Laktobasillus asidofilus'un en yaygın Laktobasil türü olduğu da bilinmektedir. Öte yandan, formül mama ile beslenen bebeklerin barsak florası daha karmaşık bir mikrobiyotaya sahip olup, bu florada Koliform ve Bakteroides türü bakteriler hâkimdir (Harmsen, 2000).

YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİĞİNE BAĞLI BAĞIRSAK FLORA (MİKROBİYOTA) DEĞİŞİKLİĞİ VE KOALA KOHORTU

Son dönemde yapılmış 'KOALA doğum kohort çalışması' olarak bilinen ve yaşam tarzına bağlı barsak flora değişikliğini araştıran çalışma sonuçlarına göre; atopik çocukların barsak florasının sağlıklı çocuklarınkinden farklı olarak yüksek oranda Klostridiyum ve düşük düzeyde Bifidobakteri türü bakteriler içerdiği gösterilmiştir. Bir aylık 957 çocuğun dışkı örneklerinin PCR ile değerlendirilmesi sonucunda, atopi gelişmesinde barsak flora kompozisyonundaki değişimin önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Yine bu çalışmada Escherichia coli bakterisinin yalnız egzema gelişimiyle, Klostridi-

yum difficile'nin ise tüm atopik hastalıkların gelişimiyle ilişkisi ortaya konulmuştur (Penders, 2007). Diğer çalışmalarda da Klostridium difficile ve Staphylococcus aureus gibi potansiyel olarak daha zararlı bakteriler ile erken kolonizasyonun alerji geliştirme riskini daha çok artırdığı gösterilmiştir (Vael, 2009). Buna karşılık, alerjik olmayan çocukların barsak florasının bileşiminde LAB ve Bifidobakterilerden oluşan mikroorganizmalar daha sık bulunmuştur. Sonuçta, barsak florasındaki probiyotik türü faydalı bakterilerin varlığının çocukları atopi'ye karşı koruduğu gösterilmiştir (Penders, 2007). Bu ve benzeri literatür verileri ışığında, 'zararsız' mikroplar olan probiyotiklerin sütçocuklarında atopi'nin önlenmesi/tedavisi amacıyla kullanılabilmesi için araştırmalar halen devam etmektedir (Özdemir, 2010).

JERMİN OLMADIĞI FARELERDE, ORAL TOLERANSIN GELİŞMEMESİNE RAĞMEN; PATOJENSİZ FARELERDE BİFİDOBAKTERİLERİN VE ORAL TOLERANSIN GELİŞMESİ

Son literatür verilerinde, probiyotik gibi yararlı bakterilerin barsak dengesi üzerine önemli bir düzenleyici olduğu gösterilmiştir. Probiyotik bakteriler ve mukoza arasındaki etkileşimin bozulması klinik olarak patolojik bulgularla sonuçlanabilir. Örneğin, deneysel olarak fareler tamamen mikroptan arındırılmış (germ-free) koşullarda yetiştirildiğinde; az gelişmiş bir bağışıklık sistemi olduğu ve oral toleransının gelişmediği gösterilmiştir. Buna karşılık, sadece patojen ajanlardan arındırılmış (pathogen-free) ortam farelerinde bakteriyel floranın (Bifidobakteri'den zengin) etkisiyle oral toleransının gelişebildiği görülmüştür (Sudo, 1997).

ÇEVREMİZDEKİ VE BARSAK MİKROBİYOTASINDAKİ 'BİOÇEŞİTLİLİĞİN' AZALMASI

Barsaktaki mikrobiyotada bazı bakterilerin yokluk ya da varlığı dışında buradaki çeşitliliğin de önemli olduğu bilinmektedir. Bu çeşitliliği artırmanın da alerji gelişimini önleyici olabileceğinden bahsedilmektedir (Abrahamsson, 2012).

ÇİFTLİKTE (KÖYDE) YAŞAYAN ÇOCUKLARDA OKUL ÇAĞINDA DAHA AZ ALERJİK HASTALIĞIN GÖRÜLMESİ

Birçok çalışmada birbirine yakın olan köy ve şehirde yaşayıp etnik ve genetik açıdan benzer olmasına rağmen, alerjik hastalık sıklığının farklı olduğu bildirilmiştir.

Şehirleşmeyle alakalı hijyen uygulamalarında (geçirilen parazitik, bakteriyel, viral infeksiyonlar; aşılama; antibiyotik kullanımı ve çiftlikte yaşama -endotoksin maruziyeti- vb.) ve çevrede (hava kirliliği; alerjene maruziyet; duyarlaşma vb.) meydana gelen farklılıkların alerjik hastalıkların gelişmesinde önemli olduğu vurgulanmaktadır. Örneğin: çiftlikte hayvanla temasın ve özellikle gebelikte annenin hayvanla temasının koruyucu olduğundan bahsedilmektedir. Bu temasta çiftlik hayvanlarındaki gram negatif bakterilerin hücre duvarındaki endotoksine maruziyetin önemi vurgulanmıştır. Yine çiftlik yaşamında özellikle ilk 2 yaşta içilen pastörize edilmemiş çiğ sütün de koruyucu olduğu bildirilmiştir (Flohr, 2014).

DIĞERLERİ (İKLİM, DİYET, HAVA KİRLİLİĞİ)

Bunların da yine hazırlayıcı ya da risk faktörü olabileceğinden bahsedilmektedir. Diyette süt çocuğunun beslenme alışkanlıklarının yanında son zamanlarda çinko eksikliğinin atopiye eğilimi belirleme ve astım, AD gibi alerjik hastalıkların tedavisinde önemine değinen yayınlar da mevcuttur (Özdemir, 2014).

Yukarıda anlatıldığı gibi, genellikle yaşam tarzı ve buna bağlı barsak florasının değişikliklerinden ötürü klinikte görülen alerjik hastalık sıklığını düşürmek ve barsaktaki mikrobiyota değişimini geri döndürmek için prebiyotik ve/veya probiyotik kullanımı günlük hayatımıza yoğun ve değişik ürünlerle (mama-ekmek-yogurt-içeceklerde) girmiş durumdadır.

PREBİYOTİKLER NEDİR?

Prebiyotik, yaygın olan ve basit anlatımla, konakta yerleşik olarak barsaklarda yaşayan vücuda yararlı probiyotik türü canlı bakterileri (en önemlileri LAB türü olan Bifidobakteri/Laktobasil gibi) içeren mikroorganizmaların gelişmesi için gerekli olan ve üst gastrointestinal sistemde sindirilemeyen fakat kolonda fermente olan gıda bileşenleridir. Prebiyotikler barsak mikroflorasının bileşimini ve aktivitesini vücuda olumlu yönde etkileyerek, barsak hareketlerini düzenlemekte ve patojen mikroorganizmaların çoğalmasını önlemektedir. Ek olarak, barsak hareketlerini düzenlemesiyle beraber kalsiyum/magnezyum gibi minerallerin emilimini ve biyoyararlılığını artırmaktadırlar.

PREBİYOTİKLERİN TEMEL ÖZELLİKLERİ

Gibson ve ark. tarafından 1995 ve 2004 yılında tanımlandığına göre; prebiyotikler başlıca üç temel özelliğe sahip olmalıdırlar:

- Üst gastrointestinal sistemde hidrolize ve absorbe olmayan (sindirilemeyen),
- Fakat intestinal sistemde -kolonda- fermente olabilen,
- Probiyotiklerin barsakta sayısını, aktivitesini ve etkisini seçici olarak arttırabilen besin içerikleridir (Gibson, 2004).

Buna göre sadece iki tür hazmedilemeyen OGS bu kriterleri karşılamaktadır. Bunlar galaktanlar [galaktooligosakkaritler (GOS)] ve inülin-tipindeki β 2-1 fruktandır [inülin ve fruktooligosakkarit (FOS)].

PREBİYOTİK GIDA NEDİR?

İçeriğinde prebiyotik bileşen içeren gıda ürünleridir **Şekil 1**. Prebiyotikler, daha çok karbonhidrat grubundan ve genellikle çözünür lif işlevi olan OGS'tir. Gıdalarda bulunan en yaygın OGS; kısa zincirli (scGOS) ve uzun zincirli (lcFOS) ve inülin'dir. Örneğin lcFOS: enginar, pırasa, asparagus vb. doğal sebzelerin içinde; hindiba ise inülin'in endüstride kullanılan ana kaynağıdır. Ayrıca, inülin, Türk toplumunda yaygın ve sık kullanılan soğan, sarımsak ve yer elmasında fazla miktarda bulunan bir fruktandır.

Nötral OGS, insan sütünün yağ ve laktöz'dan sonra üçüncü en büyük komponentidir. Yine en yoğun olarak -20g/L-, (insan) anne sütü kolostrumunda bulunur. Olgun anne sütünde ise 12-14g/L dolayındadır. Günümüzde insan anne sütündeki prebiyotik etki özellikle formüla mamalarında 9:1 oranındaki %90 scGOS + %10 lcFOS (Immunofortis®) karışım ile taklit edilmektedir (Boehm, 2003).

PROBİYOTİKLER NELERDİR?

Besinle LAB tüketiminin insan vücudundaki mikrobiyotanın yararına olabileceği değişik araştırmacılar tarafından yüz yılı aşkın süredir öne sürülmüştür. Ancak, 1960'ların ortalarında probiyotikler yeniden önem kazanmış ve toplumda trend haline gelmişlerdir. Probiyotikler Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) tarafından 'yiyeceklerle beraber uygun miktar ve zamanda alındığında, barsakta üreyerek konağa yarar sağlayan canlı mikroorganizmalar' olarak tanımlanmaktadır (FAO, 2001). Basitleştirirsek, probiyotikler yiyeceklerle alınarak barsak mikroflorasını konağın yararına düzenleyebilen canlı mikroorganizmalardır.

Probiyotik mikroorganizmalar esas olarak LAB tarafından temsil edilmektedir. En popüler LAB üyeleri uzun süredir güvenle kullanılan Laktobasil ve Lakto-



Şekil 1. Günlük hayatımızda çok sık olarak tükettiğimiz doğal prebiyotik besinlerimizden bazıları görülmektedir. Prebiyotik oligosakkaritler muz, kırmızı meyveler, sarımsak, tahıllar, domates, yer elması, soğan, hindiba, baklagiller ve yeşil sebzeler gibi gıdalarda doğal olarak bulunurlar.

kok cinsleri arasındadır. Probiyotik aktivite Bifidobakteri (longum, infantis), Streptokok (thermophilus), Enterokok (faecium), patojenik olmayan Escherichia coli Nissle 1917, Basillus koagulans ve Sakkaromices türleri (boulardii and cerevisiae) tarafından da gösterilmektedir (Lilly, 1965).

PROBIYOTİKLERİN TEMEL ÖZELLİKLERİ

Probiyotik bakteriler için genel kabul görmüş birçok özellik vardır, ama aşağıda sayılanlar herkes tarafından kabul edilen temel özellikleridir.

Probiyotikler:

- Bakteri ve mantar gibi mikrobiyal organizmalardır,
- Tüketilmeden önce kültür, manüplasyon ve depolanma sonrasında istikrarlı bir şekilde canlı ve değişmeden kalabilir,
- Mide, safra ve pankreas enzimlerinin sindiriminden etkilenmez,
- Kişinin barsak sistemine girerek yerel ve sistemik bağışıklık sistemini etkiler,
- Tüketildiği zaman konağa fonksiyonel veya klinik bir yarar sağlarlar (FAO, 2001).

PROBIYOTİK GIDA NEDİR?

Ağızdan alındığında, konağın mikroflorasını değiştirebilecek ve potansiyel olarak sağlığına yararlı olabilecek kadar canlı mikroorganizma içeren besin takviyesi ya da ürünüdür **Şekil 2**. En sık kullanılan probiyotik bakteriler Laktobasil ve Bifidobakteri'dir. Bu gıdalar içerisinde yeterli miktarda canlı probiyotik mikroorganizma bulunmalı ve raf ömrü sonuna kadar bu canlılığı muhafaza edebilmelidirler.



Şekil 2. Doğal probiyotik olan Laktobasillus türü bakterisi (sol) ve probiyotik besinlerimizden bir kısmı (sağ) görülmektedir. Ayran, süzme peynir, yoğurt, lahana turşusu, kefir, pastörize edilmemiş diğer turşu türleri ve zeytin bunlar arasındadır.

Türkiye'de piyasada çok değişik üründe probiyotik bulunduğu iddia edilse de bunların yeteri miktarda probiyotik içerip içermediği ve ayrıca raf ömrünün sonuna kadar canlılıklarını sürdürüp sürdürmedikleri tam olarak bilinmemektedir. Geleneksel olarak üretilen turşu, boza, kefir (Çerkesçesi: kundeps) ve bazı ticari probiyotik yoğurtlar bunlara örnek temsil edebilirler (de Oliveira Leite, 2013). Ayrıca piyasada ilaç olarak ya da değişik preparatların (vitamin gibi) içinde de satılmaktadırlar.

YOĞURT NEDİR?

Fermente gıdalar, özellikle yoğurt gibi süt ürünleri, yüzyıllardır Türkler gibi değişik topluluklarda tüketilen gıdalar olmuştur. Yoğurt çoğunlukla laktoz fermentasyonunu başlatıcı Streptococcus thermophilus ve Laktobasillus delbrueckii sp. Bulgaricus olan probiyotik bakterileri içerir. Genellikle piyasadaki yoğurt kültürlerinde bulunan bakteriler, probiyotiklerin genel konseptini yansıtsa da bu bakterilerin çok az kısmının probiyotik değeri olduğu incelemelerde anlaşılmıştır. Yine de bazıların, tartışmalı olmakla beraber, spesifik probiyotik etkisinin olduğu da gösterilmiştir (Guarner, 2005).

PROBIYOTİK YOĞURT NEDİR?

Bazı araştırmacılar, özellikle piyasa yoğurtlarının içinde bulunan bu tür bakterilerin barsakta çoğalma özellikleri olmadığını ve probiyotik olamayacaklarını söylemektedirler. Bu yüzden son zamanlarda ticari olarak satılan ve piyasada içinde değişik tür probiyotik bakterilerin bulunduğu 'probiyotik yoğurt' modası esmektedir. Yine bunların yeteri miktarda probiyotik içerip içermediği ve ayrıca raf ömrünün sonuna kadar canlılıklarını sürdürüp sürdürmediklerine (son kullanma tarihi, soğuk

zincir vb.) tüketici olarak dikkat edilmelidir (Salarkia, 2013).

SİNBİYOTİK NEDİR?

Bilinen bir probiyotiğin vücut içinde yaşamını ve aktivitesini sürdürmesini ya da barsakta yerleşik Bifidobakteri ve Laktobasil gibi probiyotikleri stimüle eden prebiyotik ve probiyotik kombinasyonlarına denilmektedir. Bu kombinasyonlarda genellikle Bifidobakteri veya Laktobasil gibi probiyotikler ile FOS, inülin, GOS gibi prebiyotikler bulunur (Kolida, 2011).

Literatürde bildirilen prebiyotik çalışmaları genellikle sadece prebiyotiklerin kendisiyle yapılmasına rağmen; probiyotik çalışmalarının büyük bir kısmında probiyotikle beraber prebiyotikler kullanılmış ve çalışma aslında sinbiyotik kullanılan çalışma gibi olmuş, fakat sonradan yapılan analizlerde probiyotik çalışması olarak değerlendirilmiştir. Bunun muhtemel ki, araştırma sonuçlarını etkileme kapasitesi de bulunduğundan bölümün sonunda tartışılacağı gibi, literatürdeki çalışmaları değerlendirirken bu husus göz önünde bulundurulmalıdır.

PREBİYOTİK VE PROBİYOTİKLERİN ALERJİK HASTALIKLARIN GELİŞİMİNİ ETKİLEME MEKANİZMALARI

PREBİYOTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

Tablo 1'de gösterilen temel mekanizmalar aşağıda daha detaylı olarak anlatılmıştır.

1. Direkt ve LAB üzerinden indirekt immünomodülasyon

Prebiyotikler kendileri ya da çoğalmasına ve aktivasyonuna katkıda buldukları LAB üzerinden immünomodülasyona yol açarlar. Direkt etkisine örnekler verecek olursak: Fare aşılama deneylerinde prebiyotik nötral OGS karışımlarının (9:1 oranında scGOC + lcFOS), ve/veya aOGS'nin, immün sistemin Th1 yönüne doğru kaymasına yol açabildiği gösterilmiştir. (Vos, 2007). Yine diğer bir çalışmada OGS ile indüklenen whey-spesifik CD25(+)-T regülatuar hücrelerinin farelerde inek sütü alerjisi (İSA)'ni baskılamada etkili oldukları gösterilmiştir (Schouten, 2010). LAB üze-

Tablo 1. Bölümde bahsedilen deneysel model ve insan çalışmalarından öğrenilmiş prebiyotiklerin alerjik hastalıklar üzerine olan muhtemel etki mekanizmaları gösterilmektedir.

Kaynaklar	Prebiyotik türü	Prebiyotiğin etkisi	Sonuç
		İmmünomodülasyon	
Vos, 2007	scGOS+lcFOS ± asidik OGS	Th1 cevabı	↑
Schouten, 2010	OGS	CD25(+)-Treg	↑
		Oligosakkaritlerin hücre reseptörleriyle etkileşimi	
Weichert, 2012	OGS	Reseptör için kompetisyon (decoy görevi) -S. pneumonia, Campylobacter ve E. coli-	↓
		Kısa zincirli yağ asitleri	
Macfarlane, 2011	OGS	Bütirat: hücrelerin glutamin ihtiyacını	↓
		Bütirat: hücrelerin glutamin ihtiyacını	↑
		KZYA Barsakta IFN ve IL-10 üretimini	↑
		KZYA GALT'a bağlanır	↑
		Asidik kolon ortamı	
Wong, 2006	OGS	Bakteroides, Klostridyum ve Koliform	↓
		Muküs üretimi	↑

Kısaltmalar: KZYA = kısa zincirli yağ asidi; IL = interlökin; IFN = interferon; MCP = monosit kemotaktik protein; OGS = oligosakkarit; scGOS = kısa zincirli galakto-oligosakkarit; lcFOS = uzun zincirli frukto-oligosakkarit, Treg = regülatuar T hücresi; GALT = barsak mukozası-ilişkili lenf dokusu; ↑ = artmış etki; ↓ = azalmış etki.

rinden oluşabilecek indirekt etkileri için aşağıda anlatılan probiyotik etki mekanizmalarına bakınız.

2. Oligosakkaritlerin immün hücre ve diğer hücre reseptörleriyle etkileşimi

OGS tabiatındaki prebiyotikler, karbonhidrat kısımlarıyla immün ve diğer hücre reseptörleriyle etkileşerek, immün sistemi aktif halde tutarlar. Ayrıca, spesifik patojenlerin hücre yüzeyinde yerleştikleri bölgeler için yarışa girer (decoy olarak rol alır) ve böylece *S. pneumonia*, invaziv *Campylobacter jejuni* türleri ve ısıya dayanıklı *Escherichia coli* toksininin toksisitesi bu şekilde engellenir (Weichert, 2012).

3. Kısa zincirli yağ asidi (KZYA) oluşturma

Prebiyotikler barsakta (kolonda) fermentasyon sonucu asetat, bütirat ve propionat gibi KZYA oluşumuna yol açarlar. KZYA intestinal epitel hücrelerinin fonksiyonları (metabolizması, proliferasyonu) için çok önemlidir.

- Bütirat: barsakta immün hücreler dışındaki diğer hücrelerin glutamin ihtiyacını azaltarak immün aktiviteyi artırır.
- Bütirat barsak epitelinde IL-8, MCP-1 vb. genlerin ekspresyonuna yol açar.
- KZYA, barsakta IFN ve IL-10 üretimini artırarak immunomodülatör etkiye yol açarlar.
- KZYA, barsakta G proteiniyle eşli kendi reseptörleri üzerinden GALT (barsak mukozası-ilişkili lenf dokusu)'a bağlanarak immün hücreler üzerine etki gösterirler (Macfarlane, 2011).

4. Kolondaki ortamın asidik (pH:5 civarında) tutulmasını sağlarlar. Asidik ortamda Bacteroides, Klostridium ve Koliform bakteriler çoğalamaz. Yine bu asidik ortam muküs üretimini artırarak, mukozal morfolojiyi düzeltip, patojenlerin barsak duvarına yapışma ve yer değişmelerine engel olur (Wong, 2006).

PROBİYOTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

Probiyotiklerin etki mekanizmaları daha önceki çalışmalarımızda detaylı anlatıldığından (Özdemir, 2013) burada kısaca özetlenmiştir **Tablo 2**.

I- Barsak bariyerinin olgunlaşması

GALT için olgunlaşma sinyalleri sağlamalarına ek olarak, probiyotikler barsakta pro- ve anti-inflamatuvar sitokinlerin oluşmasını dengelemektedirler. Probiyotik alımından sonra, fekal α -1 antitripsin, serum TNF- α '

daki azalma ve TGF- β ve diğer sitokinlerdeki değişiklikler inflamatuvar mediyatörlerin baskılandığını düşündürmektedir. Örneğin, İSA olan süt çocuklarında Laktobasil rhamnosus GG (LGG) verilen grupta fekal IgA düzeyleri yüksek ve serum TNF- α düzeyleri de düşük bulunmuştur (Isolauri, 1996). Benzer şekilde, Bifidobakteriyum laktis Bb12'nin ve LGG içeren probiyotik karışımlarının atopik egzemalılarda fekal IgA düzeylerinde artışın yanında serum TNF- α ve fekal α -1 antitripsin düzeylerindeki azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. (Kirjavainen, 2002 ve Viljanen, 2005a).

Dahası probiyotik bakteriler barsak mikrobiyal çevresinin ve ince barsağın bariyerinin geçirgenliğini dengede tutarak, enteral antijenlerin azalmasını sağlar ve immünojenitelerini de değiştirerek inflamatuvar sürece etki ettikleri sanılmaktadır (Cebra, 1999). Probiyotiklerin bu barsak-düzenleyici etkisi spesifik olarak intestinal IgA cevabı yoluyla barsakların immünolojik bariyerinin probiyotikler tarafından değiştirilmesiyle açıklanabilir (Malin, 1997). Bu açıklamalarla uyumlu olarak, besin alerjili çocuklarda, probiyotiklerin artmış intestinal geçirgenliği tersine çevirdiği ve bozuk barsak IgA yanıtlarını düzelttiği gösterilmiştir (Kaila, 1992).

II- Kronik (düşük derece) inflamasyon

Probiyotiklere bağlı gelişen ve yüksek CRP, IgE, IgA ve IL-10 düzeyleri ile karakterize kronik düşük derecede inflamasyon bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Alerjiye yatkın 2 yaşındaki çocuklarda azalmış egzema riskiyle artmış CRP ilişkisi, kronik düşük evre inflamasyonun egzemadan koruduğu görüşünü desteklemektedir (Viljanen, 2005b). Benzer değişiklikler kronik helmint infeksiyonuyla ilişkili düzenleyici mekanizmaların indüksiyonunda da gözlenir. Bu bulgular ayrıca immün düzenleyici / koruyucu olarak kronik helmint maruziyetinin alerjiden korunmada rolünü vurgulamaktadır (Marschan, 2008).

III- İmmünomodülasyon (Th1/Th2 dengesi)

Birçok çalışma probiyotik bakterilerin immün sistemi düzenleyici etkilerini göstermiştir. Belli Laktobasil ve Bifidobakteri suşları monositler ve lenfositler aracılığıyla sitokinlerin üretimini düzenler ve immün sistemi düzenleyici veya toleranslı moda saptırabilir (Rummele, 2009). Yine de, probiyotiklerin ne Th1 ne de Th2 hücrelerinin alerjene cevaplarında önemli bir etkisi olmadığını gösteren çalışmalar vardır. Farklı probiyotik suşlarının sitokin uyarım profilleri değişik olsa da, sağlıklı sütçocuklarından elde edilen suşlar temelde non-inflamatuvar sitokinleri uyarmaktadır (Niers,

Tablo 2. Bölümde bahsedilen deneysel model ve insan çalışmalarıdan öğrenilmiş probiyotik türlerinin alerjik hastalıklar üzerine olan muhtemel etki mekanizmaları gösterilmektedir.

Kaynaklar	Probiyotik türü	Probiyotiğin etkisi	Sonuç
Barsak Bariyerinin Olgunlaşması			
Kaila, 1992	Lctbs	Barsaktaki geçirgenlik	↓
Malin, 1997	LGG	Barsaktaki savunma	↑
Sudo, 1997	Bfdbm	Oral tolerans	↑
Cebra, 1999	Çeşitli probiyotikler	Barsaktaki geçirgenlik	↓
Isolauri, 1996 ve 2000	LGG	Dışkı IgA seviyesi	↑
Kirjavainen, 2002	Bifidobacterium lactis Bb-12	Dışkı IgA / dışkı α-1 antitripsin	↑/↓
Isolauri, 2002	LGG	Barsağın stabilizasyonu	↑
Viljanen, 2005a	Probiyotik karışımı	Dışkı IgA / dışkı α-1 antitripsin	↑/↓
Th1/Th2 balansı ve İmmünomodulasyon			
Maassen, 2000	Lctbs reuteri	Th1 Sitokinleri	↑
Maassen, 2000	Lctbs casei	IL-4 Üretimi	↑
Kruisselbrink, 2001	Lctbs plantarum	IL-10 Üretimi	↓
Niers, 2005 ve 2007	Bfdbm bifidum / infantis; Lctbs lactis	Th2 Sitokinleri	↓
Niers, 2009	Bfdbm bifidum / infantis; Lctbs lactis	IL-10 Üretimi	↑
Kim, 2008 ve 2010	Bfdbm lactis/ bifidum; Lctbs acidophilus	IL-4 Üretimi	↓
Kim, 2008 ve 2010	Bfdbm lactis/ bifidum; Lctbs acidophilus	IFN-γ Üretimi	↑
Kim, 2008 ve 2010	Bfdbm lactis/ bifidum; Lctbs acidophilus	IgE Üretimi	↓
Kronik (düşük derece) inflamasyon			
Maassen, 2000	Lctbs reuteri	İmmünomodulasyon	
Viljanen, 2005b	LGG+ Lctbs rhamnosus LC705+ Bfdbm breve Bb99+ Propionibacterium	CRP, IgE, IgA ve IL-10	↑
Marschan, 2008	LGG+ Lctbs rhamnosus LC705+ Bifidobacterium breve Bb99 + Propionibacterium freudenreichii	CRP, IgE, IgA ve IL-10	↑
Tolerjenik Dendritik Hücre Gelişimi			
Hart, 2004	Bfdbm bifidum	Dendritik hücre fenotip modulatörü	↑
Braat, 2004	Lctbs rhamnosus	Dendritik hücre fonksiyon modulatörü	↑
Smits, 2005	Lctbs reuteri / casei	Monosit-derivasyonlu dendritik hücre hazırlanması	↑
Niers, 2007	Bfdbm bifidum	En kuvvetli Dendritik hücre kutuplayıcısı	↑
Niers, 2007	Bfdbm	Neonatal dendritik hücre hazırlanması	↑
Toll-benzeri Reseptör (TLR) Stimulasyonu			
Hoarau, 2006	Bfdbm bifidum / infantis; Lctbs salivarius	TLR-2 aktivasyonu	↑
Forsythe, 2007	Lctbs reuteri	TLR-9 aktivasyonu	↑
Treg- Reguluvar T hücresi Üretimi			
Smits, 2005	Lctbs reuteri / casei	Monosit-derivasyonlu dendritik hücre hazırlanması	↑
Feleszko, 2007	LGG, Bfdbm lactis (Bb-12)	TGF-β üretimi	↑
Kim, 2008 ve 2010	Bfdbm bifidum; Lctbs acidophilus	TGF-β üretimi	↑

Kısaltmalar: Lctbs = Lactobasil; Bfdbm = Bifidobakteri; LGG = Lctbs rhamnosus GG; ↑ = artmış etki; ↓ = azalmış etki. (Kaynak: Özdemir, 2012 ve Özdemir, 2013)

2005). O yüzden, probiyotiklerin uyardığı sitokin profilindeki değişiklikler probiyotik suşuna veya alanına spesifik ve kullanılan deneysel sisteme bağlı olabilir. Örneğin, Laktobasillus reuteri proinflamatuvar ve Th1 sitokinlerini uyarır. Bifidobakteriyum bifidum/infantis ve Laktobasillus lactis ise Th2 sitokinlerini azaltır (Massen, 2000).

Bifidobakteriyum lactis/bifidum ve Laktobasillus asidofilus içeren oral probiyotik uygulamasının etkileri ovalbumin (OVA)-aracılı besin alerjisi oluşturulmuş farelerde çalışıldı. Probiyotiklerle tedavi edilen farelerde OVA-spesifik IgE, IgG1 ve IgA üretimi baskılandı. IL-4'ün düzeyi anlamlı düşük fakat IFN- γ ve IL-10'un düzeyleri probiyotiklerle tedavi edilen farelerde anlamlı olarak daha yüksekti (Kim, 2008). Klinik çalışmada, süttten kesilme sırasında verilen Laktobasillus F19'un egzema oluşumuna ve Th1/Th2 dengesine etkileri incelenmiştir. Çift-kör, plasebo kontrollü randomize bu çalışmada, 4-13 aylık sütçocukları Laktobasillus içeren veya içermeyen tahıllarla beslenmiştir. 13. ayda, plasebo grubuna kıyasla probiyotik grubunda IFN- γ / IL-4 oranı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Plasebo grubuna kıyasla probiyotik grubunda daha yüksek Th1/Th2 oranının saptanması, T-hücre aracılıklı immün yanıtta Laktobasillus'un güçlendirici etkisini göstermektedir (West, 2009). Tersine, probiyotik alan bazı çocuklarda, ev tozu alerjenlerine karşı beklenmedik şekilde azalmış IL-10 cevabı da gözlenmiştir (Kruisselbrink, 2001).

IV- Tolerojenik Dendritik hücrelerin gelişimi

Bifidobakteriyum cinslerinden seçilmiş türlerin T-hücre cevaplarını kutuplaştırmak için invitro kültürde neonatal dendritik hücreleri (DH) yönlendirdiği gösterilmiştir. Bu nedenle alerjik hastalıkların primer önlenmesinde neonatal DH aday olarak kullanılabilirdiği düşünülmektedir. Bifidobakteriyum bifidum IL-4 üreten T-hücrelerinin azalmasıyla eşzamanlı IFN- γ üreten T-hücrelerinin artışı içerir Th1-hücre cevabını sürdüren invitro kültürde DH'lerin en güçlü polarizörü (kutuplayıcısı) olarak bulunmuştur (Niers, 2007). Ek olarak, Bifidobakteriyum bifidum'un uyardığı T-hücreleri, daha fazla IL-10'un üretmek üzere DH'leri olgunlaştırmıştır (Hart, 2004). Dahası Laktobasillus rhamnosus, probiyotik bakterilerin başka bir türü olarak, T-hücresi duyarsızlığını oluşturmak için DH fonksiyonunu düzenleyebilmektedir (Braat, 2004). Laktobasillus reuteri/casei'nin de regulatuvar T (Treg) hücrelerinin oluşumu için bir tür C tipi lektin olan DH-spesifik intersellüler adhezyon moleküllü 'DC-SIGN' aracılığıyla monosit-derive DH'leri hazırladığı gösterilmiştir. Bu Treg hücreleri artmış miktarda IL-10 üretir ve çevredeki T-hücrelerinin proliferasyonunu durdurabilmektedirler (Smits, 2005). Bu

çalışma belli probiyotik bakterilerce DC-SIGN'ın hedef alınması halinde, AD dâhil olmak üzere bir takım inflamatuvar hastalıkların tedavisinde etkili olmalarının sebebini açıklayabilir.

V- Regulatuvar T (Treg)- hücrelerinin üretimi

Güncel çalışmalar probiyotiklerin bir etkisinin IL-10 bağımlı, TGF- β ilişkili Treg'lerin diferansiyasyonunu başlatması olduğu bildirmektedirler. Fare astım modeliyle yapılan bir çalışma, probiyotik bakterilerin yenidoğan döneminde uygulanmasının sonraki alerjik duyarlaşmayı ve havayolu hastalığını Treg hücreleri ve TGF- β üretimi üzerinden engellediğini göstermiştir (Feleszko, 2007). Probiyotik uygulaması ile vücutta CD4 + / Foxp3 + -Treg'in üretilmesi immün ve alerjik bozuklukları baskılayabilir. Probiyotik karışımının - Laktobasillus acidophilus + Laktobasillus casei + Laktobasillus reuteri + Bifidobakteriyum bifidum + Streptococcus thermophilus- uygulanması hem T, hem de B-hücre duyarsızlığını, ayrıca Th1/Th2/Th17 sistem sitokinlerinin down-regülasyonunu etkileyebilir. Aynı zamanda CD4 + /CD25- popülasyonundan CD4 + /Foxp3 + -Treg üretimini tetikler ve doğal meydana gelen CD4 + /CD25 + -Treg supresyon aktivitesinin artmasını sağlar. T-hücrelerinin Foxp3 + -Treg'lere dönüşümü yüksek IL-10 ve TGF- β düzeylerini eksprese eden düzenleyici DH tarafından başarılmaktadır. Bir AD'li fare modelinde bu probiyotik karışımıyla tedavi IgE düzeylerini, infiltrate lenfositleri, granülositleri ve AD-ilişkili sitokinlerin düzeyini düşürerek klinik semptomları anlamlı olarak durdurmuştur (Lavasani, 2010). Ayrıca, Laktobasillus casei tedavisi haptent-duyarlı farelerin derisinde FoxP3-Treg hücrelerin sıklığını ve deriyi süzen lenf nodlarında CD4 + /CD25 + -Treg hücreleri yoluyla IL-10 üretimini artırmıştır. Bu veriler oral uygulanan Laktobasillus casei'nin düzenleyici CD4 + ve CD8 + -efektör T-hücrelerinin kontrolünü içeren mekanizmalarca, immünsupresyona neden olmadan, T-hücre ilişkili deri inflamasyonunu etkin şekilde baskılayabilmektedir. Laktobasillus casei böylece insanlardaki T-hücre aracılı alerjik deri hastalıklarında immünomodülasyon için ilgililenen potansiyel bir probiyotiği yansıtabilir (Hacini-Rachinel, 2009). Ancak, başka bir çalışma Foxp3 ekspresyonunun 6. ayda AD'li süt çocuklarında daha yüksek olduğunu, fakat doğumda verilen probiyotik tedavisinden etkilenmediğini göstermiştir (Taylor, 2007).

VI- Toll-like reseptör (TLR- 2/-9) uyarımı

Bazı araştırmalar infeksiyöz ajanların TLR gibi spesifik reseptörleri uyarması sonucu, konağın alerjik hastalıktan korunabileceğine işaret etmişlerdir. Barsak lenfoid ve epitelyal hücrelerindeki TLR gibi bir patern tanıma reseptör ailesi bakteriyel moleküler paternleri tanıyarak

doğal immün yanıtla aracılık etmektedir ve böylece edinilmiş immüniteyi yönetmektedir. IgE-ilişkili alerjik hastalıklara karşı probiyotiklerin sunduğu geçici koruma IL-6 gibi araçlar üreten TLR'lerin uyarılmasına bağlıdır. Bunlar daha sonra B-hücrelerinden IgA farklılaşmasını uyarır. Bu olayların her ikisinin de egzemalı süt çocuklarında probiyotik uygulanmasından sonra meydana geldiği gösterilmiştir. Örneğin: Bifidobakteriyum bifidum/infantis ve Laktobasillus salivarius gibi LAB tiplerinin TLR-2'yi aktifleştirebildiği gösterilmiştir (Hoarau, 2006). Laktobasillus reuteri'nin oral uygulanması astmatik bir yanıtın majör karakteristiklerini (havayolu eozinofili ve sitokin cevabına ek olarak hiperreaktivite) zayıflatmaktadır. Bu etkilerinin TLR-9'a bağlı olduğu bulunmuştur (Forsythe,2007). Benzer olarak, egzemalı süt çocuklarında probiyotik uygulamasından sonra TLR uyarımının aynı zamanda artmış düzeyde serum CRP, IL-10 ve IgE düzeylerine neden olduğu da düşünülmüştür (Marschan, 2008).

Özetle: probiyotiklerin lokal etkileri barsak geçirgenliğinde ve alerjenlerin sistemik geçişinde azalmayı, artmış lokal IgA üretimini ve lokal inflamasyonun veya tolerans indüklenmesinin değişmesini içermektedir. Bazı sistemik etkiler ise; TLR'lerin yol açtığı anti-inflamatuvar etkileri, alerjenlere cevabın Th1 yönüne saptırılmasını ve Treg hücre üretimine ek olarak tolerojenik DH'lerin aktivasyonunu içermektedir.

ALERJİK HASTALIKLAR VE ATOPİK DERMATİTİN ÖNEMİ

Yukarıda bahsedilen ve esas olarak yaşam tarzı değişikliği gibi nedenlerden ötürü günümüzde yeryüzünde toplumun yaklaşık %20'si alerjik hastalıklardan muzdariptir. Egzema (AD) alerjik hastalığa yakınlığın ilk belirtisidir. Bazı gelişmiş Kuzey Avrupa ülkeleri ve ABD'de egzema prevalansı %20'ye hatta bunun üstündeki oranlara ulaşmıştır. Bu hızlı yükselişe dur diyebilmek için diyetle probiyotik ve prebiyotik takviyesi atopik hastalığı önleme uğraşları arasında önde gelmektedir. (Burada değinilen ve insan/klinik çalışmalarından çıkartılan değişik probiyotik türlerinin alerjik hastalıklardaki farklı etkileri **Tablo 3** ve **Tablo 4** 'de verilmektedir.)

PREBİYOTİK VE AD GELİŞİMİNİ ÖNLEME

AD gelişmesini önlemek için prebiyotik kullanımı ile ilgili literatürdeki temel çalışmalar aşağıda anlatılmaktadır.

İlk Çalışmalar

2006 yılında bildirilen ilk çalışmada 259 yüksek riskli süt çocuğu çalışmaya alınmıştır. Yalnızca postnatal dönemde uygulanan prebiyotiklerin (8g/L, scGOS + lcFOS karışımı) 6 ay boyunca verilmesini takiben yapılan değerlendirmede; AD insidansının %50'den daha fazla bir oranda düşürüldüğü gösterilmiştir. 104 kişilik plasebo (8g/L maltodekstrin alan) grubunda 24 kişide (%23), fakat 102 kişilik prebiyotik grubunda 10 kişide (%10) AD saptanmıştır. Prebiyotik desteği yapılan grupta; dışkı örneklerinde Bifidobakteri yoğunluğu kontrole göre anlamlı derecede farklı bulunmuştur (Moro, 2006).

Yine bu gruptan takibi sürdürülebilen 134 çocuğun (68 plasebo + 66 prebiyotik grubu) iki yaşındaki değerlendirmesinde ise; persistan AD, rekürrent vizing ve alerjik ürtiker (AÜ) prevalansı kontrole göre daha düşük bulunmuştur. Plasebo grubunda AD, rekürrent vizing ve AÜ kümülatif insidansı (sırasıyla; %28, 21 ve 10) bulunmuştur. Prebiyotik grubunda ise (sırasıyla; %14, 8 ve 1.5) oranlarında saptanmıştır. İntestinal mikrofloranın modifikasyonu ile oluşan immün sistem modülasyonunun bu farkın oluşmasında rolü olduğu düşünülmektedir (Arslanoğlu, 2008).

Arslanoğlu grubu atopik riski olan bu hastaları 5. yılın sonuna kadar izlemişler ve alerjik prevalans ile persistan alerjik belirtilerin (AD, rekürrent vizing, alerjik rino-konjonktivit (AR-K) ve AÜ) kümülatif insidansı değerlendirilmiştir. Çalışmayı tamamlayabilen 92 çocukta (50 plasebo + 42 prebiyotik); persistan rekürrent vizing %75 oranında azalmasına rağmen, rekürrent vizing açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Herhangi bir alerjik belirti ve AD 5. yıl sonunda, prebiyotik grubunda (sırasıyla, %31, %19), kontrol grubunda ise (%66, %38) olarak saptanmıştır. Persistan alerjik belirti ve AD prebiyotik grubunda (sırasıyla; %5, %2), kontrole (sırasıyla; %26, %12) göre daha düşük bulunmuştur. AR-K sıklığı da prebiyotik grubunda (%5) anlamlı olarak daha düşüktü. Benzer şekilde, persistan AR-K prevalansı prebiyotik grubunda (%2), kontrole (%14) göre daha düşük saptanmıştır (Arslanoğlu, 2012).

Sonuçta; bu grubun çalışmalarıyla İtalyan çocuklarına yaşamın ilk 6 ayında verilen prebiyotik OGS -(scGOS/lcFOS)-lerin yüksek atopi riskli bebeklerde alerjik belirtilerin gelişiminin engellemede önemli olduğu ortaya konulmuştur.

Yeni Çalışmalar

İtalya dâhil 5 değişik Avrupa ülkesinde gerçekleştirilen daha geniş spektrumlu bir çalışmada: önceki çalışmalarda kullanılan nötral OGS yanında pektinden türetilen asidik oligosakkarit (aOGS) içeren regüler formula

Tablo 3. Makalede değinilen ve insan/klinik çalışmalarından çıkartılan değışik probiyotik türlerinin alerjik hastalıklardaki farklı etkileri verilmektedir.

Kaynaklar	Probiyotik türü	Alerjik Hastalık Tipi	Sonuç
		IgE-ilişkili (Atopik)Egzama	
Majamaa, 1997	LGG	Besin- duyarlı Egzama	↓
Isolauri, 2002	Bfdbm or Lctbs	Besin Alerjisi (ISA)	↓
Rosenfeldt, 2003	Lctbs rhamnosus + Lctbs reuteri	Atopik Egzama	↓
Viljanen, 2005c	LGG	Atopik Egzama /Dermatit Sendromu	↓
Kukkonen, 2007	Mix (LGG, Lctbs rhamnosus LC705, Bfdbm breve, Propionibacterium)	Atopik Egzama	↓
Kuitunen, 2009	Lctbs+ Bfdbm+ Propionibacteria	IgE -ilişkili Alerji	↓
Wickens, 2013	Lctbs rhamnosus	IgE -ilişkili Egzama	↓
Abrahamsson, 2013	Lctbs reuteri ATCC 55730	Atopik Egzama	↓
		Egzama (Atopik Dermatit)	
Kalliomäki, 2007	LGG	Egzama	↓
Taylor, 2007	LGG or Lctbs acidophilus	Egzama (ISA)	↔,(↑)
Gruber, 2007	LGG	Egzama	↔
Marschan, 2008	Probiyotik Miks (LGG, Lctbs rhamnosus LC705, Bfdbm breve, Propionibacterium)	Egzama	↓
Kopp, 2008	LGG	Egzama (wheezing)	↔,(↑)
Lee, 2008	Çeşitli probiyotikler	Egzama	↔
Soh, 2009	Bfdbm longum + Lctbs rhamnosus	Egzama ve atopik sensitizasyon	↔
Kuitunen, 2009	Lctbs+ Bfdbm+ Propionibacteria	Egzama	↔
Niers, 2009	Bfdbm bifidum, Bfdbm lactis, Lactococcus lactis	Egzama	↓
West, 2009	Lctbs casei F19	Egzama	↓
Kim, 2010	Bfdbm bifidum, Bfdbm lactis, Lctbs acidophilus	Egzama	↓
Dotterud, 2010	LGG, Lctbs acidophilus, Bfdbm animalis (Bb-12)	Egzama	↓
Gerasimov, 2010	Lctbs acidophilus, Bfdbm lactis	Egzama	↓
Woo, 2010	Lctbs sakei	Egzama	↓
Boyle, 2011	LGG	Egzama	↔
Wickens, 2013	Lctbs rhamnosus, Bfdbm animalis (Bb-12)	Egzama	↓

Kısaltmalar: Lctbs = Lactobasil; Bfdbm = Bifidobakteri; LGG = Lctbs rhamnosus GG; ISA: inek sütü alerjisi, ↑ = artmış etki; ↓ = azalmış etki; ↔ = etki yok

Tablo 4. Makalede değinilen ve insan/klinik çalışmalarından çıkartılan değışik probiyotik türlerinin alerjik hastalıklardaki farklı etkileri verilmektedir.

Kaynaklar	Probiyotik türü	Alerjik Hastalık Tipi	Sonuç
Besin Alerjisi			
Majamaa, 1997	LGG	İSA olan (IgE –ilişkili) egzama	↓
Isolauri, 2002	Bfdbm veya Lctbs	Gıda Alerjisi	↓
Viljanen, 2005c	LGG+ Lctbs rhamnosus LC705+ Bfdbm breve Bb99+ Propionibacterium	İSA olan (IgE –ilişkili) egzama	↔
Taylor, 2007	Lctbs acidophilus	Gıda Alerjisi	↔
Abrahamsson, 2007	Lctbs reuteri	Gıda Alerjisi	↔
Flinterman, 2007	Lctbs ve Bfdbm	Yumurta, fıstık, İSA	↔
Hol, 2008	Lctbs casei ve Bfdbm lactis Bb-12	İSA	↔
Soh, 2009	Bfdbm longum + Lctbs rhamnosus	İSA	↔
Lau, 2013	Bfdbm breve ve Streptococcus thermophilus	Gıda duyarlaşması	↓
Kuitunen, 2013	Lctbs rhamnosus	Gıda alerjisi (IgE –ilişkili) egzama	↓
West, 2013	Lctbs paracasei (F19)	Gıda Alerjisi	↔
Alerjik Rino-Konjonktivit			
Helin, 2002	Lctbs rhamnosus	Huş ağacı-poleni alerjisi	↔
Wang, 2004	Streptococcus thermophilus+ Lctbs bulgaricus+ Lctbs paracasei	Alerjik Rinit	↔ , ↓
Xiao, 2006a, 2006b	Bfdbm longum BB536	Alerjik Rinit + Konjonktivit (sedir polinozisi)	↓
Kawase, 2006	LGG	Sedir polinozisi -mevsimsel Alerjik Rinit -	↓
Morita, 2006	Lctbs gasseri	Sedir polinozisi -mevsimsel Alerjik Rinit -	↓
Tamura, 2007	Lctbs casei'nin Shirota	Sedir polinozisi	↓
Giovannini, 2007	Lctbs casei	Alerjik Rinit	↓
West, 2013	Lctbs paracasei (F19)	Alerjik Rino-Konjonktivit	↔
Abrahamsson, 2013	Lctbs reuteri	Alerjik Rino-Konjonktivit	↔
Astım			
Wheeler, 1997	Lctbs acidophilus	Orta şiddette astım: klinik/laboratuvar	↔/↓
Helin, 2002	Lctbs rhamnosus	Huş ağacı-poleni alerjik astım	↔
Stockert, 2007	Nonpatojenik Enterococcus faecalis	İntermittent / hafif persistan astım	↔
Moreira, 2007	LGG	Polen alerjik astım	↔
Giovannini, 2007	Lctbs casei	Alerjik Astım	↔
Abrahamsson, 2013	Lctbs reuteri	Astım	↔
West, 2013	Lctbs paracasei (F19)	Astım	↔

Kısaltmalar: Lctbs = Lactobasil; Bfdbm = Bifidobakteri; LGG= Lctbs rhamnosus GG; İSA = inek sütü alerjisi, ↑ = artmış etki; ↓ = azalmış etki; ↔ = etki yok.

2 ayını geçmemiş ve düşük atopi riskli 414 prebiyotik grubundaki süt çocuğuna 1 yıl boyunca verilmiştir. 416 kontrol grubundaki çocuk dışında 300 kadar sadece anne sütü alan çocuk da takip edilmiştir. Bu çalışmadaki verileri esas alan regresyon modellemesine göre: 1 çocukta AD gelişimini engellemek için, 25 çocuğa prebiyotik verilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Birinci yıl sonunda AD sıklığı; prebiyotik grubnda (5.7%), kontrolde (9.7%) ve anne sütü alan grupta (%7.3) bulunmuştur. Kontrole göre, prebiyotik grubunda AD gelişiminin % 44 azaldığı görülmüştür (Grüber, 2010).

Bu 2 çalışmadan farklı olarak, preterm bebeklerde nötral ve aOGS'lerin prebiyotik olarak yenidoğan döneminde kısa süreli verilmesinin alerjik hastalık insidansını azaltmadığı tespit edilmiştir (Niele, 2013). Bu çalışmada kısa süreli ve preterm bebeklere uygulanması bu farklılığa yol açmış olabilir.

Meta-Analizler

2011 yılı sonunda yayınlanan bir metaanaliz çalışmasında; 1.897 kişiyi içeren 7 sistematik derlemedeki 39 çalışma değerlendirilmiştir. Seçilmemiş kohortta: AD insidansını azaltan bir müdahalenin olmadığı belirtilmektedir. Sadece yüksek riskli grubu içeren bir randomize kontrollü çalışma (RKÇ)'da prebiyotik kullanımının AD insidansını %58 (RR: 0.42) oranında azalttığı bildirilmektedir (Foisys, 2011). 2013'te bildirilen diğer bir metaanalitik değerlendirmede; çalışmaya alınan 3 araştırmaya göre prebiyotik kullanımının etkisinin olmadığından bahsedilmektedir (Dang, 2013).

2007-2013 Arasındaki Araştırmaları Değerlendiren Cochrane Analizi

2007 yılındaki Cochrane değerlendirmesinde; prebiyotiklerin alerjik hastalıkların önlenmesi için süt çocuğu yiyeceğine (formüla) eklenmesine dair çalışmaların kesin olmayan bulgular içerdiğinden bahsedilmektedir (Osborn, 2007). 2013 yılındaki değerlendirmeye göre ise; prebiyotik takviyesinin süt çocuğu yiyeceklerine eklenmesi halinde egzemayı önleyebileceğine dair bazı bulguların olduğu bildirilmiştir (Osborn, 2013).

Sonuç: Tüm bu çalışma ve analizler, bu konunun halen netliğe kavuşmadığı ve ileride yeni araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu açıkca göstermektedir.

Prebiyotiklerin AD Tedavisindeki Rolü

Prebiyotiklerin yapılan araştırmalarda daha çok AD'nin önlenmesinde kullanıldığı bilinmektedir. Literatürde (Pubmed taramasında) kestoz ile yapılan tedaviye yönelik bir çalışma da rapor edilmiştir. Kestoz, Bifidobakterileri stimüle eden bir FOS olarak bilinir. Bu çalışma-

da tedavide kullanılmasıyla, AD semptomlarını azalttığı gösterilmiştir. Randomize plasebo kontrollü bu çalışmada 12 hafta boyunca, 15 kişiye kestoz verilmiş ve 14 kişi de plasebo grubunda değerlendirilmiştir. 6. ve 12. haftada AD'nin şiddetini yansıtan SCORAD değerlendirildiğinde; kontrole göre kestoz grubunda anlamlı olarak azalmış olduğu görülmüştür (Shibata, 2009).

PROBIYOTİKLER VE AD GELİŞİMİNİ ÖNLEME

İlk Çalışmalar

LGG, 145 Fin'li gebe ve emziren anneye veya emzirmiyorsa çocuğa direkt verilerek 2 yaşına kadar olan atopik egzema (IgE ilişkili AD) gelişiminin yarı yarıya (%46'dan %23'e) azaldığı görülmüştür. Yine, 4 yaşına kadar olan takiplerde atopik egzema LGG alanların 14/53 (%26)'ünde, plasebo alan 25/54 (%46) Fin'li çocukta gelişmiştir (RR: 0.57). Yine 7 yıllık sürenin sonunda da, egzema sıklığının LGG grubunda azalmış (OR: 0.58) olarak devam ettiği görülmüştür (Kalliomäki, 2001, 2003, 2007).

Bununla beraber aynı metotla Alman çocuklarında yapılan çalışmada ise, 2 yaşında AD sıklığında bir fark yoktu (Kopp, 2008). Yine Fin'lilerde gerçekleştirilen diğer bir çalışmada da etki bulunamadı. Farklı olarak, bu çalışmada pre- ve post-natal LGG + Bifidobakteriyum kullanılmış ve prebiyotik alan grup 1 yaşında değerlendirilmiştir (Huurre, 2008).

8-9 Yıllık Takip Sonrası Değerlendirilen Prebiyotik Çalışmaları

Finlandiya'dan ilk çalışma 7 yıllık takip sonucunda egzema sıklığının LGG alan grupta azalmış (OR: 0.58) olarak kaldığını bildirmiştir (Kalliomaki, 2007). Avustralya Yeni Zelanda'lı yüksek riskli çocuklarda AD gelişimini 6 yaşa kadar önlemede Laktobasillus rhamnosus HN001'nin etkinliği gösterilmiştir. İkinci ve dördüncü yaşta saptadıkları egzema sıklığındaki yarılanma etkisinin devam ettiği böylece gösterilmiştir. Aynı etki Bifidobakteriyum animalis subsp lactis HN019 suşu kullanımıyla görülmemiş ve bu da etkinin türe bağlı olduğunu düşündürmüştür (Wickens, 2013). Yine, gebelik son ayı ve ilk yıl içinde İsveçli 232 alerjik hastalığı olan ailenin çocuklarında Laktobasillus reuteri kullanılmış ve 7 yıllık takibi bunların 184'ü tamamlayabilmiştir. Yedinci yıl yapılan değerlendirmede: AD prevalansı kontrole göre benzer oranda (%21 prebiyotikle / %19 plaseboyla) saptanmıştır (Abrahamsson, 2013). 8-9 yaşa kadar izlenen İsveçli çocuklarda ise Laktobasillus paracasei (LF19) 'un alerjik hastalık engelleme üzerine etkisi bulunmamıştır (West, 2013). Bu çalışma sonuçlarına göre, aynı suşlar ve etnik grup çalışmalarda kullanılsa da, prebiyotiklerin Fin ve Avustralya'lı çocuklarda alerjik

hastalık gelişimini önlemede etkin olduğu fakat özellikle İsveçli bebeklerde başarılı olamadığı ortaya konulmuştur.

Uzun süreli çalışmaların sonuçları kafa karıştırıcı olunca tarafımdan literatürdeki çalışmalar aşağıdaki alt gruplara göre tekrar irdelenmiş ve farkın nereden kaynaklandığı anlaşılmaya çalışılmıştır.

Yalnız Postnatal Dönemde Probiyotik Takviyesi Alanlar

3 ayrı çalışmada sadece postnatal (ilk 6 ay) dönemde bebeğe probiyotik takviyesi yapılmış ve etkisiz bulunmuştur (Taylor, 2007; Prescott, 2008; West, 2013). Hatta Taylor ve ark. nın çalışmasında, yüksek riskli bebeklerde alerjik duyarlaşma riskinin arttığı bulunmuştur.

Prenatal (Anneye) + Postnatal Dönemde Emziren Anne veya Direkt Süt Çocuğuna Probiyotik Verilen Çalışmalar

Kalliomäki ve Wickens'in çalışmalarında; prenatal dönemde anneye ve postnatal de emziren anne veya infant'a direkt olarak daha uzun bir süre verilmesi etkili bulunmuştur (Kalliomäki, 2007 ve Wickens, 2013). Fakat Kopp ve Abrahamsson çalışmasında aynı etki görülmemiştir (Kopp, 2008 ve Abrahamsson, 2013). Bu çalışmaların sonucu da; prenatal dönemde maternal probiyotik takviyesinin alerji gelişimini önlemede, süt çocuğunun hızlı kolonizasyonu ve anne sütü içeriğinde değişimlere yol açarak önemli etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

Bifidobakteri ya da Laktobasil Suşları Kullanılan Çalışma Sonuçlarında Fark Var mı?

İki Bifidobakteri ağırlıklı çalışma yüksek riskli vaka grubunda istenen etkiyi göstermiştir (Kim, 2010 ve Niers, 2009). Fakat Laktobasil rhamnosus'un egzemayı azaltmasına rağmen, Bifidobakteriyum gibi türlerin etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da bildirilmiştir. Örneğin: yüksek riskli çocuklarda AD gelişimini 6 yaşa kadar önlemede Laktobasillus rhamnosus HN001' nin etkinliği gösterilmesine rağmen aynı etki Bifidobakteriyum animalis subsp. lactis HN019 ile görülmemiştir (Wickens, 2013). Genel olarak LGG ve HN001 suşları uzun dönem AD gelişimini önlemede daha etkili bulunmuştur (Foolad, 2013). Bu sonuçlar; değişik türlerin hatta bazen da türlerin değişik suşlarının etkilerinin farklı olabileceğini göstermektedir.

IgE-ilişkili (atopik) Egzemada Probiyotik Etkisi

Aşağıdaki gibi bazı araştırmacılar çalışmalarında özellikle atopik (IgE-ilişkili) egzemada probiyotikleri etkin

bulmuştur. Örneğin: özellikle IgE-ilişkili bu grubun probiyotik uygulamasından fayda gördüğü açıklanmıştır (Viljanen, 2005c ve Rosenfeldt, 2003). Benzer şekilde, genel olarak egzemada faydası olmasa bile IgE-ilişkili hastalıkların azaldığını bildirmişlerdir (Kuitunen, 2009 ve Abrahamsson, 2007). Fakat sonra yapılan bazı çalışmalarda bu konu doğrulanamamış ve IgE-ilişkili vakalarda da etki görülemeyebileceği de bildirilmiştir (Boyle, 2011 ve Grüber, 2007).

AD önlemede Probiyotik Karışımlarının Kullanıldığı Çalışmalar

Norveç'te yapılan bir çalışmada probiyotik karışımı (LGG, Laktobasillus asidofilus La-5 ve Bifidobakteriyum animalis) prenatal dönemde son 1 ay ve postnatal 3 ay emziren anneye verilmiş ve atopik egzemanın sıklığı 2 yaşında azalmış [OR: 0.51] olarak saptanmıştır (Dotterud, 2010). Bir diğer probiyotik karışımın (2 Laktobasil, Bifidobakteri ve Propionibakteri) Fin'li çocuklardan kullanıldığı çalışmada 5 yaşında özellikle sezaryanla doğanlarda, alerjik hastalık insidansı düşük bulunmuştur (Kuitunen, 2009). Buna rağmen, pre- ve post-natal LGG+ Bifidobakteriyum kullanılan diğer bir grubun Fin'li bebeklerdeki çalışmasında 1 yaşında yapılan değerlendirmede beklenen etki görülmemiştir (Huurre, 2008). Genel olarak bakıldığında: probiyotik karışımlarının kullanıldığı çalışmalar AD gelişimini önlemede kısmen başarılı görünmektedir.

Probiyotiklerin AD tedavisinde Kullanımı Değişik Çalışmalar

Değişik araştırmacıların yaptığı çalışmalarda, sonuçlar çelişkili olmakla beraber, probiyotik suplementasyonu çalışmalarının çoğunda olmasa da büyük bir kısmında tedavide etkili bulunmuş ve SCORAD skorlamasında düşmeye yol açmıştır. Literatürde yer alan ilk çalışma, Isolauri grubu tarafından 1997 yılında yapılmıştır. Ortalama yaşları 4-6 ay olan ve anne sütü ile beslenen, hafif AD'li (SCORAD: 16) olan 27 bebeğe, hidrolize whey formülü ile birlikte probiyotik (LGG ya da Bifidobakteriyum suşları) 8 hafta süreyle verilmiştir. Çalışma sonucunda LGG verilen grupta SCORAD 15 puanlık, Bifidobakteriyum verilen grupta ise 16 puan düşmüştür. Plasebo grubunda ise 2-6 puanlık düşüşler bildirilmiştir. Fakat tedaviden 1 ay sonra SCORAD skorları iki grup için benzer düzeye gelmiştir. Bu nedenle probiyotiklerin, hafif hastalığı olan bireylerde iyileşmeyi hızlandırıcı etkisinin kısıtlı olduğu sonucuna varılmıştır (Majamaa, 1997). Yakın zamanda yayınlanmış en büyük çalışmalardan birinde LGG ve probiyotik karışımı (LGG, Laktobasillus rhamnosus LC705, Bifidobakteriyum breve Bb99, ve Propionibakterium freudenreichii ssp. shermanii JS) ile plasebo'yu karşılaştırmışlardır.

Bu çalışmada, AD'li 230 Fin'li çocuk 4 hafta boyunca probiyotik içeren yukarıdaki karışım ya da plasebo ile tedavi edilmişlerdir. Probiyotik desteği verilen çocuklardan, sadece "Ige-duyarlı atopik egzema/dermatit sendromu (AEDS) olan bebekler"de SCORAD indekisinde anlamlı iyileşme meydana geldiği gösterilmiştir (Viljanen, 2005c). Benzer şekilde, bir Danimarka çalışmasında AD'li olup yaşları 1-13 yaş arasında değişen, ama ortalama yaşları 5 yıl olan bir grup çocuğa, 6 hafta süreyle liyofilize 2 probiyotik Laktobasillus suşunu (Laktobasillus rhamnosus ve reuteri) kombine halde vermişlerdir. Bu kombinasyonun AD tedavisinde faydalı olduğu tespit edilmiştir. Fakat SCORAD skorlarında anlamlı iyileşme, sadece Ige-ilişkili AD olan çocuklarda tespit edilmiştir (Rosenfeldt, 2003). Laktobasillus sakei desteğinin etkisi AEDS olan çocuklarda incelemiştir. Bu çalışmada probiyotik uygulaması sonrasında, kemoklinlerin düşük serum düzeyleri ile SCORAD skoru arasında anlamlı derecede korelasyon saptanmıştır (Woo, 2010). Benzer şekilde, orta-şiddetli AD'li okul öncesi çocuklarda Bifidobakteriyum laktis ve Laktobasillus acidophilus'un klinik yansımalarını değerlendirmek için bir çalışma yapılmıştır. İkinci ayda probiyotik kullanan grupta SCORAD değerleri ile laboratuvar düzelme arasında anlamlı korelasyon buldular (Gerasimov, 2010). Bir diğer çift-kör randomize çalışma 15 sağlıklı erişkin ve 15 AD'li hastada Laktobasillus acidophilus ve Bifidobakteriyum animalis subsp. laktis kombinasyonunu içeren probiyotik bir içeceğin klinik parametrelere olan etkisini değerlendirildi. Probiyotik ürünü veya plasebo 2 ay boyunca verildi. AD'li hastalarda, SCORAD'ta %16 oranında düşme saptandı (Roessler, 2008). Türkiye'den bildirilen 40 hastayı içeren ve 8 hafta probiyotik karışımı kullanılan çalışmada probiyotikler yararlı bulunmuştur (Yeşilova, 2012) Tüm bunlara rağmen, 2014 yılında yayınlanan bir araştırmada hafif-orta ağırlıkta AD'li çocuklarda 6 hafta süren değişik probiyotik türlerinin tedavi edici belirgin etkisi saptanamamıştır (Yang, 2014). Sonuç: Bu konu anlaşılabilirliği gibi netliğe hala kavuşmamakla beraber, probiyotiklerin hafif-ağır derecedeki özellikle Ige-ilişkili AD tedavisinde, en azından geçici olarak faydalı olabileceği anlaşılmaktadır.

Probiyotiklerin AD Önleme ve Tedavisindeki Rolünü Araştıran Meta-Analizler

Betsi ve ark.'larının yapmış olduğu, AD'nin tedavisinde probiyotiklerin rolünün araştırıldığı RKÇ'lerin meta-analizinden elde edilen sonuçlar şu şekildedir: toplam 10 RKÇ'nin 4'ünde; AD'li bebeklerden probiyotik verilenlerde, plasebo verilenlere kıyasla 1-2 ay içerisinde SCORAD değerlendirmesinde anlamlı düşüşler olduğu bildirilmiştir. 2 çalışmada, sadece Ige-ilişkili AD'si olan çocuklarda Laktobasillus ile tedavi verildiğinde SCORAD anlamlı şekilde azalmıştır. 3 çalışmada; plaseboya

göre fark bulunmamıştır. Sonuç olarak: probiyotikler, incelenen çalışmaların çoğunda LGG probiyotik suşu verildiğinde; AD'nin şiddetinin azaldığını tespit etmişlerdir (Betsi, 2008). Diğer bir meta-analiz çalışmasına 10 ayrı RKÇ alınmıştır. Probiyotik kullanımından sonra yapılan incelemelerde hastaların SCORAD skorlarının anlamlı şekilde düştüğü kaydedilmiştir. LGG; diğer probiyotik ajanlardan çok daha etkili gibi görünmüş ve daha ağır hastalığı olan bebeklerin de LGG kullanımından fayda görecekları düşünülmüştür. Bu meta-analizden elde edilen sonuçlar, pediatrik AD'de probiyotiklerin orta derecede bir role sahip olabilecekleri söylemekte ve bu etkinin, hafif hastalıktan daha çok orta şiddette hastalığı olan çocuklarda faydalı olacağını göstermektedir (Michail, 2008). Tedaviye yönelik yapılan probiyotik çalışmalarının bazılarında hafif, bazılarında orta-ağır şiddette egzemalı hastalara faydalı olduğu bildirilmiştir. İlginç olarak, 2014 yayınlanan bir metaanalizde, probiyotiklerin 1 yaş altında süt çocuğundaki AD'de tedavi edici etkisinin ispatlanamadığından bahsetmektedir. Hâlbuki erişkin ve çocukların orta-ağır AD tedavisinde etkisi gösterilmiştir. Yine tedavide karışımların ya da Laktobasillus türlerinin, Bifidobakteriyuma göre tedavide daha etkin olduğu saptanmıştır (Kim, 2014). Fakat Williams ve ark.'larının (13 çalışmayı içeren) metaanalizlerinde olduğu gibi probiyotiklerin klinik olarak faydalı olduklarına dair kanıt elde edilemediğini bildirilenler de vardır (Williams, 2010).

Yine bazı metaanalizlerin sonuçlarına göre: Lee ve ark.'nın (10 çift-kör RKÇ'yi içeren) bildirdikleri gibi probiyotiklerin tedaviden daha çok önlemede etkili olduğu ve probiyotiklerin egzema insidansını düşürebildiği kanaatine varılmıştır (Lee, 2008 ve Dang, 2013). Yeni bildirilen bir metaanaliz sonucuna da bunu desteklemektedir. 16 çalışmanın analizinde: probiyotik kullanımının AD'ye karşı koruyucu olduğu bulunmuştur (OR = 0.56, P = 0.0001). Alerji gelişimi için riskli olan ve olmayanlarda aynı etki görülmüştür. Özellikle yalnız postnatal verilmesinin etkili olmadığı vurgulanmıştır. Lactobacillus kendi başına ve kombine olarak Lactobacillus + Bifidobacterium beraber kullanıldığında da başarılı bulunmakla beraber, kombinasyon daha etkin saptanmıştır (Panduru, 2014).

Probiyotiklerin Ad Önleme ve Tedavisindeki Rolünü Değerlendiren 2007-2008 Cochrane Analizleri ve 2012 Dünya Alerji Organizasyonu (WAO) Pozisyon Belgesi

2007 Cochrane analizinde; 5/12 RKÇ çalışmada 1477 süt çocuğu meta-analizle değerlendirilmiştir. Egzema sıklığı azalmış (RR: 0.82) ve Laktobasillus rhamnosus yüksek riskli grupta faydalı bulunmuştur. Analiz, sadece atopik egzema (Ige-ilişkili AD) ile sınırlandırıl-

diğında ise, bu düşüşün istatistiksel anlamlı olmaktan çıktığı görülmüştür. Bütün çalışmalarda Laktobasillus rhamnosus içeren probiyotik desteklerinin faydalı olduğu ve alerji açısından yüksek risk altındaki bebeklerde de faydalı olabileceği gösterilmiştir (Osborn, 2007). 12 RKÇ' daki 781 hastanın Cochrane değerlendirilmesi sonucunda da probiyotiklerin egzema tedavisinde yeri olmadığı bildirilmiştir (Boyle, 2008). Benzer şekilde, WAO pozisyon belgesi de probiyotiklerin AD ve alerjik hastalıklarının önleme ve tedavide yeri olmadığı ortaya konulmuştur (WAO, 2012).

PREBİYOTİK + PROBİYOTİK (SİNBİYOTİK) ÇALIŞMALARI

Literatürde yayınlanan çalışmaların bir kısmında probiyotikle beraber yanında prebiyotikler kullanılmış ve çalışma aslında sinbiyotik kullanılan çalışma gibi olmuş, fakat bazı yayınlarda probiyotik çalışması gibi düşünülmüştür. Çalışma sonuçlarını etkileme kapasitesi de bulunduğundan bu hususa dikkat edilmiş ve bu bölümde probiyotik ve sinbiyotik çalışmalar ayrı alt bölümlerde anlatılmıştır.

AD GELİŞİMİNİN ÖNLENMESİ

En Geniş Çalışma

2007'de, Kukkonen ve ark.nın 1223 vakayla başlanan ve 925 vaka ile bitirilebilen çalışmasında vakalar 2 yaşa kadar takip edilmiştir. 36 haftalık gebede başlanan uygulama ve çocuklarda 4 probiyotik (LGG, Laktobasillus rhamnosus LC705, Bifidobakteriyum lactis Bb12, Propionibakteriyum) ve GOS prebiyotik kombinasyonunun kullanımı olarak devam etmiştir. İkinci yaşta alerjik hastalık kümülatif insidansı benzer saptanmıştır. Çalışmada anlamlı fark çıkmasa da 2 yaşında egzema %20 ve özellikle atopik egzema %30 oranında azalmıştır. Bu vakaların 5 yaşına kadar takip edilmesi sonrasında ise; egzema, atopik egzema, sensitizasyon, AR ve astım kümülatif insidansında kontrole göre fark bulunmamıştır (Kukkonen, 2007).

SİNBİYOTİKLERİN AD TEDAVİSİNDE ROLÜ

Benzeri Çalışmalar

Yeni prebiyotik ve sinbiyotik karışımlarının AD tedavisinde probiyotiklerden üstün olup olamayacağını inceleyen araştırmalar da yapılmıştır. Laktobasillus salivarius + FOS karışımı orta-şiddetli AD tedavisinde yalnız FOS kullanımına göre üstün bulunmuştur (Wu, 2012).

Her şeye rağmen, sinbiyotiklerin AD tedavisinde faydalı olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Shafiei, 2011). Örneğin, 5 aylık çocuklara 12 hafta boyunca sc-GOS/lcFOS (9:1 oranında) + Bifidobakteriyum breve M16-V verilmesi özellikle atopik egzemasının şiddetini azaltmamıştır (van der Aa, 2010a).

SİNBİYOTİKLERİN AD ÖNLEME ve TEDAVİSİNDEKİ ROLÜ

Derleme/meta-analizler

Dang ve ark.nın yaptıkları meta-analizde sinbiyotiklerin infant egzema insidansını düşürebildiği gösterilmiştir (Dang, 2013). Buna rağmen, çocuklarda AD önlenmesi / tedavisinde pro-, pre- veya sinbiyotiklerin yerinin olmadığını belirten derleme türü yayınlar da mevcuttur (van der Aa, 2010b). Yine 2014'te yayınlanan bir meta-analizde de, sinbiyotiklerin tedavi edici etkisi probiyotik etkiden farklı bulunmamıştır (Kim, 2014). Bu farklılığın sinbiyotik kullanımının başlanma zamanı ve kullanılan türlerle ilgili olabileceği izlenimi vardır. Örneğin, AD ve alerjik hastalık gelişimini önleyici etkinin genel olarak gebelikte başlayan sinbiyotik kombinasyonu kullanımının erken süt çocuklukta devamı ile ortaya çıktığı bildirilmiştir (Eigenmann, 2013). Yine en bariz etkinin ise, prenatal dönemde başlanan ve sonrasında postnatal direkt olarak verilen vakalarda özellikle de Laktobasillus rhamnosus suplementasyonu yapılmasıyla ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. AD tedavisinde kullanılan ve yaygın bilinen tedaviler yanında, özellikle probiyotik ve sinbiyotiklerin yakın zamanda yer alabileceğini düşünebiliriz (Mete, 2007).

DIĞER ALERJİK HASTALIKLARIN ÖNLENME VE TEDAVİSİNDE PREBİYOTİK, PROBİYOTİK VEYA SİNBİYOTİKLERİN KULLANIMI

Egzema dışındaki diğer alerjik hastalıklarda prebiyotik ve probiyotiklerin kullanımıyla ilgili yapılmış fazla çalışma yoktur. Cochrane analizleri ve meta-analiz yapılacak düzeye daha erişmemiştir. Ayrıca yukarıda bildirilen çalışma sonuçlarına benzer şekilde sonuçları çelişkili görünmektedir. Örneğin bir derlemede prebiyotik ve/veya probiyotik kullanımının bazen önleyici, bazen etkisiz ya da tersine alerjik hastalık gelişimine yol açan etkiye sahip olabileceğini bildiren çelişkili çalışmaların olduğundan bahsedilmektedir (Szajewska ve ark, 2013). Örnek verecek olursak: Niele ve ark. nın preterm bebeklerde nötral ve aOGS'lerin prebiyotik olarak yenidoğan döneminde kısa süreli verilmesinin alerjik hastalık insidansını azaltmadığı tespit edilmiştir

(Niele, 2013). Bunlardan farklı olarak; ilk bildirilen prebiyotik çalışması olan Arslanoğlu grubunda çalışmayı tamamlayan 92 çocukta (50 plasebo + 42 prebiyotik); herhangi bir alerjik belirti 5. yıl sonunda, prebiyotik grubunda (%31), kontrol grubuna (%66) göre azalmış olarak saptanmıştır (Arslanoğlu, 2012).

Prebiyotikler diğer alerjik hastalıkların tedavisinden daha çok önlenmesinde kullanılmıştır. Sinbiyotik ve probiyotikler ise hem önleme hem de tedavide kullanılmış ve araştırmalar yapılmıştır. Burada prebiyotik ve/veya probiyotiklerin kullanımı, farklı hastalık başlıkları altında, çok fazla çalışma olmadığından beraber ve kısaca anlatılacaktır **Tablo 3** ve **Tablo 4**.

BESİN ALERJİSİ, ORAL ALERJİ SENDROMU ve ANAFİLAKSİNİN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ

AD patogeneğinde gıda alerjilerinin merkezi bir rol oynadığı bilinmektedir. Gıda alerjenleri direkt olarak barsak mukozasını hedefleyerek bulgulara neden olur. Prebiyotik ve/veya probiyotik kullanımı da barsakta rol alan önemli mekanizmaları etkileyebildiğinden, bunların zararlı etkisi geri döndürülebilir. Prebiyotik FOS'un OVA-ilişkili gıda alerjisi olan farelerin duodenum dokusunda mast hücre ve ödemi azalttığı gösterilmiştir (Fujitani ve ark, 2007). OGS ile indüklenen whey-spesifik CD25(+)-Treg hücrelerinin farelerde İSA'ni baskılamada etkili oldukları gösterilmiştir (Schouten ve ark, 2010). Başka bir çalışmada, Laktobasillus acidophilus ve Bifidobakteriyum lactis türlerinin OVA'ya bağlı gelişen deri ve gastrointestinal sistemdeki klinik bulguları ve eozinofilik birikimi azalttığı bildirilmiştir (Kim, 2008). Gıda alerjisi modelinde bir probiyotik karışımı olan VSL#3 + Laktobasillus casei kombinasyonunun kullanımı anafilaktik bulguları azaltmıştır (Shida, 2002 ve Di Felice 2008).

Ayrıca insanlarda yapılmış bazı çalışmalarda Bifidobakteriyum veya Laktobasillus türlerinin gıda alerjisini hafifletmek için kullanılabileceğinden bahsedilmiştir (Isolauri, 2002). Diyetten sütün çıkarılmasından sonra LGG ile desteklenmesi AD yayılım, şiddetini ve aynı zamanda barsak bulgularını azaltmaktadır (Isolauri, 2000). Besin alerjisi (27/31 hastada İSA saptanmış) olan hastalara (2 yaşın altında ve kanıtlanmış orta-ağır egzemalı) verilen LGG sonrası egzema skorunda anlamlı derecede azalma görülmüştür (Majamaa, 1997). ProSymbioflor çalışmasında egzema üzerine etki görmekle beraber, formülaya ekledikleri Bifidobakteriyum breve ve Streptococcus thermophilus'un 12. ayda gıda duyarlaşmasında hafif azalma saptanmış ve bu başarının

bazı altgruplara ait olduğunu bildirilmiştir (Lau ve ark, 2013). Bir derlemede sinbiyotiklerin gıda alerjisi ve IgE-ilişkili egzemayı engellemek için prenatal ve direkt infantın postnatal supplementasyonunun önemli olduğu ve bu etkinin de daha çok Laktobasillus rhamnosus türüne spesifik olduğu rapor edilmiştir (Kuitunen, 2013).

2007 yılında Taylor ve Abrahamsson ve ark.nın prebiyotiklerin önleyici etkisini araştıran çalışmalarında gıda alerjisi insidasına etkisi olmadıkları gösterilmiştir (Taylor ve Abrahamsson, 2007). Viljanen ve ark. 120 kişilik İSA olan grubu incelemiş ve fark bulunamamıştır (Viljanen, 2005c). Genç erişkinlerde Laktobasillus rhamnosus'un huş ağacı poleni ilişkili ve gıda olarak elma alerjisine bağlı meydana gelen oral alerji sendromuna etkisi araştırılmıştır. Klinikte anlamlı bir etki saptanamamıştır (Helin, 2002). Yumurta, fıstık, İSA olanlarda Laktobasillus ve Bifidobakteriyum türlerini içeren bir karışımın 3 ay kullanılmasının duyarlılığı etkilemediği ortaya konulmuştur (Flinterman ve ark, 2007). 119 provokasyonla doğrulanmış İSA olan çocuklarda, Laktobasillus casei CRL431 ve Bifidobakteriyum lactis Bb-12'nin 12 ay kullanılmasının inek sütüne tolerans gelişmesine faydalı olmadığı gösterilmiştir (Hol, 2008). Ayrıca, birkaç RKÇ'da bebeklik döneminde İSA'ne karşı LGG veya Laktobasillus acidophilus gibi probiyotiklerin hiçbir etkilerinin olmadığı gösterilmiştir (Isolauri 2002; Taylor 2007; Soh, 2009). Metaanalizi yapılan 6 çalışmada toplam 1549 bebek üzerinde probiyotik kullanımının gıda hipersensitivitesine (aşırı duyarlılığına) etkisi olmadığı saptanmıştır (Osborn, 2007).

Sonuç olarak; besin alerjisini önleme ve tedavide pre-/pro-biyotiklerin etkili olabileceği zayıf şekilde düşünülmektedir (Savilahti ve ark, 2008). Fakat şu ana kadar probiyotiklerin gıda alerjisi önleme/tedavisine etkisini değerlendiren çalışmalarda sonuçların çelişkili olduğu bildirilmektedir (Castellazzi ve ark, 2013). Örneğin: 8-9 yaşına kadar takibe dayalı West ve ark.nın yaptığı probiyotik çalışmasında, gıda alerjisi üzerine etkisi gösterilememiştir (West, 2013).

ALERJİK RİNO-KONJONKTAVİT GELİŞİMİNİ ÖNLEME VE TEDAVİSİ

Prebiyotik ve/veya probiyotiklerin yalnız başına ya da kombine olarak kullanımının AR-K önleme ve tedavide faydalı olabileceğini gösteren deneysel ve klinik çalışmalar mevcuttur.

Prebiyotiklerle yapılan çalışmalara önce deneysel modellerden ve sonra insanda yapılanlardan örnek verelim. BALB/C farelerinde disakkarit β -1,4 mannobi-

oz'un profilaktik etkinliği intranasal-indüklenen pollen alerjisinde araştırılmıştır. Farelere oral yolla önce man-nobioz verilmiş ve sonrasında polen ekstraktlarıyla intraperitoneal ve intranasal yolla sensitize edilmiştir. Mannobioz'un hapşırık gibi klinik belirtileri azalttığı, Th1/Th2 balansını düzelterek immunomodülasyon ya-pabildiği ve profilakside faydalı olabileceği gösterilmiştir (Yang, 2013a). Yine aynı grup, mannobiozun farede oluşturulan sedir pollinozis modelinde tedavide etkinli-ğini araştırmıştır. Mannobioz-uygulanan farelerde; hapşırık gibi klinik belirtilerin yanında histamin, IL-4 ve IL-17A düzeylerinin azaldığı ve TGF- β ve IL-10 düzey-lerinin arttığı ve tedavide faydalı olduğu saptanmıştır (Yang, 2013b). Arslanoğlu ve arkadaşlarının takibi sür-dürülebilir prebiyotik (8g/L, scGOS + lcFOS karışımı) grubundaki 134 çocukta (68 plasebo + 66 prebiyotik grubu) 2 yaşında: AR-K prevalansı kontrole göre daha düşük bulunmuştur (Arslanoğlu, 2008). Arslanoğlu grubu atopik riski olan bu hastaları 5. yılın sonuna kadar izlemiş ve çalışmayı tamamlayan 92 çocukta (50 plasebo + 42 prebiyotik); AR-K sıklığı (%5) prebiyotik grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunarak bu et-kinin devam ettiği doğrulanmıştır (Arslanoğlu, 2012).

Probiyotik çalışmalarına örnekler de şöyledir: Uzun süreli insanlarda yapılan çalışmalarda AR-K gelişiminin önlenemediği görülmüştür. Örneğin; Abrahamsson ve ark.nın 2013 yılında bitirdikleri çalışmasına göre, 184 vakadaki 7 yıllık takip sonucuna göre gebelik son ayın-da perinatal olarak ve süt çocuğuna 1 yıl boyunca supp-lementasyon probiyotiklerin solunum yolu alerjilerini (AR-K) önleme üzerine etkisinin olmadığını göstermiş-tir. AR-K prevalansı (27% vs. 20%), sıklığı benzer bu-lunmuştur (Abrahamsson, 2013). Yine 8-9 yaşına kadar takibe dayalı West ve ark.nın yaptığı probiyotik çalış-masında, AR gelişimi üzerine etkisi gösterilememiştir (West, 2013). Probiyotiklerin tedavideki etkinliğine ait deneysel ve klinik çalışmalar da şöyledir: Aero-aler-jenlere karşı duyarlı olan fare modellerinde probiyotik karışım VSL#3 bağışıklık sistemi düzenleyicisi olarak burun içinden verildiğinde alerjinin sistemik ve bölge-sel etkilerinin azaldığı görülmüştür (Di Felice, 2008). Laktobasillus rhamnosus'un genç erişkinlerde huş ağa-cı poleni ilişkili alerjik konjonktivite etkisi araştırılmış ve klinikte etki saptanamamıştır (Helin, 2002). Xiao ve ark. erişkinlerde RKC'da Bifidobakteriyum longum BB536 içeren yoğurt sedir polinozisine karşı denenmiş-tir. Göz belirtilerinde bazı olumlu değişimler olsa da bu-run semptomlarında değişiklik saptanamamıştır (Xiao, 2006a, 2006b). Ayrıca, LGG ve Laktobasillus gasseri'den zengin hazırlanan fermente sütün sedir polinozi-sine -mevsimsel AR- hastalığına bağlı oluşan çocuklar-da burun tıkanıklığı üzerine etkili olduğu gösterilmiştir

(Kawase, 2006 ve Morita 2006). Yine bir çalışmada se-dir polinozis'li hastalarda Laktobasillus casei'nin Shiro-ta türünü içeren fermente sütün alerjik belirtilere engel olmadığı belirtilmiş, hastalığın orta ve şiddetli derecede buruna ait bulgularını geciktirdiği bulunmuştur (Ta-mura, 2007). Çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada Streptococcus thermophilus + Laktobasillus bulgaricus ile Streptococcus thermophilus + Laktobasillus bulgaricus + Laktobasillus paracasei içeren yoğurtlar 5 yaş altı AR olan 80 çocukta 1 yıldan uzun sürede denenmiştir. Semptom sıklığında bir değişiklik saptanmasa da ya-şam kalitesinde kısmi değişiklikler bildirilmiştir (Wang, 2004). 2-5 yaş arası 187 AR olan çocukta yapılan diğer bir çalışmada: 12 ay boyunca Laktobasillus casei içe-ren fermente süt kullanılmıştır. Uzun süreli kullanımın AR'de faydalı olduğu görülmüştür (Giovannini, 2007).

Metaanaliz sonuçları da çelişkilidir: Altı çalışmayı içeren bir meta-analiz herhangi bir alerjik hastalık için probiyotik kullanımının etkili olmayacağından bahset-miştir (Osborn, 2007). Vliagoftis tarafından yapılan ve tüm çalışmaları gözden geçiren bir metaanalizde, klinik düzelmenin sağlandığı bulunmuştur (Vliagoftis, 2008). İnsanlarda yayınlanmış çalışmaların genelinde mevsimsel AR hastalarındaki probiyotik tedavisinin faydalı olabileceği gösterilmiştir (Kopp, 2009). Yapılan RKC'la-rın çoğunluğunda hastalık bulgularının şiddetinde ve ilaç kullanımında azalma gösterilmiştir (Peng, 2005 ve Ivory, 2008). Kanatimize göre; probiyotik ve probiyo-tiklerin AR-K gelişimini önlemedeki etkisini araştıran çalışmalar sonuca varmak için yetersizdir. Fakat pre-biyotik ve probiyotiklerin AR-K klinikte tedavisinde faydalı olabileceği, yaşam kalitesini artırabileceğine ait çalışmalar çoğunluktadır.

ASTIM GELİŞİMİNİ ÖNLEME VE TEDAVİSİ

Öncelikle burada hayvan modellerindeki probiyotik ça-lışmalarına örnekler verilecektir. Bir çalışmada OVA-i-le indüklenen BALB/c alerjik astım fare modellerinde scGOS/lcFOS veya scGOS/lcFOS/pAOS karışım içeren probiyotik deneyden 2 hafta önce verilmeye başla-nıp deney sonuna kadar verilmeye devam edilmiştir. Alerjik astımın klinik parametrelerini probiyotiklerin düzelttiği görülmüştür. OVA-ile indüklenen hava yolu inflamasyonu ve aşırıduyarlılığının azaldığı gösterilmiş-tir. Yine OVA-spesifik IgE titreleri %25'den daha fazla azalmıştır. scGOS/lcFOS/pektin-derive aOGS karışımı-nın diğerine göre daha başarılı olduğu düşünülmüştür (Vos, 2007). Diyetin FOS ile takviyesinin farelerde ev tozu akar alerjisiyle ilişkili hava yolundaki inflamasyo-nu azalttığı gösterilmiştir (Yasuda, 2010). Alerjik hava-yolu eozinofilisi olan sıçan modelinde, FOS'un etkili ol-

madığı gösterilmiştir. FOS kullanımının bronkoalveolar lavaj sıvısında total hücre, eozinofil, makrofaj, lenfosit sayılarına etkisi bulunmamıştır. Akciğer dokusunda IL-4, IL-5 or IFN- γ düzeyleri de etkilenmemiştir. Fakat GOS ve rafinoz kullanımı ile havayolu eozinofilisi ve Th2 sitokin üretiminin OVA-duyarlı farelerde azaldığı gösterilmiştir (Sonoyoma, 2005).

Deneysel probiyotik çalışmaları yapan bazı araştırmacılar hayatın çok erken döneminde uygulanmaya başlanan LGG'nin alerjik astım üzerine yararlı etkilerinin olabileceğini göstermişlerdir. Örneğin, bir fare modelinde, anne farenin gebelik döneminde LGG kullanılmasıyla yavrularında alerjik havayolu inflamasyonunun baskılanmış olduğu saptanmıştır. Ayrıca, LGG uygulanan annelerin çocuklarında, alerjik havayolu, peribronşiyal inflamasyon ve goblet hücre hiperplazisinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (Blümer, 2007). Başka bir fare modelinde, Bifidobakteriyum-12 veya LGG uygulanması ile hava yolu hiperreaktivitesi, antijen spesifik IgE üretimi, pulmoner eozinofili dahil tüm astım bulguları bastırılmıştır (Feleszko, 2007). Yapılmış birkaç çalışmada: Derp-1 duyarlı hayvanlarda Laktobasillus plantarum'un intranazal verilmesi ile Th1/Th2 immün yanıtı baskılanmıştır (Kruisselbrink, 2001). Huş ağacı poleni (Bet v1) alerjisi olan grupta Lactococcus lactis ve Laktobasillus plantarum'un beraber uygulanmasının alerjenin indüklediği bazofil degranülasyonunu engellediği bulunmuştur (Repa, 2003). Son olarak, alerjik havayolu inflamasyonu olan fare modelinde, ağızdan Laktobasillus reuteri uygulanması sonrasında havayolu eozinofilisi, lokal sitokin yanıtları, metakolin hiperreaktivitesi gibi astım bulgularının önemli derecede azaldığı görülmüştür (Forsythe, 2007 ve Karimi, 2009).

İnsan çalışmalarına gelince: intermittan veya hafif persistan astımlı çocuklarda nonpatojenik Enterococcus faecalis kullanımıyla FEV1, yaşam kalitesi ve kortikosteroid ilaç kullanımında bir fark bulunmamıştır (Stockert, 2007). LGG kullanılması ergenlerin polen alerjisine karşı bir fayda sağlamamıştır (Moreira, 2007). Lactobacillus rhamnosus genç erişkinlerde huş ağacı poleni ilişkili astım semptomları üzerinde klinikte etki saptanamamıştır (Helin, 2002). 15 erişkin orta şiddette astımlılarda; Lactobacillus acidophilus içeren probiyotik yoğurtun astım klinik parametrelerini değiştirmese bile, pro-inflammatuar sitokin ve eozinofiliyi azalttığı gösterilmiştir (Wheeler, 1997). Bir çalışmada 4 hafta boyunca kullanılan sinbiyotiklerin Bifidobakteriyum breve M-16V ve prebiotik karışımı (GOS + FOS) alerjik astımlı erişkin hastalarda alerjenle indüklenen Th2 cevabını (IL-5) azalttığı ve PEF' i düzelttiği ortaya konmuştur. Fakat bu uygulama, bronş inflamasyonu, akciğer fonksiyonu ve geçikmiş astmatik cevap üzerine etkisiz

bulunmuştur (van de Pol, 2011). Alerjik astım ve/veya rinitli 2-5 yaş arası 187 çocukta yapılan çalışmada: 12 ay boyunca Lactobacillus casei içeren fermente süt kullanılmıştır. Uzun süreli kullanımın astımlılara faydalı olmadığı görülmüştür (Giovannini, 2007).

184 vakadaki 7 yıllık takip sonucuna göre gebelik son ayında perinatal olarak ve süt çocuğuna 1 yıl boyunca verilerin probiyotiklerin solunum yolu alerjilerini (astım) önleme üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Astım prevalansı (15% probiyotikle, 16% plasebo grup) benzer bulunmuştur (Abrahamsson, 2013). Yine 8-9 yaşına kadar takibe dayalı West ve ark. nın yaptığı probiyotik çalışmasında, astım üzerine etkisi gösterilememiştir (West, 2013). 6 çalışmayı içeren bir meta-analiz değerlendirmesinde probiyotiklerin alerjik hastalıklarda faydasının olmadığını rapor edilmiştir (Osborn, 2007).

Bir derlemede prebiyotik ve probiyotiklerin hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda hava yolu alerjisi üzerine bazı olumlu sonuçları bildirilmesine rağmen, insanlarda yapılan klinik çalışmalarda astım üzerine etkileri konusunda çelişkili sonuçlar mevcut denilmektedir. Probiyotiklerin astım üzerine etkilerini açığa kavuşturmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Vliagoftis, 2008).

ÇALIŞMALARDA ÇELİŞKİLİ SONUÇLARIN METODOLOJİK NEDENLERİ

Bu konuda yapılan çalışmaların çok büyük bölümü; az sayıda hasta üzerinde yapılan ve aynı probiyotik suşu üzerinde çalışılsa da sonuçları oldukça değişkenlik gösteren çalışmalardır. Çalışmalar arasında klinik bulguların tutarsızlığına katkı sağlayabilecek birçok önemli farklılıktan bahsedilebilir: Çalışmaya katılan konağın ırkı, ailesi, vakaların yüksek riskli/seçilmemiş kohort olup olmadığı, konağa müdahale zamanı (pre- ya da post-natal dönemde) ve uzunluğu, optimal bakteriyel suşun seçimi, dozu, verilme şekli – aracı, prebiyotik/probiyotik beraber kullanımı, çalışma sonuçlarının değerlendirilmesi vb. sayılabilir. Bu konudaki detaylı bilgi ve tartışmalar için daha önceki yazılarımıza bakılabilir (Özdemir, 2012).

ŞÜPHELENDİREN YAN ETKİLER VE GÜVENİRLİK

İlk bildirilen prebiyotik çalışmalarında, farelerde inulin kullanımı ile barsakta adenoma gelişimi arasında ilişki bildirilmiştir. Fakat sonradan gerçekleştirilen hayvan ve insan çalışmalarını içeren 12 araştırma sonucu inu-

lin-tip fruktanların kolon kanseri riskini azalttığını göstermiştir (Misikangas, 2005 ve Pool-Zobel, 2005). GOS içeren bazı inek sütü formül mamalar verildikten sonra anafilâksi geliştiği rapor edilmiştir. Bu hastalarda görülen sık rastlanmayan IgE-aracılı anafilâksinin scGOS içindeki düşük moleküler ağırlıklı OGS'den kaynaklandığı sanılmakla beraber nedeni kesinleşmemiştir (Chiang, 2012).

7-9 yıllık takip sonuçlarına göre probiyotiklerin kullanımına bağlı önemli bir yan etki uzun vadede saptanmamıştır (Kalliomaki 2007, Wickens 2013, West 2013 ve ayrıca Abrahamsson 2013). İSA olan süt çocuğunda probiyotiklerin güvenli olamayabileceği bildirilmektedir. Bazı preparatların kültür medyumuna laktoserum proteini ve kazein; bazıları da hidrolize soy protein içermektedir (Moneret-Vautrin, 2006). Sepsis bazı durumlarda bazı suşlarla bildirilmesine rağmen, Bifidobakteri ile hiç bildirilmemiştir. Akut pankreatit'te kullanıldığında hastalığın mortalitesinde artma saptanmıştır (McClave, 2009). Yine Laktobasillus reuteri içeren preparatları kullananlarda kusmada artıştan bahsedilmektedir (Foisy, 2011). Probiyotik kullanalarda gen transferiyle antibiyotik direncinden bahsedenler vardır (Dai, 2012). Bazı çalışmalarda, sensitizasyon, AR ve astım sıklığı beklenmedik şekilde artmıştır (Huurere, 2008). Yine bazı immünolojik (otoimmün hastalığa benzer) yan etkiler de bildirilmiştir (Salminen, 1998).

Literatürdeki bu bildirilen vakalara rağmen, probiyotikler, özellikle Bifidobakteriyum laktis, FDA tarafından genel olarak güvenli (GRAS status) kabul edilmektedir (Venugopalan, 2010). 2003'de Avrupa Komisyonu bebek formül mama'ların içinde uzun zincirli inulin/GOS karışımını ≤ 8 g/L olarak kullanımını güvenli bulmuştur (Report, 2003). Yine 2011'de ESPGHAN, probiyotik ve /veya prebiyotik içeren mamaların rutin kullanımını önermemekle beraber, yan etki ve büyüme açısından güvenli bulmuştur (Braegger, 2011). Günümüzde bu literatür verileri ışığında piyasada bulunan formül mamalar 2 tür probiyotik ve/veya prebiyotik (Bifidobakteriyum laktis ve LGG içerir) içermekte ve güvenli kullanılmaktadırlar. Bu konuda dikkat edilmesi gereken hususlar için önceki makalemize bakılabilir (Özdemir, 2009)

SONUÇ

Probiyotik/sinbiyotiklerin yüksek riskli süt çocuğunda en belirgin etkisinin, takviyeye gebelik esnasında (pre-/peri-natal) başlanması ve sonrasında direkt olarak bebeğe LGG veya Bifidobakteriyum HN001 suşlarının verilmesiyle meydana geldiği bildirilmektedir. Bunlara

rağmen: 2008 ESPGHAN / ESPACI raporlarında gıda alerjisinin primer önlenmesinde prebiyotik ya da probiyotiklerin rolünden bahsedilmemektedir (Mavroudi, 2011). Yine güncel delile dayalı alerjik hastalık önleme rehberlerinde (WAO 2004 raporu gibi) de yoktur. Böylece, alerjik hastalıkların gelişimini birincil önlemede prebiyotik ve probiyotiklerin rutin olarak tavsiye edilemeyeceğine dair yaygın kanaat mevcuttur.

GELECEKTEN BEKLENTİLER

Tüm çelişkili insan ve hayvanlarda yapılan çalışma sonuçlarına rağmen, ümit verici bulgular da giderek artmaktadır. Fakat prebiyotik/probiyotiklerin alerjik hastalık gelişimini engelleyici, sıklığını azaltıcı etkisinin gerçekte olup olmadığı kesin değildir. Ya da bu etki gerçekte gelişimi tamamen engellemeden ziyade daha çok hastalığın ortaya çıkmasını öteleme gibi de gözükmektedir. Hastalığın gelişimini geciktirmekteyse bunun da ne kadar sürdüğü bilinmemektedir. Gelecekte yapılacak olan çalışmalarda bunların ortaya konulması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Abrahamsson T, et al. (2007) Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 119:1174-1180.
2. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. (2012) Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 129(2):434-40, 440.e1-2.
3. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Björkstén B, Oldaeus G, Jenmalm MC. (2013) No effect of probiotics on respiratory allergies: a seven-year follow-up of a randomized controlled trial in infancy. *Pediatr Allergy Immunol*. 24(6):556-561.
4. Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, Tandoi L, Rizzardi S, Boehm G. (2008) Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr*. 138(6):1091-1095.
5. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G, Wienz F, Stahl B, Bertino E. (2012) Early neutral prebiotic oligosaccharide supplementation reduces the incidence of some allergic manifestations in the first 5 years of life. *J Biol Regul Homeost Agents*. 26(3 Suppl):49-59.
6. Betsi GI, Papadavid E, Falagas ME. (2008) Probiotics for the treatment or prevention of atopic dermatitis: a review of the evidence from randomized controlled trials. *Am J Clin Dermatol* 9 (2): 93-103.

7. Blümer N, Sel S, Virna S, Patrascan CC, Zimmermann S, Herz U, Renz H, Garn H. (2007) Perinatal maternal application of *Lactobacillus rhamnosus* GG suppresses allergic airway inflammation in mouse offspring. *Clin Exp Allergy* 37:348-357.
8. Boehm G, Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, Marini A. (2003) Prebiotic concept for infant nutrition. *Acta Paediatr Suppl.* 91:64-67.
9. Boyle RJ, et al. (2008) Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* (4):CD006135.
10. Boyle RJ, Ismail IH, Kivivuori S, Licciardi PV, Robins-Browne RM, Mah LJ, et al. (2011) *Lactobacillus* GG treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial. *Allergy.* 66(4):509-516.
11. Braat H, van den Brande J, van Tol E, Hommes D, Peppelenbosch M, van Deventer S. (2004) *Lactobacillus rhamnosus* induces peripheral hypo-responsiveness in stimulated CD4+ T cells via modulation of dendritic cell function. *Am J Clin Nutr* 80 (6): 1618-1625.
12. Braegger C, et al. (2011) ESPGHAN Committee on Nutrition. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 52: 238-250.
13. Cabana MD, McKean M, Wong AR, Chao C, Caughey AB. (2007) Examining the hygiene hypothesis: the Trial of infant probiotic supplementation. *Paediatr Perinat Epidemiol*; 21 Suppl 3: 23-28.
14. Castellazzi AM, Valsecchi C, Caimmi S, et al. (2013) Probiotics and food allergy. *Ital J Pediatr.* 39: 47.
15. Cebra JJ. (1999) Influences of microbiota on intestinal immune system development. *Am J Clin Nutr* 69 (5): 1046S-1051S.
16. Chiang WC, Huang CH, Llanora GV, Gerez I, Goh SH, Shek LP, et al. (2012) Anaphylaxis to cow's milk formula containing short-chain galacto-oligosaccharide. *J Allergy Clin Immunol.* 130(6):1361-1367.
17. Dai M, Lu J, Wang Y, Liu Z, Yuan Z. (2012) In vitro development and transfer of resistance to chlortetracycline in *Bacillus subtilis*. *J Microbiol.* 50(5):807-812.
18. Dang D, Zhou W, Lun ZJ, Mu X, Wang DX, Wu H. (2013) Meta-analysis of probiotics and/or prebiotics for the prevention of eczema. *J Int Med Res.* 41(5):1426-1436.
19. de Oliveira Leite AM, Miguel MA, Peixoto RS, Rosado AS, Silva JT, Paschoalin VM. (2013) Microbiological, technological and therapeutic properties of kefir: a natural probiotic beverage. *Braz J Microbiol.* 44(2):341-349.
20. Di Felice G, Barletta B, Butteroni C, Corinti S, Tinghino R, Colombo P, Boirivant M. (2008) Use of probiotic bacteria for prevention and therapy of allergic diseases: studies in mouse model of allergic sensitization. *J Clin Gastroenterol* 42 Suppl 3 Pt 1:S130-132.
21. Dotterud CK, et al. (2010) Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol* 163:616-623.
22. Eigenmann PA. (2013) Evidence of preventive effect of probiotics and prebiotics for infantile eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 13(4):426-431.
23. Feleszko W, Jaworska J, Rha RD, Steinhausen S, Avagyan A, Jaudszus A, et al. (2007) Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma. *Clin Exp Allergy* 37 (4): 498-505.
24. Flinterman AE, Knol EF, van Ieperen-van Dijk AG et al. (2007) Probiotics have a different immunomodulatory potential in vitro versus ex vivo upon oral administration in children with food allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 143: 237-244.
25. Flohr C, Mann J. (2014) New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy.* 69(1):3-16.
26. Foisy M, Boyle RJ, Chalmers JR, Simpson EL, Williams HC. (2011) Overview of Reviews The prevention of eczema in infants and children: an overview of Cochrane and non-Cochrane reviews. *Evid Based Child Health.* 6(5):1322-1339.
27. Food and Agriculture Organization, World Health Organization. Report of Joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. FAO/WHO Report No. 10-1-2001.
28. Foolad N, Brezinski EA, Chase EP, Armstrong AW. (2013) Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children: a systematic review of probiotics, prebiotics, formula, and fatty acids. *JAMA Dermatol.* 149(3):350-355.
29. Forsythe P, Inman MD, Bienenstock J. (2007) Oral treatment with live *Lactobacillus reuteri* inhibits the allergic airway response in mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 175(6):561-569.
30. Fujitani S, Ueno K, Kamiya T, Tsukahara T, Ishihara K, Kitabayashi T, et al. (2007) Increased number of CCR4-positive cells in the duodenum of ovalbumin-induced food allergy model NC/jic mice and anti-allergic activity of fructooligosaccharides. *Allergol Intern* 56 (2): 131-138.
31. Gerasimov SV, Vasjuta VV, Myhovyshch OO, Bondarchuk LI. (2010) Probiotic supplement reduces atopic dermatitis in preschool children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Am J Clin Dermatol.* 11(5): 351-361.

32. Gibson GR, Probert HM, Loo JV, Rastall RA, Roberfroid MB. (2004) Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev.* 17(2):259-275.
33. Giovannini M, Agostoni C, Riva E et al. (2007) A randomized prospective double blind controlled trial on effects of long-term consumption of fermented milk containing *Lactobacillus casei* in pre-school children with allergic asthma and/or rhinitis. *Pediatr Res* 62:215–220.
34. Grüber C, Wendt M, Sulser C, Lau S, Kulig M, Wahn U, et al. (2007) Randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus rhamnosus* GG as treatment of atopic dermatitis in infancy. *Allergy.* 62(11): 1270-1276.
35. Grüber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, Moro G, Chirico G, Braegger CP, Riedler J, Boehm G, Wahn U; MIPS 1 Working Group. (2010) Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol.* 126(4):791-797.
36. Guarner F, Perdigon G, Corthier G, Salminen S, Koletzko B, Morelli L. (2005) Should yoghurt cultures be considered probiotic? *Br. J. Nutr.* 93, 783-786.
37. Hacini-Rachinel F, Gheit H, Le Ludeuc JB, Dif F, Nancey S, Kaiserlian D. (2009) Oral probiotic control skin inflammation by acting on both effector and regulatory T cells. *PLoS One.* 4(3): e4903.
38. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, et al. (2000) Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30 (1): 61-67.
39. Hart AL, Lammers K, Brigidi P, Vitali B, Rizzello F, Gionchetti P, et al. (2004) Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. *Gut* 53 (11): 1602–1609.
40. Helin T, Haahtela S, Haahtela T. (2002) No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC53103), on birch-pollen allergy: a placebo-controlled double-blind study. *Allergy.* 57(3):243-6.
41. Hoarau C, Lagaraine C, Martin L, Velge-Roussel F, Leb-ranchu Y. (2006) Supernatant of *Bifidobacterium breve* induces dendritic cell maturation, activation, and survival through a Toll-like receptor 2 pathway. *J Allergy Clin Immunol* 117 (3): 696–702.
42. Hol J, van Leer EH, Elink Schuurman BE et al. (2008) The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 121:1448–1454.
43. Huurre A, Laitinen K, Rautava S, Korkeamäki M, Isolauri E. (2008) Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 38:1342–1348.
44. Isolauri E. (1996) Studies on *Lactobacillus* GG in food hypersensitivity disorders. *Nutr Today Suppl* 31 (1): 285–315.
45. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. (2000) Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 30: 1604-1610.
46. Isolauri E, Rautava S, Kalliomäki M, Kirjavainen P, Salminen S. (2002) Role of probiotics in food hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2:263-271.
47. Ivory K, Chambers SJ, Pin C, Prieto E, Arqués JL, Nicoletti C. (2008) Oral delivery of *Lactobacillus casei* Shirota modifies allergen-induced immune responses in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 38:1282-1289.
48. Kaila M, Isolauri E, Soppi E, Virtanen E, Laine S, Arvilommi H. (1992) Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr Res* 32 (2): 141–144.
49. Kalliomäki M, et al. (2001) Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 357:1076–1079.
50. Kalliomaki M, et al. (2003) Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 361:1869-1871.
51. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. (2007) Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 119(4):1019-1021.
52. Karimi K, Inman MD, Bienenstock J, Forsythe P. (2009) *Lactobacillus reuteri*-induced regulatory T cells protect against an allergic airway response in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 179:186-193.
53. Kawase M, He F, Kubota A, Hiramatsu M, Saito H, Ishii T, Yasueda H, Akiyama K. (2009) Effect of fermented milk prepared with two probiotic strains on Japanese cedar pollinosis in a double-blind placebo-controlled clinical study. *Int J Food Microbiol* 128:429-434.
54. Kim JY, Choi YO, Ji GE. (2008) Effect of oral probiotics (*Bifidobacterium lactis* AD011 and *Lactobacillus acidophilus* AD031) administration on ovalbumin-induced food allergy mouse model. *J Microbiol Biotechnol* 18 (8): 1393-1400.
55. Kim JY, Kwon JH, Ahn SH, Lee SI, Han YS, Choi YO, Lee SY, Ahn KM, Ji GE. (2010) Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 21(2 Pt 2):e386-393.
56. Kim SO, Ah YM, Yu YM, Choi KH, Shin WG, Lee JY. Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014 Jun 20. pii: S1081-1206(14)00370-6.

57. Kirjavainen PV, Arvola T, Salminen SJ, Isolauri E. (2002) Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: a target of bifidobacterial therapy at weaning? *Gut* 51 (1): 51–55.
58. Kolida S, Gibson GR. (2011) Synbiotics in health and disease. *Rev Food Sci Technol.* 2:373-393.
59. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. (2008) A Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus GG* supplementation. *Pediatrics* 121:e850-856.
60. Kopp MV, Salfeld P. (2009) Probiotics and prevention of allergic disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 12:298-303.
61. Kruisselbrink A, Heijne Den Bak-Glashouwer MJ, Havenith CE, Thole JE, Janssen R. (2001) Recombinant *Lactobacillus plantarum* inhibits house dust mite-specific T-cell responses. *Clin Exp Immunol* 126 (1): 2–8.
62. Kuitunen M, et al. (2009) Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol* 123:335–341.
63. Kuitunen M. (2013) Probiotics and prebiotics in preventing food allergy and eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 13(3):280-286.
64. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Kuitunen M. (2007) Probiotics and prebiotic galactooligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 119:192–198.
65. Lau S. (2013) Bacterial lysates in food allergy prevention. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 13(3):293-295.
66. Lavasani S, Dzhabazov B, Nouri M, Fåk F, Buske S, Molin G, et al. (2010) A novel probiotic mixture exerts a therapeutic effect on experimental autoimmune encephalomyelitis mediated by IL-10 producing regulatory T cells. *PLoS One.* 5(2): e9009.
67. Lee J, Seto D, Bielory L. (2008) Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 121 (1):116-121.
68. Lilly DM, Stillwell RH. (1965) Probiotics: Growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science.* 147, 747–748.
69. Maassen CB, van Holten-Neelen C, Balk F, den Bak-Glashouwer MJ, Leer RJ, Laman JD, et al. Strain-dependent induction of cytokine profiles in the gut by orally administered *Lactobacillus* strains. *Vaccine* 2000; 18 (23): 2613–2623.
70. Macfarlane GT, Macfarlane S. (2011) Fermentation in the human large intestine: its physiologic consequences and the potential contribution of prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* 45 Suppl:S120-127.
71. Majamaa H, Isolauri E. (1997) Probiotics. A novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 99 (2): 179-185.
72. Malin M, Verronen P, Korhonen H, Syväoja EL, Salminen S, Mykkänen H, et al. (1997) Dietary therapy with *Lactobacillus GG*, bovine colostrum or bovine immune colostrum in patients with juvenile chronic arthritis: evaluation of effect on gut defense mechanisms. *Inflammopharmacology* 5 (3): 219-236.
73. Marschan E, Kuitunen M, Kukkonen K, Poussa T, Sarnesto A, Haahtela T, et al. (2008) Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are characteristic for chronic low-grade inflammation. *Clin Exp Allergy.*38(4): 611-618.
74. Matsuki T, Watanabe K, Tanaka R, Fukuda M, Oyaizu H. (1999) Distribution of bifidobacterial species in human intestinal microflora examined with 16S rRNA-gene-targeted species-specific primers. *Appl Environ Microbiol* 65 (10): 4506-4512.
75. Mavroudi A, Xinias I. (2011) Dietary interventions for primary allergy prevention in infants. *Hippokratia.* 15(3):216-222.
76. McClave SA, Heyland DK, Wischmeyer PE. (2009) Comment on: probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 33(4):444-446.
77. Mete E, Özdemir Ö. (2007) Atopic Dermatitis and New Approaches in the Treatment [Atopik Dermatit ve Tedavide Yeni Yaklaşımlar]. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Dergisi* 16, 38-49.
78. Michail S, Onady G, Stolfa A, Johnson T. (2008) Efficacy of probiotics in treatment of pediatric atopic dermatitis a meta-analysis of randomized, controlled trials. *101(5):* 508-516.
79. Misikangas M, Pajari AM, Paiva`rinta E, et al. (2005) Promotion of adenoma growth by dietary inulin is associated with increase in cyclin D1 and decrease in adhesion proteins in Min/+ mice mucosa. *J Nutr Biochem* 16:402–409.
80. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Cordebar V, Codréanu F, Kanny G. (2006) Probiotics may be unsafe in infants allergic to cow's milk. *Allergy.* 61(4):507-508.
81. Moreira A, Kekkonen R, Korpela R, Delgado L, Haahtela T. (2007) Allergy in marathon runners and effect of *Lactobacillus GG* supplementation on allergic inflammatory markers. *Respir Med* 101:1123-1131.

82. Morita H, He F, Kawase M, Kubota A, Hiramatsu M, Kurisaki J, Salminen S. (2006) Preliminary human study for possible alteration of serum immunoglobulin E production in perennial allergic rhinitis with fermented milk prepared with *Lactobacillus gasseri* TMC0356. *Microbiol Immunol* 50:701-706.
83. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. (2006) A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child*. 91(10):814-819.
84. Newburg DS. (2000) Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30(suppl 2): S8-17.
85. Niele N, van Zwol A, Westerbeek EA, Lafeber HN, van Elburg RM. (2013) Effect of non-human neutral and acidic oligosaccharides on allergic and infectious diseases in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 172(3):317-323.
86. Niers LE, Timmerman HM, Rijkers GT, van Bleek GM, van Uden NO, Knol EF, et al. (2005) Identification of strong interleukin-10 inducing lactic acid bacteria which downregulate T helper type 2 cytokines. *Clin Exp Allergy* 35 (11): 1481-9.
87. Niers LE, Hoekstra MO, Timmerman HM, van Uden NO, de Graaf PM, Smits HH, et al. (2007) Selection of probiotic bacteria for prevention of allergic diseases: immunomodulation of neonatal dendritic cells. *Clin Exp Immunol* 149 (2): 344-352.
88. Niers L, Martín R, Rijkers G, Sengers F, Timmerman H, van Uden N, Smidt H, Kimpfen J, Hoekstra M. (2009). The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study). *Allergy*. 64(9):1349-1358.
89. Osborn DA, Sinn JK. (2007) Prebiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev*. (4): CD006474.
90. Osborn DA, Sinn JK. (2013) Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 3: CD006474.
91. Özdemir Ö. (2009) Alerjik Hastalıklarda Probiyotik Kullanımının Önemli Noktaları. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*, 3, 202-203.
92. Özdemir, Ö. (2010) Various Effects of Different Probiotic Strains in Allergic Disorders: an Update from Laboratory and Clinical Data. *Clinical Experimental Immunology* 160, 295-304.
93. Özdemir, Ö. (2012) The Role of Probiotics in Atopic Dermatitis Prevention and Therapy. Esparza-Gordillo J, Dekio I, Eds. *Atopic Dermatitis - Disease Etiology and Clinical Management*. InTech, Open Access Company, Rijeka, Croatia, s. 353-386.
94. Özdemir, Ö. (2013) Mechanisms of Preventative and Therapeutic Role of Probiotics in Different Allergic and Autoimmune Disorders. *Open Journal of Immunology* 3: 1-16.
95. Ozdemir, O. (2014) Zinc and Allergy Relation. *MOJ Immunol* 1(1): 00007.
96. Panduru M, Panduru NM, Sălăvăstru CM, Tiplica GS. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Apr 4. doi: 10.1111/jdv.12496. [Epub ahead of print]
97. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, Adams H, van Ree R, Stobberingh EE. (2007) Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA BirthCohort Study. *Gut*. 56(5):661-667.
98. Peng GC, Hsu CH. (2005) The efficacy and safety of heat-killed *Lactobacillus paracasei* for treatment of perennial allergic rhinitis induced by house-dust mite. *Pediatric Allergy Immunol* 16:433-438.
99. Pool-Zobel BL. (2005) Inulin-type fructans and reduction in colon cancer risk: review of experimental and human data. *Br J Nutr*. 93 Suppl 1:S73-90.
100. Prescott, S.L., Macaubas, C., Holt BJ, Smallacombe TB, Loh R, Sly PD, et al. (1998) Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile. *J Immunol*; 160 (10): 4730-4737.
101. Prescott SL, Wiltschut J, Taylor A, Westcott L, Jung W, Currie H, Dunstan JA. (2008) Early markers of allergic disease in a primary prevention study using probiotics: 2.5-year follow-up phase. *Allergy* 63:1481-1490.
102. Renz-Polster H, David MR, Buist AS, Vollmer WM, O'Connor EA, Frazier EA, et al. (2005) Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy* 35 (11): 1466-1472.
103. Repa A, Grangette C, Daniel C et al. (2003) Mucosal co-application of lactic acid bacteria and allergen induces counter-regulatory immune responses in a murine model of birch pollen allergy. *Vaccine* 22:87-95.
104. Report of the Scientific Committee on Food on the Revision of Essential Requirements of Infant Formulae and on Formulae. Brussels, Belgium: European Commission; 2003.
105. Roessler A, Friedrich U, Vogelsang H, Bauer A, Kaatz M, Hipler UC, et al. (2008) The immune system in healthy adults and patients with atopic dermatitis seems to be affected differently by a probiotic intervention. *Clin Exp Allergy*. 38(1): 93-102.
106. Rosenfeldt V, et al. (2003) Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 111:389-395.

107. Ruemmele FM, Bier D, Marteau P, Rechkemmer G, Bourdet-Sicard R, Walker WA, et al. (2009) Clinical evidence for immunomodulatory effects of probiotic bacteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 48 (2): 126-141.
108. Salarkia N, Ghadamli L, Zaeri F, Sabaghian Rad L. (2013) Effects of probiotic yogurt on performance, respiratory and digestive systems of young adult female endurance swimmers: a randomized controlled trial. *Med J Islam Repub Iran* 27(3):141-146.
109. Salminen S, von Wright A, Morelli L, Marteau P, Brassart D, de Vos WM, et al. (1998) Demonstration of safety of probiotics -- a review. *Int J Food Microbiol.* 44(1-2):93-106.
110. Savilahti E, Kuitunen M, Vaarala O. (2008) Pre and probiotics in the prevention and treatment of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 8(3):243-248.
111. Schouten B, van Esch BC, Hofman GA, Boon L, Knippels LM, Willemsen LE, Garssen J. (2010) Oligosaccharide-induced whey-specific CD25(+) regulatory T-cells are involved in the suppression of cow milk allergy in mice. *J Nutr.* 140(4):835-841.
112. Shafiei A, et al. (2011) Synbiotics could not reduce the scoring of childhood atopic dermatitis (SCORAD): a randomized double blind placebo-controlled trial. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 10(1):21-28.
113. Shibata R, Kimura M, Takahashi H, Mikami K, Aiba Y, Takeda H, Koga Y. (2009) Clinical effects of kestose, a prebiotic oligosaccharide, on the treatment of atopic dermatitis in infants. *Clin Exp Allergy.* 39(9):1397-1403.
114. Shida K, Takahashi R, Iwadata E et al. (2002) *Lactobacillus casei* strain Shirota suppresses serum immunoglobulin E and immunoglobulin G1 responses and systemic anaphylaxis in a food allergy model. *Clin Exp Allergy* 32:563-570.
115. Smits HH, Engering A, van der Kleij D, de Jong EC, Schipper K, van Capel TM, et al. (2005) Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol* 115 (6): 1260-1267.
116. Soh SE, Aw M, Gerez I et al. (2009) Probiotic supplementation in the first 6 months of life in at risk Asian infants--effects on eczema and atopic sensitization at the age of 1 year. *Clin Exp Allergy* 39:571-578.
117. Sonoyama K, Watanabe H, Watanabe J, et al. (2005) Allergic airway eosinophilia is suppressed in ovalbumin-sensitized Brown Norway rats fed raffinose and alpha-linked galactooligosaccharide. *J Nutr* 135, 538-543.
118. Stockert K, Schneider B, Porenta G, Rath R, Nissel H, Eichler I. (2007) Laser acupuncture and probiotics in school age children with asthma: a randomized, placebo-controlled pilot study of therapy guided by principles of Traditional Chinese Medicine. *Pediatr Allergy Immunol* 18:160-166.
119. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. (1997) The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 159 (4): 1739-1745.
120. Szajewska H. (2013) Understanding the role of probiotics and prebiotics in preventing allergic disease: evidence and methodological issues. *Immunotherapy.* 5(8): 869-878.
121. Tamura M, Shikina T, Morihana T et al. (2007) Effects of probiotics on allergic rhinitis induced by Japanese cedar pollen: randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol* 143:75-82.
122. Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. (2007) Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 119:184-191.
123. Taylor AL, Hale J, Hales BJ, Dunstan JA, Thomas WR, Prescott SL. (2007) FOXP3 mRNA expression at 6 months of age is higher in infants who develop atopic dermatitis, but is not affected by giving probiotics from birth. *Pediatr Allergy Immunol* 18(1): 10-19.
124. Vael C, Desager K. (2009) The importance of the development of the intestinal microbiota in infancy. *Curr Opin Pediatr.* 21(6):794-800.
125. van Uden NO, Knol EF, et al. (2005) Identification of strong interleukin-10 inducing lactic acid bacteria which downregulate T helper type 2 cytokines. *Clin Exp Allergy* 35 (11): 1481-1489.
126. van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, Sillevius Smitt JH, Knol J, Ben Amor K, Goossens DA, Sprickelman AB; Synbad Study Group. (2010a) Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 40(5):795-804.
127. van der Aa LB, et al. (2010b) Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: review of the theoretical background and clinical evidence. *Pediatr Allergy Immunol.* 21(2 Pt 2):e355-367.
128. van de Pol MA, Lutter R, Smids BS, Weersink EJ, van der Zee JS. (2011) Synbiotics reduce allergen-induced T-helper 2 response and improve peak expiratory flow in allergic asthmatics. *Allergy.* 66(1):39-47.
129. Venugopalan V, Shriner KA, Wong-Beringer A. (2010) Regulatory oversight and safety of probiotic use. *Emerg Infect Dis.* 16(11):1661-1665.
130. Viljanen M, Kuitunen M, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Savilahti E. (2005a) Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis syndrome infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 16(1):65-71.

131. Viljanen M, Pohjavuori E, Haahtela T, Korpela R, Kuitunen M, Sarnesto A, Vaarala O, Savilahti E. (2005b) Induction of inflammation as a possible mechanism of probiotic effect in atopic eczema-dermatitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 115(6):1254-1259.
132. Viljanen M, et al. (2005c) Probiotics in treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 60: 494-500.
133. Vliagoftis H, Kouranos VD, Betsi GI, Falagas ME. (2008) Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 101:570-579.
134. Vos AP, van Esch BC, Stahl B, M'Rabet L, Folkerts G, Nijkamp FP, Garssen J. (2007) Dietary supplementation with specific oligosaccharide mixtures decreases parameters of allergic asthma in mice. *Int Immunopharmacol.* 7(12):1582-1587.
135. Walker WA. (2013) Initial intestinal colonization in the human infant and immune homeostasis. *Ann Nutr Metab.*; 63 Suppl 2:8-15.
136. Wang MF, Lin HC, Wang YY, Hsu CH. (2004) Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria. *Clin Exp Ped Allergy Immunol.* 15:152- 158.
137. WAO Special Committee on Food Allergy and Nutrition. (2012) Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (CUPPA): A World Allergy Organization Position Paper. *World Allergy Organ J.* 5(11):148-167.
138. Weichert S, Schrotten H, Adam R. (2012) The role of prebiotics and probiotics in prevention and treatment of childhood infectious diseases. *Pediatr Infect Dis J.* 31(8):859-862.
139. West CE, Hammarström ML, Hernell O. (2009) Probiotics during weaning reduce the incidence of eczema. *Pediatr Allergy Immunol.* 20(5): 430-437.
140. West CE, Hammarström ML, Hernell O. (2013) Probiotics in primary prevention of allergic disease--follow-up at 8-9 years of age. *Allergy.* 68(8):1015-1020.
141. Wheeler JG, Shema SJ, Bogle ML et al. (1997) Immune and clinical impact of *Lactobacillus acidophilus* on asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 79:229-233.
142. Wickens K, Stanley TV, Mitchell EA, Barthow C, Fitzharris P, Purdie G, Siebers R, Black PN, Crane J. (2013) Early supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 reduces eczema prevalence to 6 years: does it also reduce atopic sensitization? *Clin Exp Allergy.* 43(9):1048-1057.
143. Williams HC, Grindlay DJ. (2010) What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2007 and 2008. Part 2. Disease prevention and treatment. *Clin Exp Dermatol.* 35(3): 223-227.
144. Wong JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. (2006) Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol.* 40(3):235-243.
145. Woo SI, Kim JY, Lee YJ, Kim NS, Hahn YS. (2010) Effect of *Lactobacillus sakei* supplementation in children with atopic eczema-dermatitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 104(4): 343-348.
146. Wu KG, et al. (2012) *Lactobacillus salivarius* plus fructo-oligosaccharide is superior to fructo-oligosaccharide alone for treating children with moderate to severe atopic dermatitis: a double-blind, randomized, clinical trial of efficacy and safety. *Br J Dermatol.* 166(1): 129-136.
147. Xiao JZ, Kondo S, Yanagisawa N et al. (2006a) Effect of probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 [corrected] in relieving clinical symptoms and modulating plasma cytokine levels of Japanese cedar pollinosis during the pollen season. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Investig Allergol Clin Immunol* 16:86-93.
148. Xiao JZ, Kondo S, Yanagisawa N et al. (2006b) Probiotics in the treatment of Japanese cedar pollinosis: a double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 36:1425-1435.
149. Yang C, Rupa P, Kanatani H, Nakamura A, Ibuki M, Mine Y. (2013a) Prophylaxis of intranasally induced pollen allergy in a BALB/C mouse model using a potential prebiotic β -1, 4 mannobiose. *Allergol Int.* 62(1):53-64.
150. Yang C, Rupa P, Kanatani H, Nakamura A, Ibuki M, Mine Y. (2013b) Therapeutic effects of β 1, 4 mannobiose in a Balb/c mouse model of intranasally-induced pollen allergy. *Allergol Int.* 62(1):65-76.
151. Yang HJ, Min TK, Lee HW, Pyun BY. (2014) Efficacy of Probiotic Therapy on Atopic Dermatitis in Children: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Allergy Asthma Immunol Res.* 6(3):208-15.
152. Yasuda A, Inoue KI, Sanbongi C, Yanagisawa R, Ichinose T, Yoshikawa T, Takano H. (2010) Dietary supplementation with fructooligosaccharides attenuates airway inflammation related to house dust mite allergen in mice. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 23(3):727-735.
153. Yeşilova Y, Çalka Ö, Akdeniz N, Berktaş M. (2012) Effect of probiotics on the treatment of children with atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* 24(2):189-93.

