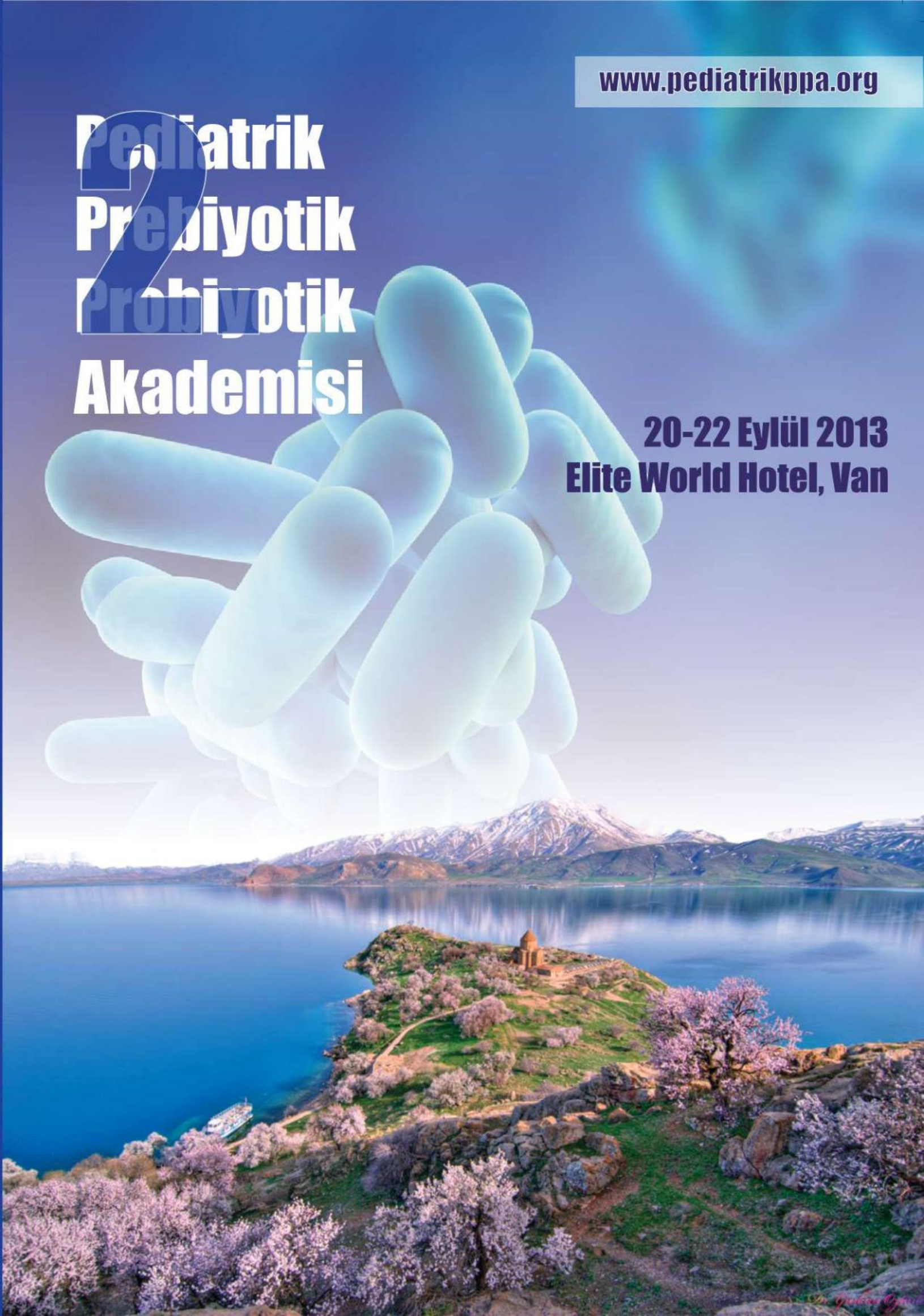


www.pediatrikppa.org

Pediatrik Prebiyotik Probiyotik Akademisi

20-22 Eylül 2013
Elite World Hotel, Van





ÜLKER



KATKILARINDAN DOLAYI TEŞEKKÜR EDERİZ.

Düzenleme Kurulu

**2. Pediatrik
Prebiyotik Probiyotik
Akademisi**

20-22 Eylül 2013, Van

www.pediatrikppa.org

İÇİNDEKİLER

Davet	5
Bilimsel Program	6-7
Sunumlar	
Prof. Dr. Metehan Özen	8-9
Prof. Dr. Fügen Çullu Çokuğraş	10-11
Prof. Dr. Raşit Vural Yağcı	12-24
Prof. Dr. Turgay Coşkun	25-42
Doç. Dr. Nurullah Okumuş	43-66
Doç. Dr. Sertaç Arslanoğlu	67-88
Doç. Dr. Ener Çağrı Dinleyici	89-99
Prof. Dr. Tufan Kutlu	100-111
Prof. Dr. Haluk Çokuğraş	112-137
Prof. Dr. Ateş Kara	138-147

3-4 Kasım 2012 tarihlerinde Mardin’de gerçekleştirdiğimiz 1. Pediatrik Prebiyotik Probiyotik Akademisi (PPPA-2012) büyük ilgi gördü. Bilimsel zenginliğin yanı sıra sosyal programıyla da hafızalara kazınan bu toplantıyı yoğun istek üzerine tekrarlıyoruz.

Bu kez Güneydoğu Anadolu’nun zengin kültüründen Doğu Anadolu’nun kadim uygarlığına misafir oluyoruz ve sonbaharın tadını çıkarmak üzere sizleri 20-22 Eylül 2013 tarihlerinde Doğu’nun incisi Van şehrine davet etmenin mutluluğunu yaşıyoruz.

İlkini kayıtlı 156 katılımcı ile tamamladığımız aktivitemizin ikincisi olan “Profilaksizde Pro/Prebiyotikler” temalı PPPA-2013 eğitim toplantısı yine zengin bir bilimsel program, değerli konuşmacılar, unutulmayacak bir mutfak ve son derece keyifli bir sosyal program ile bizleri bekliyor.

Katılımınız ve destekleriniz için teşekkür eder, hepimiz için bir kez daha başarılı ve faydalı bir toplantı olmasını temenni ederiz.

Prof. Dr. Metehan Özen Doç. Dr. Ener Çağrı Dinleyici Prof. Dr. Ateş Kara

Bilimsel Program

20 Eylül 2013, Cuma

18:00-19:30 Açılış Seremonisi

21 Eylül 2013, Cumartesi

08:30-09:00 Açılış - Prof. Dr. Metehan ÖZEN

Van Hakkında Genel Bilgi ve Tanıtım

09:00-09:45 II. OTURUM

**Başkanlar: Prof. Dr. Fügen ÇULLU ÇOKUĞRAŞ,
Prof. Dr. Ahmet Faik ÖNER**

09:00-09:45 Bağırsak Florasının Önemi

Prof. Dr. Raşit Vural YAĞCI

09:45-10:30 Bağımsızlık Sisteminin Desteklenmesi

Prof. Dr. Turgay COŞKUN

10:30-11:00 Kahve Arası

11:00-12:00 II. OTURUM

**Başkanlar: Prof. Dr. Turgay COŞKUN,
Doç. Dr. Oğuz TUNCER**

11:00-11:30 Yenidoğan Hastalıklarının Probiyotik ile Önlenmesi

Doç. Dr. Nurullah OKUMUŞ

11:30-12:00 Yenidoğan Hastalıklarının Prebiyotik ile Önlenmesi

Doç. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU

12:00-13:30 Öğle Yemeği

13:30-14:00 Van'da Kilim Dokuma Sanatı

21 Eylöl 2013, Cumartesi

14:00-1530 III. OTURUM

Başkanlar: Prof. Dr. Raşit Vural YAĞCI,

Prof. Dr. Ateş KARA

14:00-14:30 Antibiyotik İlişki İshallerin Önlenmesi

Doç. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ

14:30-15:00 Fonksiyonel Bağırsak Hastalıklarının Önlenmesi

Prof. Dr. Tufan KUTLU

15:00-15:30 Allerjik Yürüyüş, Allerjik Hastalıkların Önlenmesi

Prof. Dr. Haluk ÇOKUĞRAŞ

15:30-16:00 Kahve Arası

16:00-16:15 Akılcı Antibiyotik Kullanımı

Prof. Dr. Ateş KARA

16:15-16:45 Kapanış - **Doç. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ**

19.00-23.00 Akşam Yemeği (Tamara Otel - Ocak Başı)

22 Eylöl 2013, Pazar

10:00-12:00 Değerlendirme Toplantısı

12.00- Günöbirlik Tur (Van Kahvaltısı - Akdamar Adası)



Prof. Dr. Metehan ÖZEN

**Süleyman Demirel Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Pediatrik Enfeksiyon
Bilim Dalı**

1969 yılında Üsküdar - İstanbul'da doğdu. İlköğretimini İstanbul'da tamamladıktan sonra ortaokul eğitimine Konya Anadolu Lisesi'nde devam etti. 1984 yılında İstanbul Atatürk Fen Lisesi'nde okumaya hak kazandı. Marmara Üniversitesi İngilizce Tıp Fakültesini bitirdikten sonra 1996-2000 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi aldı ve tezini Türk Pediatri Kurumu Başkanı **Prof. Dr. Haluk Çokuğraş** danışmanlığında tamamladı.

Askerlik hizmetini Edirne'de yaptıktan sonra, 2002 - 2004 tarihleri arasında "Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları" uzmanlık eğitimi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda aldı ve tezini **Prof. Dr. Güler Kanra** gözetiminde bitirdi.

2004 tarihinde İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı'nı kurdu. Aralık 2006 tarihinde "Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Doçenti" olmaya hak kazandı. Kuş Gribi ve Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi konularında 2006 Ocak ayından itibaren Sağlık Bakanlığı Bilimsel Kurulu'nda ve Doğa Derneği'nde danışman olarak çalıştı. Başarılı ve özverili çalışmalarından dolayı Sağlık Bakanı **Prof. Dr. Recep Akdağ** tarafından ödüllendirildi.

Çeşitli Sivil Toplum Örgütleri'nin üyesi olarak Türkiye'de pek çok doğa koruma projesinde görev aldı. İngilizce ve Türkçe olarak doğa koruma ve kuş gözlemi hakkında pek çok yayını bulunmaktadır. Anadolu doğasının güvencesi olan "Doğa Derneği" tarafından 2007 yılında basılan ve çok sayıda ödül alan Türkiye'nin Önemli Doğa Alanları kitabına hem "Bilimsel Danışman" hem de "Yazar" olarak katkıda bulundu. 2010 yılında Türkiye'nin ilk uluslararası ornitoloji kitabı "**Birds of Turkey; Status, Taxonomy and Distribution**" yayımladı.

Doğanın saflığına ve doğa korumaya olan merakı yüzünden doğadaki mikro-organizmaların insan sağlığına olan olumlu etkilerine dikkat çekmek amacıyla, son yıllarda probiyotik- prebiyotik konusuna yoğunlaştı. "**Probiyotik-Prebiyotik Günlükleri**" isimli Türkiye'nin ilk ve tek probiyotik bilimsel dergisinin 3 yıldır editörlüğünü yapmaktadır. Türkiye'nin ilk pediatrik temalı probiyotik kitabının "**Sağlıklı Kalmak İçin Probiyotikler ve Prebiyotikler: Anlatılmayan Hikaye**" yayımlanmasını sağladı.

Başkanlığını yaptığı ve konusunda dünyanın ilk kongresi olan "**International Symposium of Probiotics Prebiotics in Pediatrics (IS3P-2012)**" isimli toplantıyı 2012 yılında İstanbul'da düzenledi. Türkiye'nin ilk "**Pediatrik Probiyotik Prebiyotik Akademisi**" toplantısını ise Kasım 2012'de Mardin'de düzenledi.

Yurt dışında 25 ve yurt içinde ise 50'in üzerinde bilimsel yayını bulunmaktadır. Ulusal ve uluslararası toplantılarda pediatri, enfeksiyon, probiyotik ve ornitoloji konularında çok sayıda konuşma yapmıştır. Halen bazı pediatri, probiyotik ve enfeksiyon ile ilgili dergilerin Danışma Kurulu üyeliğini yürütmektedir.



Prof. Dr. Fügen Çullu Çokuğraş

**İstanbul Üniversitesi,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı**

Notre Dame De Sion Fransız Kız Lisesinden 1975 yılında mezun oldu.

1981 yılları arasında :İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinden mezun oldu.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasını Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yaptı.

1987 yılında 9 ay Paris Bicetre Üniversitesi Pediatrik Hepatoloji Bölümünde Prof D. Alagille'in yanında çalıştı.

1990-1992 yıllarında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalında Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalında üst ihtisasını yaptı.

Ekim 1992- Kasım 1993 tarihleri arasında Fransa Lille Üniversitesi C Huriez Hastanesi Pediatrik Gastroenteroloji Servisinde çalıştı

1999 Profösör oldu.

2001-2004 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanlığı yaptı.

1999-2002 tarihlerinde Viral Hepatit Derneğinde, 2005-2006 yıllarında da Pediatrik Gastroenteroloji Derneğinde yönetim kurulu üyesi olarak görev yaptı.

1999 yılından beri Türk Pediatri Kurumu yönetim kurulunda üyelik ve genel sekreterlik yaptı.

Haziran 2005-2007 tarihinde Türkiye Danone Enstitüsü başkanlığı yaptı. Aynı tarihlerde Uluslararası Danone Advisory Board'da görev yaptı.

2011 yılından beri Türk Pediatri Kurumuna başkanlığı görevini sürdürmektedir.

2008 den beri Avrupa Pediatri Birliği (UNEPSA) yönetim kurulu üyesidir

2005 yılından beri Avrupa Pediatri Akademisi kurul üyesidir

Ağustos 2013 tarihinden itibaren IPA Standing komite üyesidir.

Fransızca, İngilizce bilir.



Prof. Dr. Raşit Vural Yağcı

**Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Gastroenteroloji,
Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı**

1951 de doğumluyum. 1969 Bornova Anadolu Lisesi (İzmir Maarif Koleji), 1975 Ege ÜTF mezunuyum. 1980 de Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları , 1989 da Çocuk Gastroenteroloji uzmanı oldum. Ülkemizin ilk Pediatric Gastroenteroloji uzmanıyım. 1990da Yard.Doç, 1991 de doçent ve 1998 de Profesör oldum. Halen Ege ÜTF Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı öğretim üyesiyim. 1991 den bu güne 15 meslektaşımı Çocuk Gastroenteroloji uzmanı olarak yetiştirdim ve ülkemizin değişik üniversitelerinde bu Bilim dalını kurmalarına destek oldum. Uluslararası hakemli dergilerde 65 makalem yayınlandı.

Evliyim. İki kızım, bir torunum var. İngilizce bilirim.

Sağlıklı Yaşam için
Prebiyotik, Probiyotik ve Floranın
Önemi

Dr. RAŞİT VURAL YAĞCI
EGE TIP

1

- Tabiatındaki her şeyin bir nedeni vardır. (Aristoteles- MÖ 385-322)
- Tabiat sağlıklı yaşamak adına tüm programlarını bize sunmuş ve doğruları göstermiştir. Yeter ki biz bunları anlayabilelim. Görebilelim.

2

- Normal doğum ile anne florası ağırlıklı olarak bebeğe transfer ediliyor. Ancak annenin florası ile bebek de oluşmasını beklediğimiz flora içeriği farklı. Bifidobakter ?
- Anne sütü. Fonksiyonel ürünler çok fazla.
 - Galacto-oligosakkarit 12-15 g/L (PREBİYOTİK)
 - Probiyotik
 - Nükleotid
 - LCP

3

Fermentasyon sonrası:

1. Düşük pH
2. Artmış motilite, gaz
3. Kısa zincirli yağ asitlerinin oluşumu
 - Asetat, propiyonik asit, bütirat

*Kolonositlere enerji kaynağı

*Seçilmiş flora bakterilerine(bifidobakter laktobasillus) enerji-besin kaynağı

*İmmün sistemi eğitecek gerekli floranın oluşması

4

İnek Sütü ?

*Hiçbir katkısı yok !

Oligosaccharides in human milk (HM) and cow's milk (CM)

	HM ^a (g/l)	CM ^b (g/l)
Lactose	55-70	40-50
Oligosaccharides		
Lacto-N-tetraose	0.5-1.5	traces
Lacto-N-fucopentose I	1.2-1.7	—
Lacto-N-fucopentose II	0.3-1.0	—
Lacto-N-fucopentose III	0.01-0.2	—
Lacto-N-difucohexaose I	0.1-0.2	—
NeuAc(α2-6)lactose	0.3-0.5	0.03-0.06
NeuAc(α2-3)lactose	0.1-0.3	
NeuAc-lacto-N-tetraose a	0.03-0.2	traces
NeuAc-lacto-N-tetraose c	0.1-0.6	traces
NeuAc ₂ -lacto-N-tetraose	0.2-0.6	traces
Oligosaccharides (total)	5.0-8.0	traces

^a Data from Morilleuil and Mullet (12) and Kunz and Rudloff (5).

^b Data from Kobuta A. *Methods Enzymol* 1972;28:262; and Parkkinen J, Finne J. *Meth Enzymol* 1987;138:289-300.

Doğum

- Normal doğum
- Anne sütü ile beslenme

Destekler

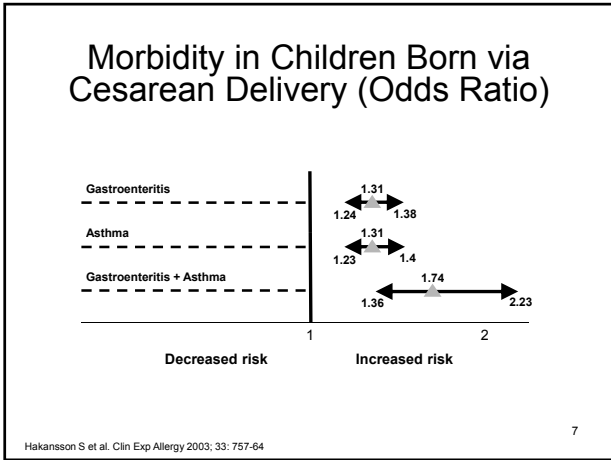
- Sezeryan doğum
- Formül ile beslenme
- Antibiyotik kullanımı
- Çevre (hastane & sterilite)

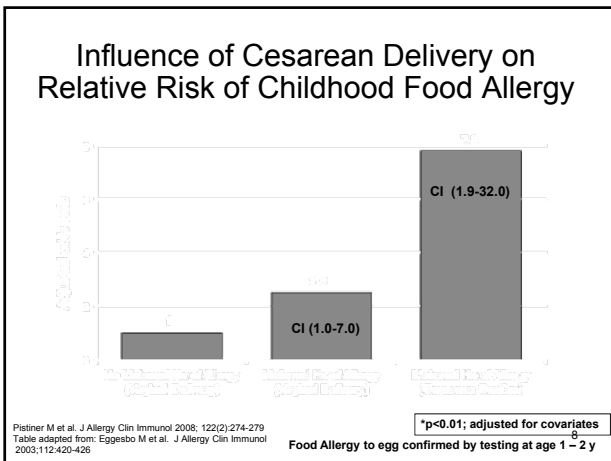
Engeller

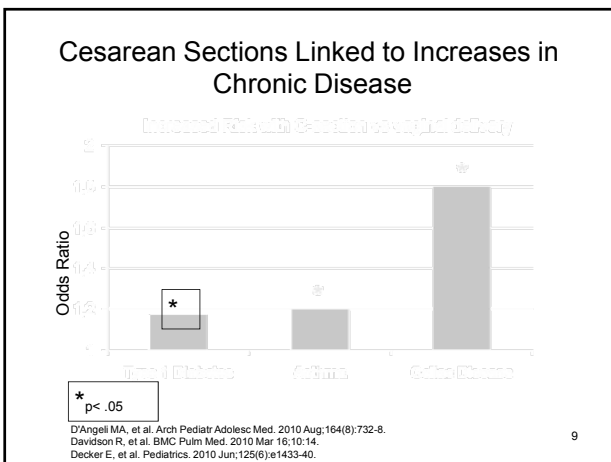
"Sağlıklı" intestinal floranın oluşturulması
Floraya bifidobakterilerin egemen olması

Uygun barsak bariyer işlevinin ve uygun bağışık yanıtın gelişimi ile sağlıklı yaşam programının çalışmaya başlaması

6







1223 anne ve allerji riskli bebeđi
1 ay pre 6 ay post natal
prob.+preb. / placebo

1018 bebek 5 yıl izlenmiş.

• IgE (+) Allerjik Hast • % 52.6 / % 54.9

- Ekzema • % 39.3 / % 43.3
- AD • % 24.1 / % 25.1
- AR • % 20.7 / % 19
- Astım • % 13.1 / % 14.1
- SEZERYEN BEBEK

• IgE (+) Allerjik Hast. • **% 24.3 / % 40.5**

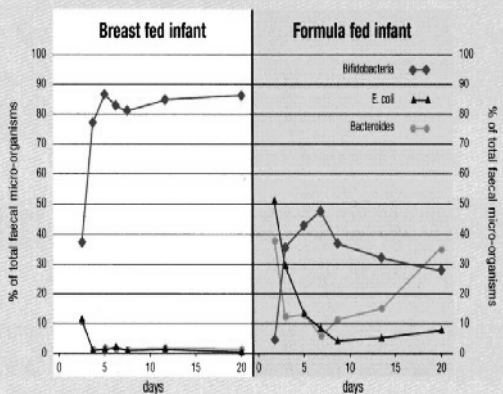
10

Anne Sütü

- Nütrisyonel
- Fonksiyonel
- Psiko-sosyal
- İmmünolojik

11

Difference in intestinal flora composition according to feeding regimen?



12

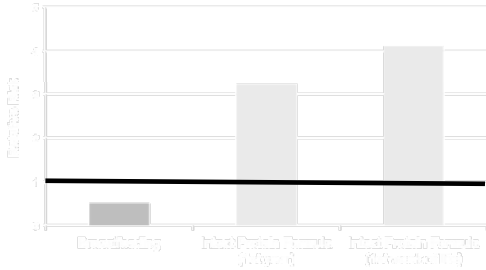
Anne sütü ile bifidobakter artışı

- 7. gün %32
- 1. ay %75
- 3. ay %85
- 6. ay %90

13

Risk Factors and Development of Allergy

The type of early feeding affects allergy risk



Marini et al Acta Paediatrica 1996, 414:1-22

14

Dünya' nın sorunu

- Anne sütü ile beslenme bir “ insan hakkı”
- Anne sütü ile beslenememe global bir sorun, dünya sorunu

WHO ve UNICEF- 2002

- **Gana 'da ilk 1 saat AS alımı = % 22 daha az neonatal ölüm**

–Sonuç:

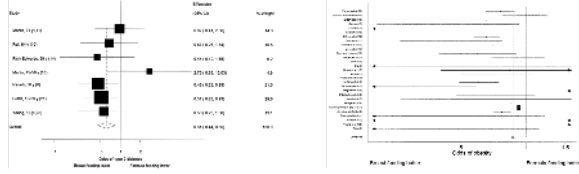
- İlk 1 yaşta optimal AS ile beslenme 6 kat daha fazla yaşam şansı
- İlk 2 yaşta optimal AS ile beslenme < 5 yaş 1.4 milyon ölüm engellenebilir

Lancet 2008

ANNE SÜTÜ İÇERİĞİ (HORMONLAR-OBEZİTE)

•AS ile tanışmak bile obesiteyi % 24 azaltıyor.

Pediatrics; 2012



Meta-analiz: 7 çalışma, 77.000 olgu

- Çocukluk ve erişkinlikte
 - Tip II DM (p=0.003)
 - AKŞ (p=0.005)
 - İnsülin (p= 0.054) düzeylerini azaltıyor

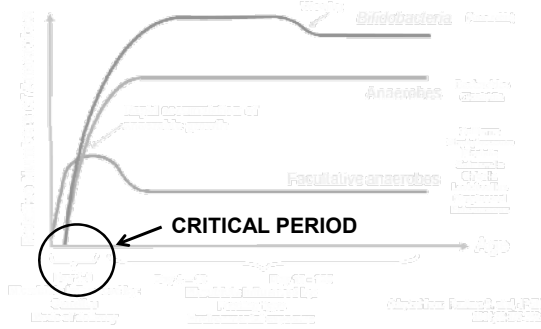
Owen CG et al. *Am J Clin Nutr* 2006

Meta-analiz: 28 çalışma, 299.000 olgu:

- Çocukluk obesitesini azaltmada bağımsız faktör (OR:0.87, 95%CI: 0.85-0.89)

Owen CG et al. *Pediatr* 2005

Development of Intestinal Microbiota



17

Doğum

• Normal doğum
• Anne sütü ile beslenme

Destekler

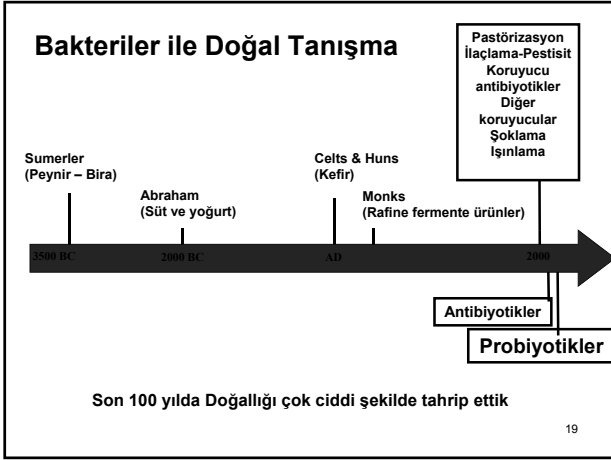
• Sezeryan doğum
• Formula ile beslenme
• Antibiyotik kullanımı
• Çevre (hastane & sterilite)

Engeller

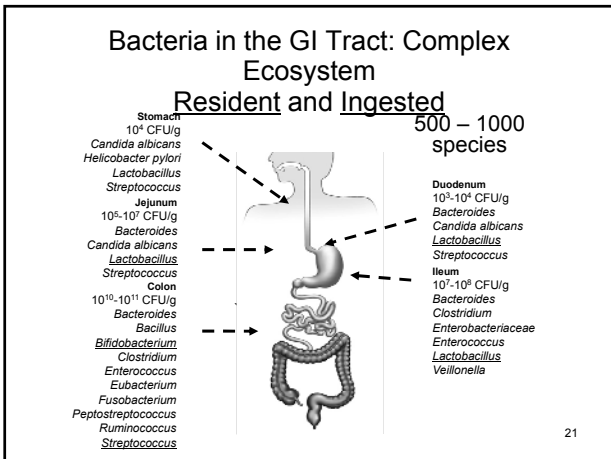
**"Sağlıklı" intestinal floranın oluşturulması
Floraya bifidobakterilerin egemen olması**

Uygun barsak bariyer işlevinin ve uygun bağışık yanıtın gelişimi ile sağlıklı yaşam programının çalışmaya başlaması

18



- ### Prebiyotikler
- Galacto - oligosaccharides
 - Anne sütü ve fermente süt ürünleri
 - Fructo - oligosaccharides
 - Enginar, MUZ, Kuşkonmaz, Soğan, Pırasa, Kereviz
 - İnulin
 - Lactulose
 - Soya - oligosaccharides
 - İsomaltose - oligosaccharides
 - Nişasta
- 20



SONRA, SONUÇ ?

• DİSBIYOZİS =

Barsak mikrobiotasının bozulması =
Otoimmün sist. dengesinin bozulması =
Otoimmün hastalıklar veya
Obezite –Kardiyovasküler Hastalıklar
Kanser – Akıl Sağlığı ile ilgili sorunlar

22

• İMMUNOMODÜLATUVAR

- Dengelenmiş doğal immün yanıt

- Doğal immünitelyi güçlendirme

- Asid formasyonu
- Antitoksin özelliği
- Sekretuar IgA sentezini artırma
- Fagositozu artırma
- Pro inflamatuvar sitokinleri baskılama

– Atopi ve allerji profilaksisi

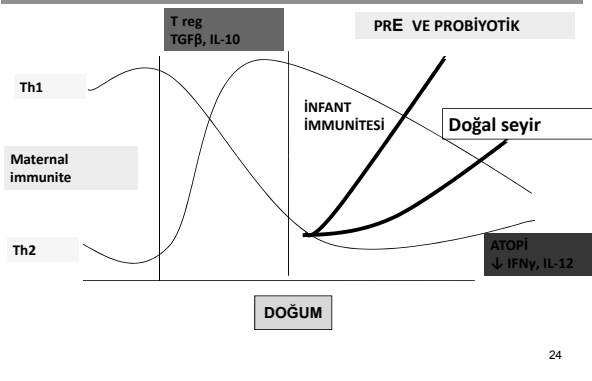
– Başta GİS olmak üzere inflamatuvar hastalıkların kontrolü

• METABOLİK

• MİKROBİYATANIN NORMALİZASYONU

23

Gebelikte ve sonrasında Th1, Th2, Treg hücreler



24

• İMMUNOMODÜLATUVAR

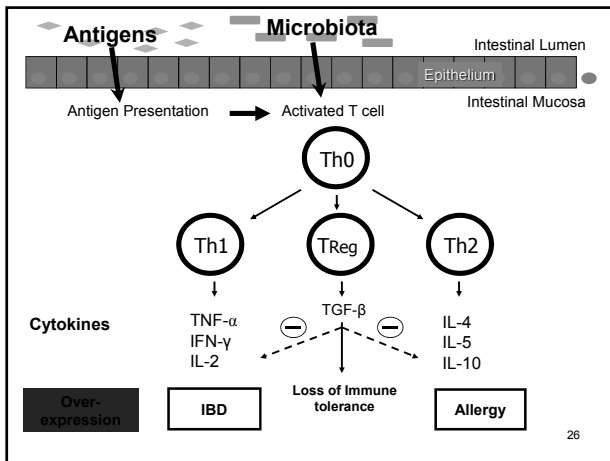
- Doğal immüneyi güçlendirme

- Asid formasyonu, musin salgısı
- Antitoksin özelliği
- Sekretuar IgA sentezini artırma
- Fagositozu artırma
- Pro inflamatuvar sitokinleri baskılama
- Permeabiliteyi ↓



- Başta GİS olmak üzere inflamatuvar hastalıkların kontrolü (oto-immün)

25



• İMMUNOMODULATUVAR

• METABOLİK

- Mutojenik ve toksik materyelin temizlenmesi
- Sentez (folik asit, KZYA, K vit)
- Safra tuzları dekonj. Ve sekresyonu
- Laktoz hidrolizi-tolerans geliştirme
- Kolesterol sentezini kontrol

• MİKROBİYATANIN KONTROLU

27

- İMMÜNOMODULATUVAR
- METABOLİK
- MİKROBİYATANIN KONTROLU
 - Eksojen ve endojen patojenleri engelleme
 - Kompetisyon ile reseptör blokajı, nütrisyonel komp.
 - Mikrobiyanın dengelenmesi ile İBH ve NEC gibi inflamatuvar patolojilerin kontrolü
 - İntestinal motilitenin dengelenmesi - İBS

28

effects of microbiota on host organism.

	GAC (germ-free animal)	MHC (non-germ-free animal environment controlled)
Intestinal epithelium	Thin	Thickened
Kinetics of enterocytes	Slow	Fast
Bile acid metabolism	Significant decarboxylation	Not decarboxylation
Cholesterol metabolism	No coprostanol	Coprostanol presence
SCFA production	Reduced production	Significant production
Immunological activity	Reduced	Present

29

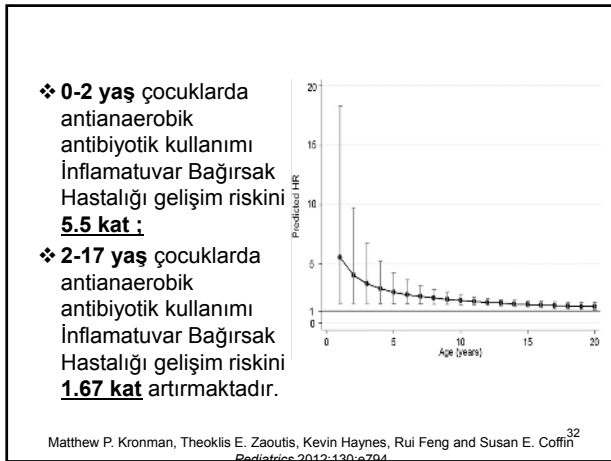
Amacımız, Hedefimiz

Öncelikle sadece ANNE SÜTÜ olmalı

Yokluğunda ise nütrisyonel, sindirimsel immünolojik sorunları minimize etmek olmalıdır.

30





Kimler hayata sağlıklı bir başlangıç yapamıyor ?

- Sezeryen + inek – keçi sütü
- Sezeryen + standart formula
 - İnfeksiyonlar
 - NEC
 - Oto immün hastalıklar
 - Allerjik Hastalıklar
 - Çölyak
 - Diabet
 - İBH

33

Başka kimler risk altında

- Tamamlayıcı beslenme döneminden başlayarak doğal beslenme alışkanlıklarına sahip olmayanlar veya bu disiplini bozanlar
- Özellikle 0 – 2 yaş içinde birden fazla geniş spektrumlu antibiyotik kullananlar
- Çevre sağlığı bozuk olanlar
- Genetik hikayesi yüklü olanlar
- Kronik hastalar
- Stres-Anksiyete-Depresyon

34

“Modern” Yaşam Biçimi Bakterilere Maruziyeti Azalttı



Raulava S., et al. JPGN 2004;38:378-388
Rook GA. Immunol Today 1998;19:113-116

35

ÖZET

- Sağlıklı bir flora ile hayata başlamak son derece önemlidir. Bunun için sezeryenden olabildiğince kaçının ve hayatın ilk saati içinde anne sütüne başlayın.
- Tamamlayıcı beslenme döneminde tüketilecek besinlerdeki kimyasal kirliliğe, antibiyotikli gıdalara dikkat edin.
- Özellikle 0-2 yaş içinde olmak üzere tüm yaşam boyunca gereksiz yere antibiyotik kullanmayın.
- Yaşamınız boyunca doğal ve/veya gereğinde beslenme destek ürünleri(sinbiyotik) ile floranızı destekleyin onu sağlıklı ve dinamik tutun.

36



Prof. Dr. Turgay Coşkun

**Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı**

Amasya Lisesi'nden mezun oldu. 1977 yılında Hacettepe Tıp Fakültesini bitirdi. 1981 yılında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı oldu. Bir yıl süreyle (1984-1985) Tayland'da Mahidol Üniversitesi, Beslenme Enstitüsünde "Birleşmiş Milletler Üniversitesi Fellow'u" olarak toplum beslenmesi üzerine çalışmalar yaptı. 1987 yılında Doçent, 1995 yılında Profesör ünvanlarını aldı. BH4 metabolizması bozuklukları üzerine 3 ay süreyle (1988) Kinderspital Zurich, Medizinische-Chemische Abteilung of Zurich University, İsviçre ve fenilketonüri üzerine bir ay süreyle (1992) Heinrich-Heine Universität Medizinische Einrichtungen Centrum für Kinderheilkunde, Almanya'da çalışmalarda bulundu. Başlıca ilgi alanları; beslenmeye ilişkin sorunların önlenme ve tedavisi, omega-3 yağ asitleri, probiyotik ve prebiyotikler, fenilketonüri, amino asit metabolizması bozuklukları, organik asidüriler ve üre döngüsü bozukluklarıdır.

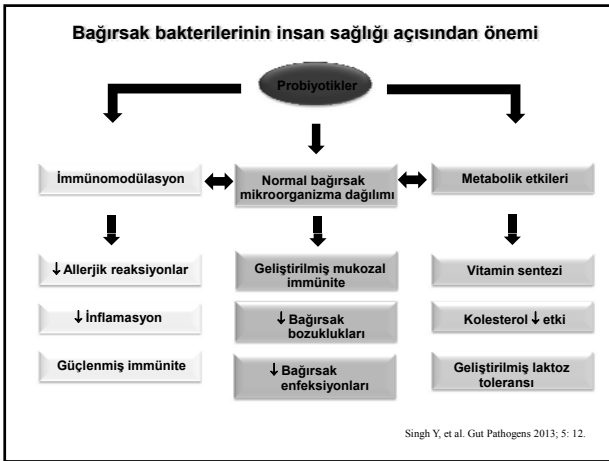
BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİN DESTEKLENMESİ

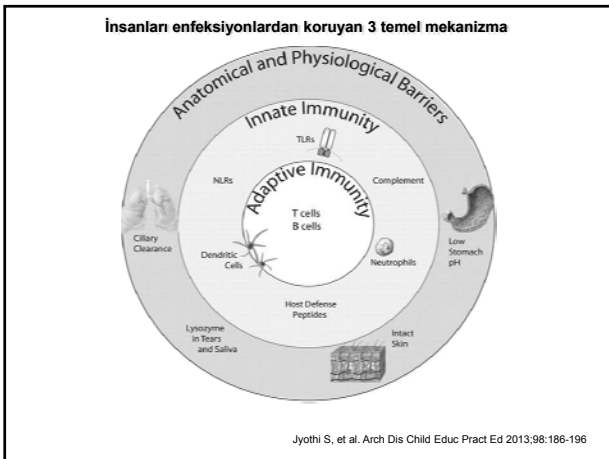


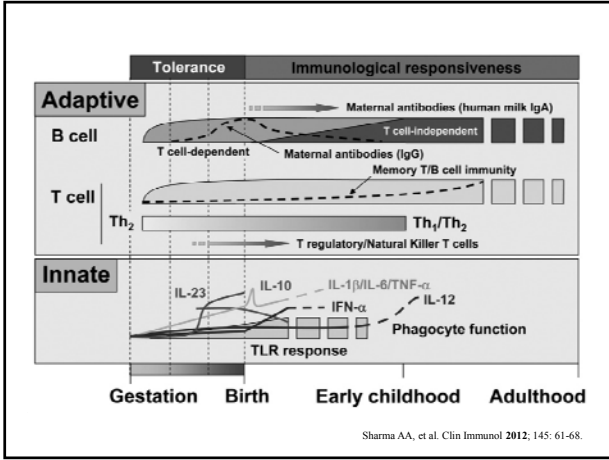
Prof. Dr. Turgay COŞKUN

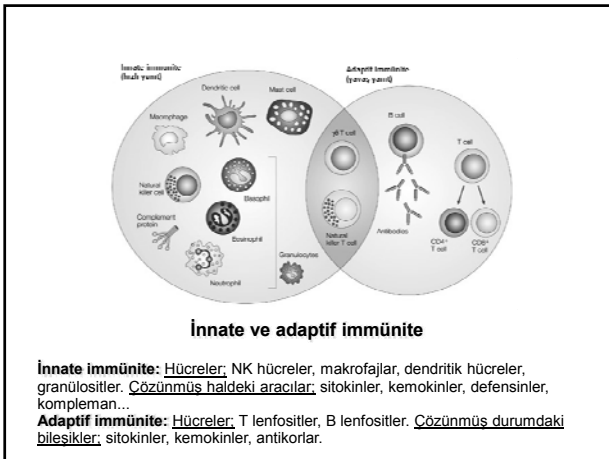
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Metabolizma – Beslenme Bilim Dalı

2. Pediatrik Prebiyotik Probiyotik Akademisi, 20 – 22 Eylül 2013, Van







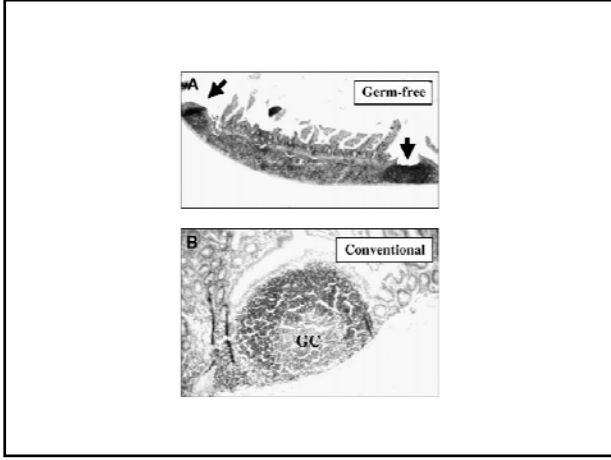


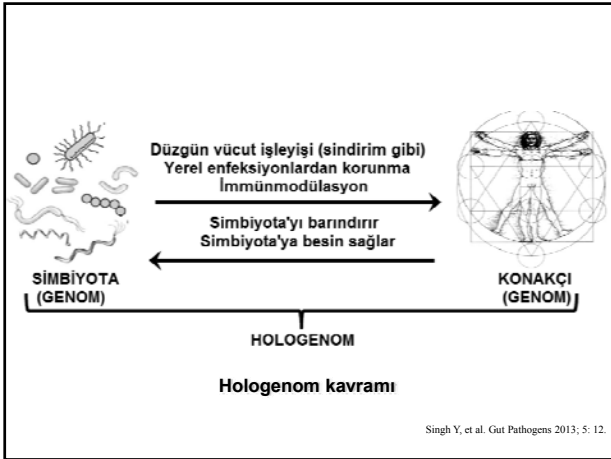
"Germ-free" ortamlarda yetiştirilen deney hayvanlarında bağırsak ilişkili lenfoid doku (GALT) gelişimi ve antikor yanıtı olmamaktadır.

Normal ortamda yetiştirilen hayvanlara göre "gnotobiyotik" deney hayvanlarının Peyer plaklarında lenfoid follikül sayısı, lamina propriyada hücre sayısı, mezenterik lenf nodlarının merkezinde plazma hücre sayısı azalmaktadır.

Purchiaroni F, et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013 Feb;17(3):323-333.

2. PEDIATRİK PREBİYOTİK PROBİYOTİK AKADEMİSİ





Bağırsaklardaki mikroorganizmalar hem "innate" hem de "adaptif" immün sistem ile etkileşim içerisinde.

Mukozal immün sistem ile bağırsak bakterilerinin karşılıklı etkileşimi; intestinal ekosistemin gelişimi, devamlılığını sağlar, inflamatuvar değişiklikleri önler.

İmmün sistem kaynaklı hastalıklarda intestinal ekolojinin tesisi için probiyotikler kullanılır.

Purchiaroni F, et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013 Feb;17(3):323-333.

bağırsak bakterilerinin denge halinde bulunmalarına

'eubiosis'

bağırsak flora dengesinin bozulmasına da

'dysbiosis'

denilmektedir.

Genetik yatkınlığı olan birey

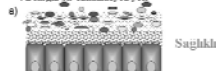


Bağırsak florası dağılımının immün sistem yanıtı ve hastalık gelişimi üzerindeki etkisi

Kosiewicz MM, et al. Front Microbiol. 2011 Sep 5;2:180.

Walker AW, Lawley TD. Pharmacological Research 2012

- . Çeşitli ve kalabalık mikroorganizma topluluğu
- . Firmicutes, Bacteroidetes ve Actinobacteria dominant
- . Yeterli SCFA üretimi
- . İntakt mukozal bariyer
- . Belirli bir caiffamasyon yok



Sağlıklı

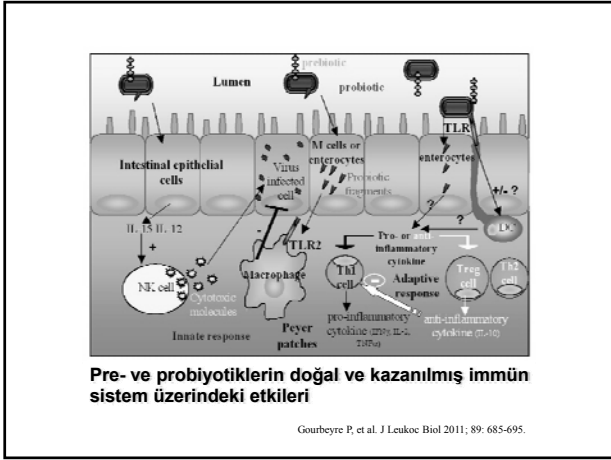
- Tedavi ile disbiyozisin dengelenmesi
- Antibiyotikler
- Probiyotikler
- Diyet Değişiklikleri
- Fecal transplantasyon

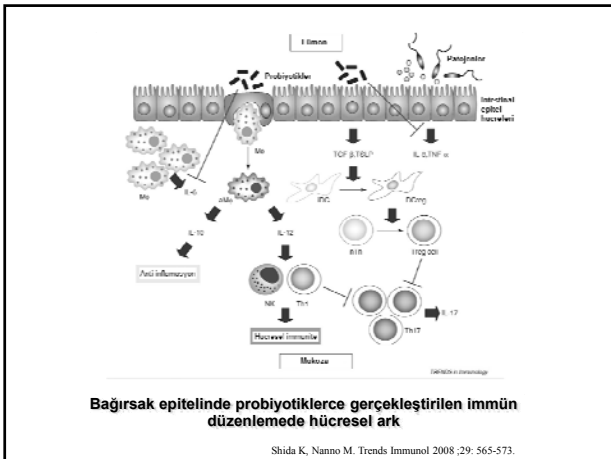


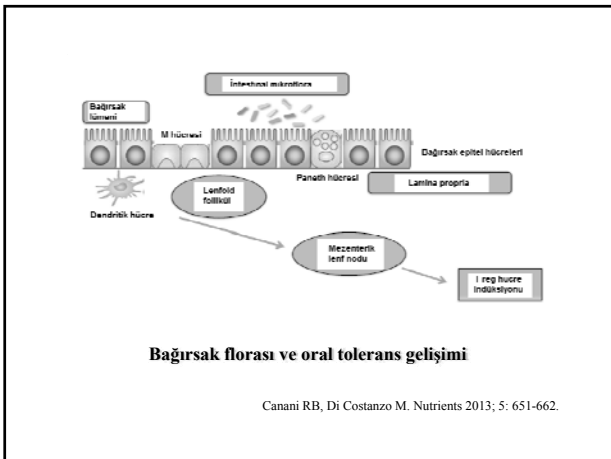
Disbiyozis

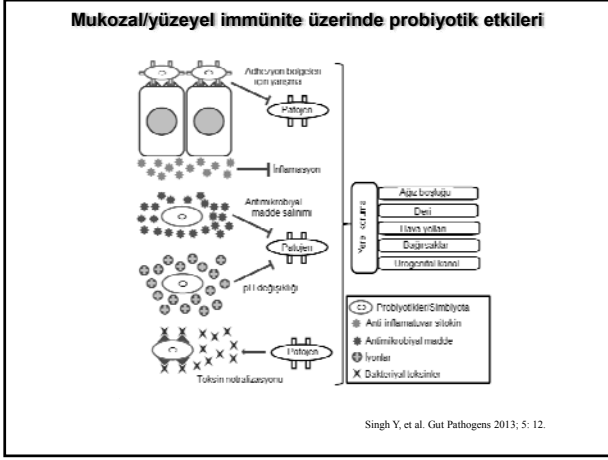
- . Mikroorganizma çeşitliliği azalması
- . Arifnes, Klebsiella, Bacteroides, Clostridium patojenler
- . Yetersiz SCFA üretimi
- . Mukozal bariyerde bozulma
- . Kınakapula salgılatıcılar yanıtı bozulması

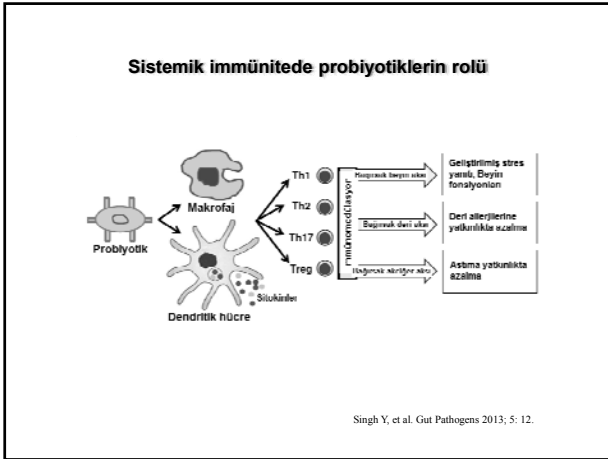
Sağlıklı bir intestinal sistem – disbiyozis ilişkisi

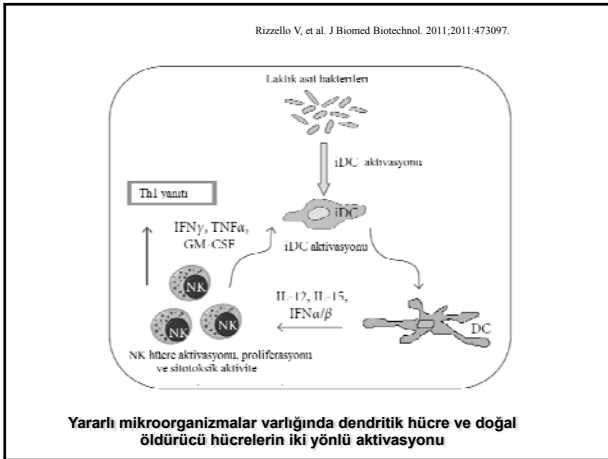


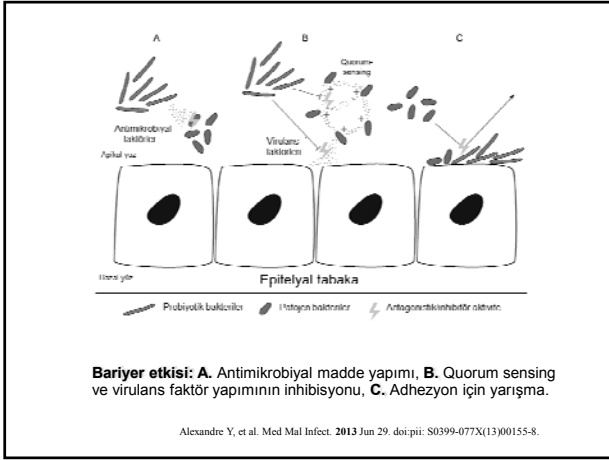


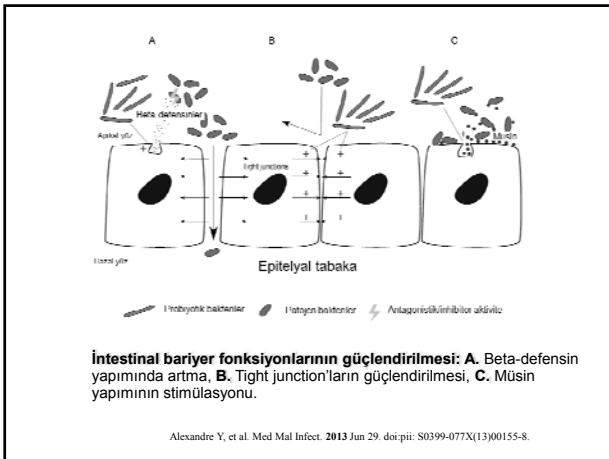










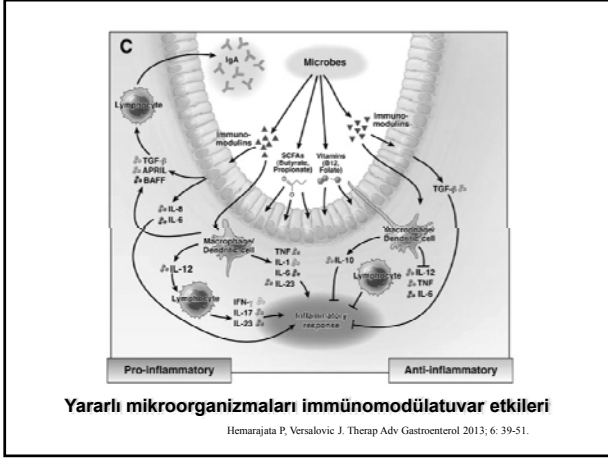


Mukozal immün sistemin "non-immün" bileşenleri:

- Müsin
- Peristaltizm
- Epitelyal bariyer
- "Tight junction" lar
- Mikroorganizmalar

Mikroorganizmalar; immün bileşenler olan hücreler ve antikorlar ile etkileşim halindedir.

Purchiaroni F, et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013 Feb;17(3):323-333.



Innate immünite; mikroorganizmalar (peptido glikanlar, lipopolisakaritler, flajellin gibi) ve diyetle bulunan antijenlerden zararlı olanlar ile olmayanları "pattern recognition receptors" (Toll-like reseptörler gibi, TLR) reseptörler aracılığı ile ayırt ettirir.

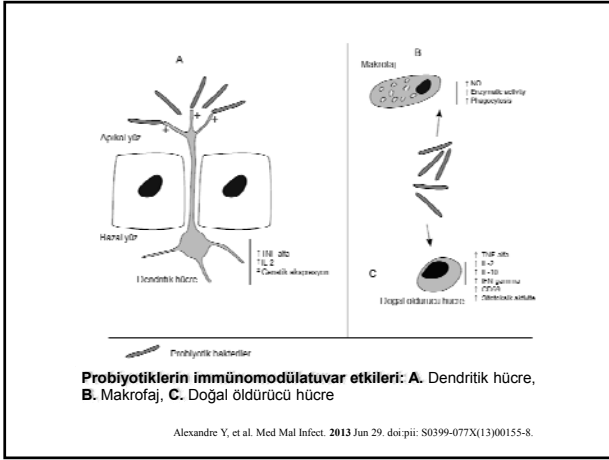
Purchiaroni F, et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013 Feb;17(3):323-333.

Toll-like reseptörler;

- Makrofajlar
- Nötrofiller
- Dendritik hücreler
- İntestinal epitelial hücreler ve
- Innate immünite ilişkili hücrelerde bulunur.

Antijenler TLR ile temas edince, nükleer kappa B sinyal yolağı çalışır, sitokinler salınmaya başlar ve T hücreleri aktive edilir.

Purchiaroni F, et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013 Feb;17(3):323-333.



Toll-like reseptörler

TLR1 -----> TLR11

TLR2 Bakteriyel lipoproteinler ve zimozan'ı tanır

TLR3 Çift sarmallı RNA'yı tanır

TLR4 Bakteriyel lipopolisakaritleri tanır

TLR5 Bakteriyel flajelin'i tanır

Kelly D, Mulder IE. Nutr Rev 2012;70 Suppl 1: S18-30.

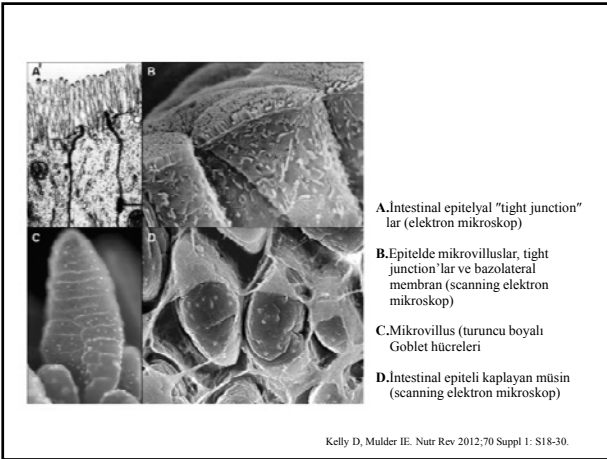
Probiyotiklerin immün modülasyon yapıcı mekanizmalardan biri de Goblet hücrelerinden müsin salgısının ayarlanmasıdır.

Purchiaroni F, et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013 Feb;17(3):323-333.

Müsin;

- patojen bakterileri bağlar,
- aşırı immün stimülasyonu önlemek adına yararlı mikroorganizmaları kontrol altında tutar,
- bakteri salgılarını konsantre bir şekilde bünyesinde bulundurur,
- bakteri ürünlerinin diffüzyonunu sağlayarak konakçı-yararlı mikroorganizma ve yararlı mikroorganizma-yararlı mikroorganizma etkileşimini kolaylaştırır.

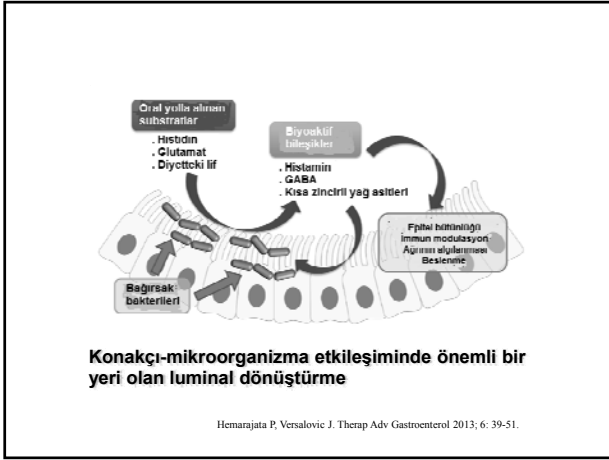
Purchiaroni F, et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013 Feb;17(3):323-333.



İntestinal mikroorganizmalar mukozada gen ekspresyonunu, bu yolla da gastrointestinal sistemin işleyişini etkileyebilir.

"Germ free" deney hayvanlarından elde olunan sonuçlar bunlar arasında immünite, besinlerin emilimi, enerji metabolizması ve mukozal bütünlük ile ilgili genlerin bulunduğunu ortaya koymaktadır.

Larsson E, et al. Gut 2012; 61: 1124-1131.



Probiyotik mikroorganizmalar da benzeri gen ekspresyon değişiklikleri ortaya koyabilir.

Lactobacillus acidophilus Lafti L10, *L. casei* CRL-431 ve *L. rhamnosus* GG alan sağlıklı gönüllülere probiyotik kullanımına başlamadan ve 6 aylık kullanım sonrası özefagogastroduedenoskopi yapıldığında immünite ve mukozal biyoloji ile ilgili olarak önemli transkripsiyonel değişiklikler olduğu gösterilmiştir.

Van Baaren P, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 108(Suppl. 1): 4562-4569.

Probiyotik mikroorganizmalar mukozal bariyeri;

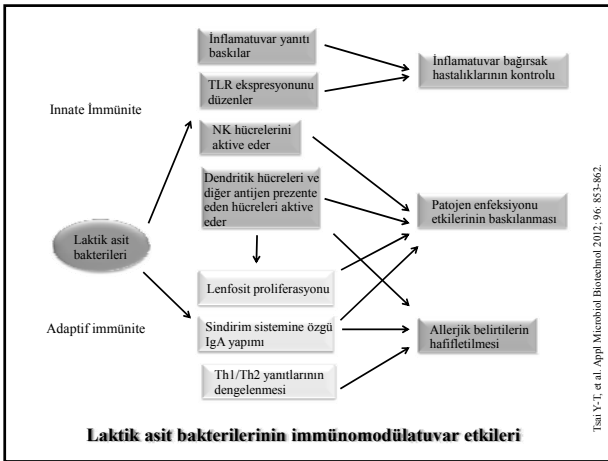
- mikroorganizma dağılımı ve tutunabilmelerini
- müsin monosakkarit yapısı ve kalınlığını ayarlayarak etkileyebilir.

Howarth GS, Wang H. Nutrients 2013; 5: 58-81.

Table 1 Immunomodulatory effects of different LAB strains on immune responses

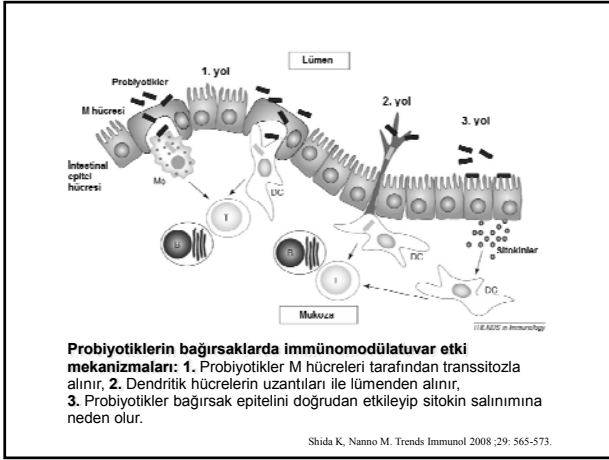
Probiotic	Immunomodulatory effects		Therapeutic target/immune response	References
	Innate immunity	Adaptive immunity		
<i>L. rhamnosus</i> KW3110	Upregulates PD-12 on DCs	Inhibits Th2 cytokines	Inhibits Th2-dependent allergic response	Samra et al. 2012
<i>L. rhamnosus</i> (atyp. group) NCTC 801	Enhances B6a, 7b6 cell activity	Lymphocyte proliferation, Antibody production		Sait et al. 2008
		Enhances DCs, CD8+ T cell maturation and IgA production in Peyer's patch		Sait et al. 2010a
	Inhibits proliferation of macrophages, inhibits inflammation, down-regulating TLRs expression	Enhances IL-10 and IL-12	Suppresses effects of <i>E. coli</i> O157:H7 infection	Chang et al. 2012
<i>L. rhamnosus</i> (RTT) (NCC2481)	Protects against intestinal inflammation	Inhibits regulatory T cells, increasing IL-10	Reducing colitis	Sait et al. 2011
<i>L. rhamnosus</i> LAFII L26	Enhances specific gut and systemic immune response			Patel et al. 2007
<i>L. casei</i> Shirota		Reduces antigen-induced apoptosis	Allergic allergic rhinitis	Imay et al. 2004
<i>L. acidophilus</i> LAFII L29	Enhances specific gut and systemic immune response			Patel et al. 2007
<i>L. acidophilus</i> X37	Inhibits IL-12 production in DCs	Th1 skewing		Fink et al. 2007, Rappelli et al. 2011
<i>L. rhamnosus</i> R3-11	Stimulation of B7-1 production in NK cells	Adjuvant Th1/Th2 balance	Reduces OVA-induced allergy, respiratory	Schick et al. 2010a, b
<i>L. rhamnosus</i> GG	Activates CD8+ to prevent mucosal epithelial permeability and barrier		Protecting airway inflammation	Sait et al. 2011
<i>B. lactis</i>	Reduces inflammation	Protecting inhibitory T cells		Phillips et al. 2011
<i>B. infantis</i>		Protecting inhibitory T cells	Protecting pathogen-induced inflammation	O'Mahony et al. 2008
<i>B. longum</i> subsp. <i>longum</i> DSM 52181	Enhances immune response to DCs in PPs and IPIs	Induces IgA and IgG mucosal cytokines	Protecting infection of <i>A. coli</i> O157:H7	Hasegawa et al. 2011
<i>B. longum</i> subsp. <i>longum</i> DSM 52181	Induces anti-inflammatory and anti-apoptosis activities			Fukuda et al. 2011

Tsai Y-T, et al. Appl Microbiol Biotechnol 2012; 96: 853-862.



Bağırsak lümeninde bulunan mikroorganizmalar değişik yollarla immün sistemle etkileşir:

- Doğrudan bağırsak epiteline tutunur,
- Peyer plaklarını çevreleyen epitelde bulunan M (microfold) hücreleri tarafından immün hücrelere aktarılır,
- Lamina propriadaki dendritik hücrelerin uzantıları ile alınır.



Probiyotiklerin immünomodülatuvar etkileri

Probiyotik etki	İmmünomodülatuvar etki
Laktat üretimi ve diğer metabolitler	Bağırsak bakterilerine luminal antagonizmada artma
Kısa zincirli yağ asidi üretimi	Patojen bakterilere karşı kolon pH'sında düşüş
	Bazı metabolitler (özellikle bütirat) için epitelyal gen ekspresyonunda değişiklik: Epitelyal sinyal iletimindeki değişiklik mukozal immün sistemi etkiler, inflamasyon azalır
Bakteriyosin üretimi	Enteral patojenlere luminal antagonizmayı artırır
Protein faktörlerin salınımı	Epitele patojen bakteri tutunmasını önler
Ksenobiyotik metabolizmanın uyarılması	Az miktarda serbest radikal ve lipopolisakkarit içeren bağırsak ortamı

Probiyotiklerin immünomodülatuvar etkileri

Probiyotik etki	İmmünomodülatuvar etki
Tight junction'ların güçlendirilmesi ve korunması	Bağırsak bariyerinin güçlü olması
Sitokin ve kemokin üretiminde artma	Mukozal immünitenin düzenlenmesi
Nötrofil ve makrofajlarda fagositoz reseptörlerinin ekspresyonunda artma	Fagositozun artması ile antimikrobiyal etki
Epitel hücrelerinden IL-12 ve IL-15 salınımı ile doğal öldürücü hücre aktivitesinde artma	Antimikrobiyal aktivitede artma
B hücrelerden IgA salınımında artma	Antijenleri bağlayarak bağırsak epitelinde immüniteyi artırma, böylece epitele ulaşmalarını kısıtlama
Dendritik hücre aktivitesinin düzenlenmesi	Yanıtızlık durumu yaratma, immünoregülatuvar özellikleri olan T hücrelerinin çoğalmasını sağlama
Seçici olarak Th2 yanıtının uyarılması	Antiinflamatuvar sitokin IL-10'da artma, tersine proinflamatuvar sitokinler IL-6, IL-1 ve TNF- α da azalma

Probiyotiklerin patojen mikroorganizmalara karşı koruyucu etkileri 3 biyolojik işleve dayanır:

- . Doğrudan antimikrobiyal aktivite
- . Epitel bariyerin güçlendirilmesi
- . İmmün modülasyon

Epitelyal bariyer işlevinin artışı da 3 mekanizma ile olur:

- . Mukus sekresyonunun artması
- . Alfa-defensin gibi antimikrobiyal peptid salınımının artması
- . "Tight junction" larda stabilitenin sağlanması

İntestinal mikrofloranın koruyucu, metabolik, trofik ve immün düzenleyici etkileri vardır.

Bu düzenli ve eşgüdümlü işleyiş bozulduğunda otoimmün hastalıklar ortaya çıkar.

Bu hastalıkların tedavisinde hatalı işleyen immün sistemin probiyotikler ile düzenlenmesinin yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir.

Probiyotiklerin allerjinin önlenmesi ve tedavisindeki rolleri

	Etkileri
Bağırsak lümeninde	Bağırsak florasının düzenlenmesi
	Lokal IgA salınımının artması
	Antijenik peptidlerin hidrolizi
Mukoza düzeyinde	Bağırsak geçirgenliğinin düzenlenmesi
	Hücre çoğalması ve farklılaşmasının stimülasyonu
Mukoza ötesinde	Innate/doğal immüntenin düzenlenmesi
	Oral toleransın aktive edilmesi
	Enterik sinir sistemi üzerine etki

Canani RB, Di Costanzo M. Nutrients 2013; 5: 651-662.

...Teşekkürler



Doç. Dr. Nurullah Okumuş

**Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları,
Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

15.06.1972, Aydın-Çine Doğumlu.

1995 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Mezun oldu. 2000 yılında Ankara Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi'nden Çocuk Hastalıkları uzmanlığını, 2005 yılında ise Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Bölümü'nden, Yenidoğan uzmanlığını aldı. 2005-2009 yılları arasında Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yenidoğan uzmanı olarak görev yaptı.

2009 yılında Yenidoğan Doçenti ünvanı alan Dr. Nurullah Okumuş, 2010 yılında aynı hastanede önce başhekim, daha sonra Hastane Yöneticisi olarak görev aldı ve halen bu görevini sürdürmektedir.

Uluslararası dergilerde yayınlanmış 60'ı aşkın makale, "Pediatrik Tanısal Muayene" ve "Bir Bakışta Neonatoloji" adında 2 adet çeviri kitabı ve "hayata Prematüre Başlayanlar" adında kitabı bulunmaktadır.

"PremaTürk Koalisyonu'nun da başkanı olan Doç. Dr. Nurullah Okumuş, evli ve 3 çocuk babasıdır.

YENİDOĞAN HASTALIKLARININ PROBİYOTİK İLE ÖNLENMESİ

Doç. Dr. Nurullah OKUMUŞ

YENİDOĞAN SEPSİSİ



YENİDOĞAN SEPSİSİ

Yenidoğan sepsisi, tanı ve tedavideki gelişmelere karşın, günümüzde de önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

Sıklık;

Gelişmiş ülkelerde 1-10/1.000 canlı doğum, Geri kalmış ülkelerde; 170/1000 canlı doğum

Mortalite;

Erken sepsiste %10-20, geç sepsiste %5-10, ÇDDA prematürelere erken sepsiste %35, geç sepsiste %17-19.

YENİDOĞAN SEPSİSİ

Görülme özellikleri ve etkenler;

Erken yenidoğan sepsisi; En sık, annenin vajen ve rektum florasından edinilen *B grubu streptokok* ve *E. coli* yol açar.

Geç yenidoğan sepsisi; En sık koagülaz negatif stafilkoklar neden olur.

YENİDOĞANLARDA BARSAK KOLONİZASYONU

GİS'in konakçı bakterileri, sağlıklı immün yanıtın oluşmasında önemlidir.

Aseptik barsağın kolonizasyonu, sağlıklı term YD'larda doğumdan hemen sonra başlar ve mikrobiyal flora doğum kanalından ve yakın anne veya aile kontağından alınır.

Prematüre bebeklerin barsağında kolonize olan bakteriler, YYBÜ'nin ortamından gelir ve prematüre bebeklerde GİS kolonizasyonu doğum şekli, antibiyotik tedavisi ve yoğun bakım ortamı gibi faktörlerden olumsuz şekilde etkilenir.

YENİDOĞANLARDA BARSAK KOLONİZASYONU



PREMATÜRE
VEYA
HASTA TERM



SAĞLIKLI
TERM



GİS'in konakçı bakterileri, sağlıklı immün yanıtın oluşmasında önemlidir.

YENİDOĞANLARDA BARSAK KOLONİZASYONU

Prematürelde barsak kolonizasyonunu etkileyen faktörler;

- Barsak fonksiyonlarının immatüritesi,
- Yeteri kadar gelişmemiş intestinal bariyer fonksiyonu,
- Barsak motilitesinin az olması,
- C/S doğum,
- Geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık kullanımı
- Parenteral beslenme ve enteral beslenmenin gecikmesi,
- Enfeksiyon kontrol prosedürleri ve anne sütünün sterilizasyonu.

YENİDOĞANLARDA BARSAK KOLONİZASYONU

Bu risk faktörleri nedeniyle ÇDDA prematüre YD'larda (<1500 gr), özellikle *bifidobakteri* ve *laktobasillus* gibi term yenidoğanların GİS'nde hakim olan mikroorganizmaların barsak kolonizasyonunda gecikme ve anormal barsak kolonizasyonu görülür.

Barsak florasının bozulması veya anormal barsak florası, yenidoğan ve özellikle prematüre bebeklerde sepsis ve NEK riskini artırır.

YENİDOĞANLARDA BARSAK KOLONİZASYONU

Başlangıç oral beslenmenin tipi barsak florasını etkiler.



Enterobakteriler
Clostridium
Bacteroides



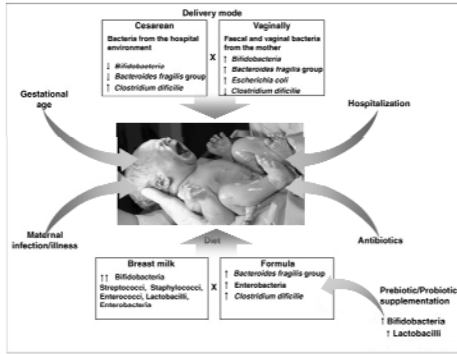
Laktobasiller
Bifidobakteriler



YENİDOĞANLARDA BARSAK KOLONİZASYONU



YENİDOĞANLARDA BARSAK KOLONİZASYONU



BARSAGIN KOLONİZASYONU

Barsak insan vücudundaki en büyük immün organdır. Barsağın defans fonksiyonu 3 önemli komponentten oluşur;

- Barsak epitelyumu,
- Barsakta lokalize immün sistem,
- Barsak florası.

Barsak florasının kompozisyonu ve homeostazisin bozulması, patolojik durumlara neden olur.

BARSAĞIN KOLONİZASYONU

Barsağın bakteriyel kolonizasyon süreci, bebeğin mikroorganizma içermeyen İU ortamdan, ekstrauterin hayata geçtiği doğum sırasında başlar (Faz 1).

Term bebeklerde vajinal doğumdan hemen sonra kolonizasyon başlar ve anne sütü ile beslenmeye geçilmesi (Faz 2) ve ek gıdaya başlanması ile (Faz 3) devam eder.

18 ay civarında da kolon kolonizasyonu tamamlanır.

BARSAĞIN KOLONİZASYONU

Prematüre bebeklerde ise immatür immün sistem ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık kullanımı gibi nedenlere bağlı olarak bu kolonizasyon gecikir.

Enterobakter ve koagulaz negatif stafilokok gibi mikroorganizmalar prematüre barsağında hakim olur.

Bu mikroorganizmalar da YYBÜ'lerinde nosokomial enfeksiyonların en sık nedenleridir. Bu yüzden bu bebeklerde İYE, sepsis ve NEK sık görülür.

PROBİYOTİKLER

Barsağın ve genel olarak immün sistemin sağlıklı gelişimi için, hayatın başlangıcında, yararlı bakterilerle barsağın kolonizasyonu çok önemlidir.

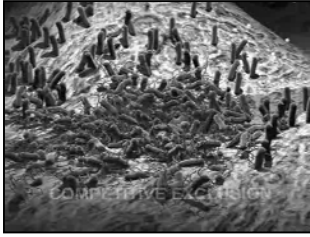
Probiyotikler, uygun miktarda verildiklerinde konağın sağlığına yararlı etkileri olan "canlı organizmalardır".



Prematüre ve term yenidoğanlarda barsakta patojenlerin aşırı çoğalması, barsağın normal üyeleri olan nonpatojenik bakteri türleri ile (Probiyotik) engellenebilir.

PROBİYOTİKLER

* Probiyotikler, patojen bakteri ve substratların bağlanma bölgeleriyle Yarışır.



PROBİYOTİKLER

* İmmün sistem hücrelerini uyararak, sitokin salınımı veya direk etki ile patojenleri öldürürler.



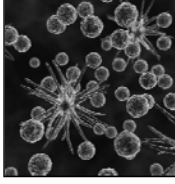
PROBİYOTİKLER

* İntestinal hücre bağlantılarını güçlendirerek barsağın bariyer fonksiyonunu artırır.



* Bakteri ve toksinlerinin göçünü engeller,
* Mikrobiyal ürünlere konağın yanıtını modifiye ederler.

PROBİYOTİKLER



- * IgA mukozal yanıtları artırır,
- * Enteral beslenmeyi iyileştirip patojen üremesini inhibe ederler,
- * Bakteriyosin, hidrojen peroksid ve hidrojen iyonları üreterek immün fonksiyonları düzenlerler.

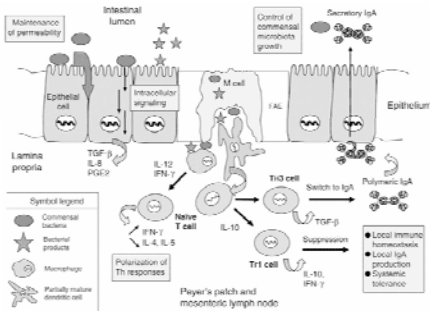
PROBİYOTİKLER

* Probiyotikler humoral immün sistem yanıtını da artırır. Probiyotiklerin (*L. Casei*, *Lactobacillus GG*) barsakta IgA salgılayan hücrelerin sayısında artış sağladığı gösterilmiştir.

* Ayrıca probiyotikler IL-6, IFN- γ , TNF- α , IL-1 β ve IL-10 gibi proinflamatuvar sitokin salınımını da artırır.

* Probiyotik bakteriler, epitelyal hücrelerden üretilen düşük molekül ağırlıklı antibakteriyel maddelerin ve kolonositlerin esas enerji kaynağı olan SCFA üretimini de artırır.

PROBİYOTİKLER



PROBİYOTİK ÇALIŞMALARI



Lactobacillus GG desteğinin prematüre bebeklerde İYE, NEK ve bakteriyel sepsis gelişme insidansı üzerine etkisi.

- Multicenter (İtalya, 12 YYBÜ), <33 hafta veya DA <1500 gr yenidoğanlar.
- Probiyotik gruba (n=295) anne sütü + *Lactobacillus* GG, kontrol grubuna (n=290) sadece anne sütü verilmiş.

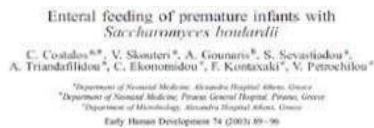
PROBİYOTİK ÇALIŞMALARI

Probiyotik grubunda %3.4 (n=10) ve plasebo grubunda %5.2 (n=15) oranında İYE görülmüş (p>0.05).

Sepsis insidansı ise probiyotik (4.7%, n=14) ve plasebo (4.1%, n=12) grubunda benzer.

Sonuç; *Lactobacillus* GG desteği prematüre bebeklerde NEK, İYE ve sepsis insidansını azaltmakta etkili olmadığı belirtilmiştir.

PROBİYOTİK ÇALIŞMALARI



Bu çalışmada, *Saccharomyces boulardii*'nin barsak mikrobiyal ekolojisi ve fonksiyonu üzerindeki etkileri araştırılmış.

28-32 hafta arasındaki sağlıklı 87 yenidoğan çalışmaya alınmış. Randomize olarak bu bebeklere 30 gün süreyle, SB veya maltodekstrin eklenmiş prematüre formülasyonu verilmiş.

PROBİYOTİK ÇALIŞMALARI

Sonuç; SB grubunda NEK veya kültür pozitif sepsis oranı düşük, ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış.

Table 2

Outcome of the infants values expressed as median (interquartile range)

	SB group	MD group	P
Age at trial start (days)	3.2 (2)	2.4 (2.1)	>0.1 ^a
Weight loss at study entry (percentage of birth weight)	5.2% (1.3)	6.1 (1.2)	>0.1 ^a
Weight gain during the study (g/week)	163.5 (17.7)	155.8 (16.5)	>0.05 ^a
Day of full enteral feeding	9.3 (2.7)	9.9 (4.5)	>0.1 ^a
Daily milk intake (mL/kg) at maximal enteral feeding	155 (15)	148 (13)	>0.1 ^a
Duration of vasodilatation (days)	10 (1.1)	9 (1.7)	>0.1 ^a
Incidence of NEC	5/51 (9.8%)	6/36 (16)	0.5 (0.15-1.98) ^b
Sepsis	3/51 (5.8%)	3/36 (8.3%)	0.7 (0.13-3.6) ^b

PROBİYOTİK ÇALIŞMALARI

Oral Supplementation with *Lactobacillus casei* Subspecies *rhamosus* Prevents Enteric Colonization by *Candida* Species in Preterm Neonates: A Randomized Study

Clinical Infectious Diseases 2006; 42:1136-42

P. Marzoni,¹ M. Mosconi,² M. L. Innocenzi,¹ C. Priola,² D. Ferraro,¹ C. Mezzetti,¹ M. A. Lattini,¹ and G. Gottardo¹

¹Neonatology and Hospital Neonatal Intensive Care Unit and ²Department of Clinical Pathology and Microbiology, Azienda Ospedaliera Papaveri, S. Giuseppe-C. Sesto, and ³Department of Pediatric Sciences, University of Turin, Turin, Italy

Uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve enteral beslenmedeki güçlükler YYBÜ'de mantar enfeksiyonu sıklığını artırır. En önemli nedeni *Candida* türleridir.

Bu çalışmada YYBÜ'ne yatan 80 yenidoğana *Lactobacillus casei rhamosus*'un oral verilmesinin *Candida* türlerinin enterik kolonizasyonunu engelleyip engellemediği araştırılmış.

PROBİYOTİK ÇALIŞMALARI

Sonuç; LGG verilmesi DDA'lı yenidoğanlarda kandida türlerinin kolonizasyonunda belirgin azalmaya (2 kat) neden olur.

Table 2. Results and main outcomes.

Result or outcome	Neonates receiving LGG supplementation (n = 38)	Control neonates (n = 41)	RR (95% CI)	P
Cultures specimens obtained per neonate, mean no.	0.2	6.6	—	<.001
Fungal cultures results ^a	16/38	33/41	—	<.001
Fungal isolates obtained, mean no.	—	—	—	<.001
From each neonate	0.4	1.5	—	<.001
From each colonized neonate	1.9	3.1	—	<.001
Incidence of gastrointestinal colonization ^b	—	—	—	<.001
Overall no. (%) of neonates	9 (23.7)	30 (73.2)	0.2 (0.01-0.80)	<.001
By birth weight, all (%) ^c	—	—	—	<.001
<1000 g	5/12 (41.7)	6/13 (46.2)	—	.27
1001-1320 g	4/27 (14.8)	24/28 (85.7)	0.67 (0.469-0.958)	.02

PROBİYOTİK ÇALIŞMALARI

The effect of a bifidobacter supplemented bovine milk on intestinal permeability of preterm infants

Z. Stratiki¹, C. Costalos^{2,3}, S. Sevastiadou⁴, G. Katanidou⁵, M. Skouroullakou⁶, A. Giakoumatou⁷, V. Petrosidou⁸

¹Department of Neonatal Medicine, Aristotle University Hospital, Thessaloniki, Greece
²Department of Science of Nutrition and Dietetics, Periparto Division, Athens, Greece
³Department of Microbiology, Aristotle University Hospital, Greece
⁴Early Human Development (200) 41, 175-179

27-36 hafta arası, 41 prematüre ve 34 kontrol. Çalışma grubuna aldıkları prematüre formulası içerisine *Bifidobacter lactis* eklenmiş, kontrol grubuna sadece formula verilmiş.

Sonuç; Kontrol grubuna göre çalışma grubunda NEK ve sepsis insidansı daha az bulunmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış.

PROBİYOTİK ÇALIŞMALARI

Prophylactic Probiotics for Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Newborns
Journal of Tropical Pediatrics Vol. 55, No. 2/6/2007

by Miranika Samanta,¹ Mita Sarkar,² Primit Ghosh,³ Jayanta K Ghosh,³ Malay K Sinha,³ and Sukanta Chatterjee⁴
¹Department of Paediatrics, Medical College, Kolkata, 85, College Street, Kolkata 700073, India
²Department of Community Medicine, Medical College, Kolkata, 85, College Street, Kolkata 700073, India

Bu prospektif randomize çift kör çalışmada 186 yenidoğandan 91'ine anne sütü + probiyotik karışımı (*Bifidobacteria infantis*, *Bifidobacteria bifidum*, *Bifidobacteria longum* and *Lactobacillus acidophilus*) verilirken 95'ine sadece anne sütü verilmiş.

PROBİYOTİK ÇALIŞMALARI

Sonuç; Çalışma grubunda kültür (+) sepsis ve ölüm oranları probiyotik verilmeyen gruba göre anlamlı şekilde düşük.

Çalışma grubundaki hiçbir vakada kan kültüründe *B. infantis*, *B. bifidum*, *B. longum* veya *L. Acidophilus* üremesi olmamış.

TABLE 3
Outcome variables after oral probiotics

Variables	Study group (N=91)	Control group (N=95)	P-value
Full enteral feeding (days)	13.76 ± 2.28	19.2 ± 2.62	<0.001
Hospital stay (days)	17.17 ± 3.23	24.67 ± 4	<0.001
Severity of NEC (Ball's (1997))	2.40 ± 0.51	2.6 ± 0.54	0.62
Death	4 (4.4)	14 (14.7)	0.072
NEC grade 2 or 3	5 (5.5)	13 (13.8)	0.042
Sepsis (culture proven)	33 (36.3)	28 (29.5)	0.020

PROBİYOTİK ÇALIŞMALARI

Efficacy of *Bifidobacterium breve* and *Lactobacillus casei* oral supplementation on necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight premature infants: a double-blind, randomized, controlled trial^{1,2}

Rebecca Pagan, Steven, Charles, Peter, John, Peter, David, Robert, John, and Martin de Souza, *Am J Clin Nutr* 2011;93:81-6. Printed in USA. © 2011 American Society for Nutrition

Brezilya'dan yayınlanan ve 750-1500 gram arasındaki 231 prematüre yenidoğanı içeren bu çift kör randomize prospektif çalışmada, 119 yenidoğana anne sütüne ek olarak probiyotik (*B. Breve* ve *L. casei*) ve kontrol grubu olarak 112 yenidoğana sadece anne sütü verilmiş.

PROBİYOTİK ÇALIŞMALARI

Sonuç; Her iki grup arasında sepsis gelişimi ve mortalite açısından fark bulunmamış.

TABLE 2
Selected outcomes of very-low-birth-weight premature infants in the probiotics and control groups^a

	Probiotics group (n = 119)	Control group (n = 112)	RR (95% CI)
Use of antibiogram culture [n (%)]	90 (75.6)	87 (77.3)	0.97 (0.84, 1.12)
Use of enzymatic surfactant [n (%)]	56 (47.1)	48 (42.9)	1.10 (0.82, 1.46)
Use of vasoactive amine [n (%)]	26 (21.8)	27 (24.1)	0.91 (0.56, 1.49)
Use of theophylline [n (%)]	48 (40.3)	41 (36.6)	1.10 (0.79, 1.51)
Use of dexamethasone [n (%)]	11 (9.2)	16 (14.3)	0.68 (0.31, 1.10)
Use of parenteral nutrition [n (%)]	84 (70.6)	84 (75.0)	0.94 (0.80, 1.10)
Use of antibiotics [n (%)]	89 (83.2)	101 (90.2)	0.92 (0.83, 1.02)
Use of enteral therapy [n (%)]	114 (95.8)	110 (98.2)	0.98 (0.93, 1.03)
NEC, Bell's stage ≥2 [n (%)]	0 (0.0)	4 (3.6)	0.00 ^b
Sepsis [n (%)]	40 (33.6)	42 (37.5)	0.90 (0.63, 1.27)
Death [n (%)]	26 (21.8)	27 (24.1)	0.91 (0.56, 1.49)

PROBİYOTİK ÇALIŞMALARI

Open

Journal of Pediatrics 2012; 161: 41-49
© 2011 American Society for Clinical Nutrition

ORIGINAL ARTICLE

Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by *Candida* in premature newborns: incidence of late-onset sepsis and neurological outcome

M. Baccaro¹, D. Baccaro², S. Ferrante³, S. Milani⁴, F. Polivani⁵, F. Gola⁶, P. Botta⁷

¹Neonatal Intensive Care Unit, ²University of Padova, Padova, Italy; ³Division of Neonatology and Pediatrics, ⁴Division of

İtalyada yapılan bu çalışmada, DA<2500 gram ve <37 hafta olan 249 yenidoğan çalışmaya alınmış. Yenidoğanlar 3 gruba ayrılmış. 1. Gruba (n=83) L. Reuteri, 2. Gruba (n=83) L. Rhamnosus probiyotik desteği verilirken, 3. Gruba (n=83) probiyotik verilmemiş. Probiyotik replasmanı ilk 72 saat içinde başlamış ve taburcu oluncaya kadar veya hastanede yattığı 6 hafta süresince verilmiş.

PROBİYOTİK ÇALIŞMALARI

Sonuç; Kandida kolonizasyonu, kontrol grubunda, diğer gruplardan daha yüksek bulunmuş ($p<0.01$). 3 grup arasında kandida enfeksiyonu ve tedavi süresi açısından fark bulunmamış.

Table 2. Clinical findings in the three groups of infants

Parameter	I. group (n=12)	II. group (n=12)	Control (n=12)	Number of infants	
				<100kq	>100kq
No. of candida	10	10	10	10	10
No. of candida with gastrointestinal symptoms	7	7	7	7	7
No. of candida having localized risk	10	10	10	10	10
No. of candida without localized risk	2	2	2	2	2
Age at admission for surgery (days)	34.5 (3.4)	33.2 (3.1)	33.2 (3.1)	34.5 (3.4)	33.2 (3.1)
Age at admission for surgery (weeks)	4.9 (0.5)	4.7 (0.4)	4.7 (0.4)	4.9 (0.5)	4.7 (0.4)
Mean APGAR 1 on admission (n=12)	7.5 (0.5)	7.5 (0.5)	7.5 (0.5)	7.5 (0.5)	7.5 (0.5)
Mean APGAR 5 on admission (n=12)	9.5 (0.2)	9.5 (0.2)	9.5 (0.2)	9.5 (0.2)	9.5 (0.2)
Mean of antibiotic treatment course (days)	10 (0.1)	10 (0.1)	10 (0.1)	10 (0.1)	10 (0.1)
Mean of antibiotic treatment course (weeks)	1.4 (0.01)	1.4 (0.01)	1.4 (0.01)	1.4 (0.01)	1.4 (0.01)
Mean of antibiotic treatment course (months)	0.1 (0.001)	0.1 (0.001)	0.1 (0.001)	0.1 (0.001)	0.1 (0.001)
Mean of antibiotic treatment course (years)	0.01 (0.0001)	0.01 (0.0001)	0.01 (0.0001)	0.01 (0.0001)	0.01 (0.0001)
Mean of antibiotic treatment course (decades)	0.001 (0.00001)	0.001 (0.00001)	0.001 (0.00001)	0.001 (0.00001)	0.001 (0.00001)
Mean of antibiotic treatment course (centuries)	0.0001 (0.000001)	0.0001 (0.000001)	0.0001 (0.000001)	0.0001 (0.000001)	0.0001 (0.000001)
Mean of antibiotic treatment course (millennia)	0.00001 (0.0000001)	0.00001 (0.0000001)	0.00001 (0.0000001)	0.00001 (0.0000001)	0.00001 (0.0000001)

PROBİYOTİK ÇALIŞMALARI

Oral probiotics: *Lactobacillus sporogenes* for prevention of necrotizing enterocolitis in very low-birth weight infants: a randomized, controlled trial

YFU Sarı, EA Dincel, A Akpınar, AŞ Erdem, N Uzun and D. Özdemir
Necrotizing Enterocolitis (NEC) in Very Low Birth Weight Infants and Its Prevention: A Randomized Controlled Trial

Türkiye'den yayınlanan prospektif, kör, randomize kontrollü bu çalışmada, <33 hafta veya <1500 gram olan prematüre yenidoğanlar çalışmaya alınmıştır.

Enteral beslenmeye başladığı dönemde 110 yenidoğana günde 1 kez taburcu oluncaya kadar anne sütüne eklenmiş olarak *L. sporogenes* (350.000.000 CFU) verilirken, kontrol grubunu oluşturan 111 yenidoğana sadece anne sütü verilmiştir.

PROBİYOTİK ÇALIŞMALARI

Sonuç; Gruplar arasında NEK ve kültür pozitif sepsis açısından anlamlı fark saptanmamış ($P>0.05$). Olguların hiçbirisinde kan kültüründe *L. Sporogenes* üremesi saptanmamış.

Table 2. Clinical variables in study infants

Variables	Study group		P-value
	n (%)	n (%)	
Age at enrollment, days	2	2	0.586
Sex of enrollment, n (%)	26 (71.4)	19 (50.0)	0.151
Type of delivery, n (%)	22 (57.1)	19 (47.9)	0.278
Use of umbilical catheter, days*	3	5	0.816
Use of nasogastric catheter, days*	2	4	0.707
Use of central venous catheter, days*	0	2	0.703
Duration of total parenteral nutrition, days	8	10	0.607
Duration of total antibiotic treatment, days	11.3	10	0.268
Use of oxygen, n (%)	57 (57.1)	45 (45.0)	0.306
Use of surfactant, n (%)	1	2	0.438
Need for surgery, n (%)	1	2	0.438
Survival, n (%)	11 (27.6)	11 (27.6)	0.981
Survival without NEC, n (%)	11 (27.6)	11 (27.6)	0.981
Survival with NEC, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.981
Survival without sepsis, n (%)	11 (27.6)	11 (27.6)	0.981
Survival with sepsis, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.981
Survival without NEC and sepsis, n (%)	11 (27.6)	11 (27.6)	0.981
Survival with NEC and sepsis, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.981
Survival without NEC, sepsis and surgery, n (%)	11 (27.6)	11 (27.6)	0.981
Survival with NEC, sepsis and surgery, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.981

PROBİYOTİK METAANALİZLERİ

Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials

Cochrane Review, 2010

Issue 9, 2010

Bu metaanalizde, 12 randomize kontrollü çalışmanın 7'si (n=1393) değerlendirmeye alınmış.

Birthweight (g)	Interventions	Study and duration	Type of trial	Primary outcome
Median, 1050 ^a	100	12 RCT comparing oral daily from birth to 28 days, 100 vs 100	100 vs 100	100 vs 100
Range, 1000 ^b	100	12 RCT comparing oral daily from birth to 28 days, 100 vs 100	100 vs 100	100 vs 100
Median, 1050 ^c	100	12 RCT comparing oral daily from birth to 28 days, 100 vs 100	100 vs 100	100 vs 100
Range, 1000 ^d	100	12 RCT comparing oral daily from birth to 28 days, 100 vs 100	100 vs 100	100 vs 100

PROBİYOTİK METAANALİZLERİ

Sonuç; Yenidoğan sepsisinin incelendiği 6 çalışmada, (n=1355), probiyotik verilen yenidoğanlarla kontrol grupları arasında kültür pozitif sepsis insidansı açısından fark bulunmamış.

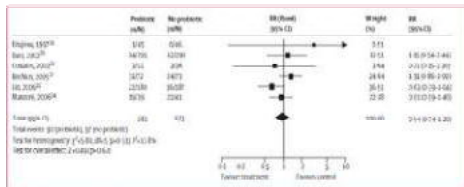


Figure 3. Effect of probiotics on blood culture positive sepsis.

PROBİYOTİK METAANALİZLERİ

Updated Meta-analysis of Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates

2010; Pediatrics 2010; 125:921-932

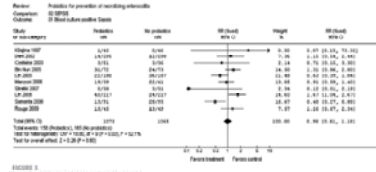
Department of Neonatal Pediatrics, King Edward Memorial Hospital, Perth, Western Australia, Australia; Department of Neonatal Pediatrics, Princess Margaret Hospital for Children, Perth, Western Australia, Australia; School of Women and Infant's Health, University of Western Australia, Perth, Western Australia, Australia; and School of Paediatrics, University of Western Australia, Perth, Western Australia, Australia

Mart 2010 yılına kadar yayınlanmış olan çalışmalar arasından gerekli kriterlere sahip 11 araştırmanın ele alındığı bu metaanalizde, hayatın ilk 10 gününde probiyotik başlanan ve probiyotik replasmanının 7 günden daha fazla devam ettiği RCT değerlendirmeye alınmış.

PROBİYOTİK METAANALİZLERİ

Sonuç; Probiyotik ve kontrol grupları arasında YD'da kültür pozitif sepsis gelişimi insidansı açısından fark bulunmamış ($P < 0.80$).

Ancak çalışmalarda belirgin heterojenite saptanmış ($I^2 = 52.1\%$, $P = 0.03$).



PROBİYOTİK METAANALİZLERİ

Yenidoğan ve immün yetmezlikli konaklarda probiyotik sepsisi rapor edilmiş olmasına rağmen, Metaanalizlerde, yan etkiler ve özellikle probiyotik sepsisi rapor edilmemiştir.

PROBİYOTİK METAANALİZLERİ

Probiyotiklerin prematürelde LOS'ini engellemede yetersiz olmalarının muhtemel nedenleri;

- * Tek bir kaynak (Barsak) yerine çok sayıda kaynaktan (ör; endotrakeal tüpler, santral venöz kateterler, TPN solusyonları, lipid infüzyonları) köken alan çok farklı mikroorganizma olması (KONS, gram negatif mikroorganizmalar, mantarlar),
- * Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı,
- * Enteral beslenmeye geçişin gecikmesi
- * İmmatür immün sistem gibi risk faktörlerinin prematürelde yer alması.

PROBİYOTİK METAANALİZLERİ

Probiotics for prevention of enterocolitis in preterm infants (Review)

Ulani R, Taylor J, Bada H, Khalil T



Cochrane metaanalizinde (2011), 1966 ile 2010 yılları arasındaki randomize kontrollü çalışmalar incelenmiş. <37 hafta ve/veya 2500 gramın altındaki yenidoğanlar çalışmaya alınmış.

PROBİYOTİK METAANALİZLERİ

2842 yenidoğan metaanalize uygun bulunmuş (1371 bebeğe probiyotik verilmiş, 1376 kontrol).

Yapılan çalışmalarda dahil edilme kriterleri (DA, Gestasyon haftası gibi), zamanlama, doz, probiyotiklerin tipi ve formülasyonu ve beslenme rejimleri konusunda oldukça farklılıklar saptanmış.

PROBİYOTİK METAANALİZLERİ

- * 8 çalışmada bebekler doğum ağırlığına göre sınıflandırılırken,
- * 4 çalışmada gestasyon haftası,
- * 4 çalışmada ise hem doğum ağırlığı hem de gestasyon haftası kullanılmış.
- * Hiçbir çalışmada ÇDDA'lı bebekler çalışmaya dahil edilmemiş.

PROBİYOTİK METAANALİZLERİ

- * 7 çalışmada *Lactobacillus* türleri kullanılırken (Sarı ve ark. çalışması da dahil),
- * 4 çalışmada *Bifidobacterium* türleri,
- * 1 çalışmada *Saccharomyces boulardii* kullanılmış.
- * 4 çalışmada ise 2 veya 3 probiyotik türü karışımı kullanılmış (*Lactobacillus acidophilus* - *Bifidobacterium infantis*, ve *Lactobacillus bifidus*-*Streptococcus thermophilus*-*Bifidobacterium infantis*).

PROBİYOTİK METAANALİZLERİ

Probiyotik başlangıç zamanı ve kullanım süresi konusunda da çalışmalar arasında farklılıklar mevcuttu (ilk 24 saatte, 3. günde, ilk enteral beslenme zamanında, enteral beslenmeyi tolere ettiği ilk hafta içinde vb.).

Beslenme süreleri ise 2 haftadan 6 haftaya değişmekle beraber, taburcu edilinceye kadar kullanıldığını belirten çalışmalar da mevcuttu.

PROBİYOTİK METAANALİZLERİ

Sonuç; Enteral probiyotik uygulamasının şiddetli NEK (Evre II veya üzeri) ve mortaliteyi anlamlı şekilde azalttığı, ancak nosokomial sepsiste belirgin azalma sağlamadığı gösterilmiş.

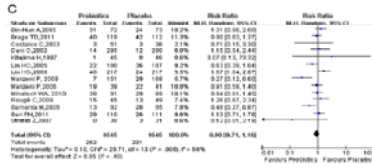
Yapılan çalışmaların hiçbirinde probiyotiklere bağlı sistemik enfeksiyon rapor edilmemiş.

PROBİYOTİK METAANALİZLERİ

Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: an updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials

Quanzhen Wang^a, Jing Dong^a, Yimin Zhu^a *Journal of Pediatric Surgery* (2012) 47, 241–248

Pubmed, Embase ve Çin biyomedikal database'in taraması sonucu 20 randomize kontrollü çalışmanın (3816 ÇDDA prematüre bebek) metaanalizi yapılmış.



PROBİYOTİK METAANALİZLERİ

Sonuç; Bu metaanalizde, probiyotik desteğinin ÇDDA'lı prematüre yenidoğanlarda NEK ($P < 0.00001$) ve mortalite ($P < 0.0001$) riskinin belirgin şekilde azalttığı gösterilmiş olmasına rağmen, probiyotik ve plasebo grubu arasında sepsis riski açısından bir fark olmadığı gösterilmiştir ($P = 0.40$).

Table 2 Summary of incidence and pooled RR with 95% CI in the meta-analysis

Studies (no. in probiotics group/no. in placebo group)	Incidence rate (95% CI)		RR		Model	P_{hetero}
	Probiotics group	Placebo group	RR (95%CI)	P_{het}		
NEC	20 (194/1875)	3.0% (2.0-4.3)	7.4% (5.5-9.9)	0.33 (0.24-0.46)	< 0.0001	Fixed .278
Mortality	13 (1008/1580)	4.3% (3.3-5.3)	8.5% (6.3-11.3)	0.56 (0.53-0.73)	< 0.0001	Fixed .252
Sepsis	14 (154/1545)	17.1% (11.1-25.3)	20.2% (14.1-28.0)	0.99 (0.71-1.15)	.40	Random .359

RR, relative risk ratio; P_{hetero} , I^2 value for Egger test.

PROBİYOTİK METAANALİZLERİ

Bunun yanında hiçbir probiyotik türünün ÇDDA prematüre yenidoğanlarda kültür pozitif sepsise neden olmadığı gösterilmiştir.

Ancak gruplar arasında kullanılan probiyotik ajan ve protokoller açısından belirgin heterojenite olduğu belirtilmiştir.

PROBİYOTİK METAANALİZLERİ

The Role of Prebiotics and Probiotics in Prevention and Treatment of Childhood Infectious Diseases

Stephan Wüschert, MD,* Herold Schmitt, MD,* and Bridget Adams, MD**

(Pediatr Infect Dis J 2012;31: 859-862)

Yenidoğan ve prematüre bebeklerde probiyotik kullanımı ile ilgili bazı tek çalışmalarda probiyotik kullanımının kültür pozitif sepsis insidansını azalttığını gösteren çalışmalar olmasına rağmen, metaanalizlerde bu ilişki gösterilememiştir.

Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T, et al. Critical systematic review of the level of evidence for rou-tine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. Clin Nutr. 2012;31:6-15.

Lin HC, Hsu CH, Chen HL, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. Pediatrics. 2008;122:693-700.

Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. Lancet. 2007;369:1614-1620.

PROBİYOTİK METAANALİZLERİ

Sonuç olarak;

- Şu ana kadar yapılan çalışmaların metaanalizlerinde, bakteriyel probiyotiklerin prematüre bebeklerde kültür pozitif sepsisi önlemede etkisi bulunmamış.
- Çalışmaların hiçbirisinde klinik sepsis değerlendirilmemiş.
- Çalışmalarda gruplar arasında belirgin heterojenite gözlenmiş.
- Çalışmaların çok büyük kısmında probiyotikler anne sütü ile birlikte verilmiş ve anne sütü doğumdan hemen sonra başlanmamış.
- Şu ana kadar yapılan çift kör randomize kontrollü çalışmaların hiçbirinde, probiyotik kullanımına bağlı prematürelere septisemi gelişimi rapor edilmemiş.

ProPrens ÇALIŞMASI

Garland et al. BMC Infectious Diseases 2011, 11:218
http://www.biomedcentral.com/1471-2106/11/218



STUDY PROTOCOL

Open Access

The ProPrens trial: investigating the effects of probiotics on late onset sepsis in very preterm infants

Suzanne M Garland^{1,2*}, Jacqui M Tobin³, Marie Pratz³, Szefer N Tabero^{4,5}, Gillian Cople⁶, Susan Conam⁷, Min-Li Tang^{8,9}, Colin J Murray⁹, Leah Hiley¹⁰, Lih-Ling¹¹, Susan E Jacobs⁹ and for the ProPrens Study Group

Daha önceki yapılan ve prematüre bebeklere probiyotik desteğini inceleyen araştırmalarda, yüzdüldürücü sonuçların yanında tartışmalı veya negatif sonuçlar alınmıştır.

ProPrens ÇALIŞMASI

Ancak şu ana kadar, probiyotiklerin etkisi veya etkinliği veya güvenilirliği konusunda geniş klinik çalışmalar yapılmamıştır.

Metanalizlerdeki birçok çalışmanın, çok küçük prematüre bebekleri (<1000 gram ve <28 hafta) içermediği görülmektedir.

Ek olarak, optimal suş(lar), doz, başlangıç zamanı, probiyotik tedavisinin süresi ve mevcut probiyotik ürünlerinin taksonomi ve kalitesi konusunda yeterli veya güvenilir bilgiler de yoktur.

ProPrens ÇALIŞMASI

Bu multicenter, RCT, çiftkör, plasebo kontrollü çalışmanın primer amacı, <32 hafta veya <1500 gram bebeklere doğumdan hemen sonra probiyotik kombinasyonu (*Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus* ve *Bifidobacterium lactis*) verilmesinin, taburcu edilirken veya düzeltilmiş yaş 40. haftadan önce en az 1 sepsis atağı (Pozitif kan kültürü ile desteklenmiş) gelişim insidansına etkisinin araştırılmasıdır.

Sekonder olarak da NEK, mortalite, antibiyotik kullanımı, enteral beslenmeye geçiş zamanı, hastanede kalış süresi, 6 ve 12. aylarda büyüme parametreleri üzerine etkisi ve hayatın 12. ayında atopik durum insidansı da araştırılacaktır.

ProPrens ÇALIŞMASI

Çalışmaya, Avustralya ve Yeni Zelanda'daki YYBÜ'lerinden 1100 prematüre yenidoğan dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınan bebeklere *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus* ve *Bifidobacterium lactis* kombinasyonu (1×10^9 total organikama/1.5 gm), doğumdan sonraki ilk 72 saat içerisinde, oral veya gastrik tüp yoluyla, anne sütü ile beraber verilecektir. Anne sütünün yetersiz olduğu durumlarda ise Formula ile birlikte, günde 1 kez verilecektir.

Çalışma Ekim 2007'de başlayıp, Mart 2012'de tamamlanacaktır. Daha sonra 6 ayda istatistiğinin yapılp, 6 ay içerisinde de makalenin hazırlanması planlanmaktadır.

PROBİYOTİKLERİN GÜVENİRLİĞİ

Prematüre bebeklerde probiyotiklerin güvenliği önemli bir konudur. Şu ana kadar prematüre bebeklerde probiyotik kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda herhangi bir yan etki veya probiyotiklere bağlı sepsis bildirilmemiştir.

Ancak, immün yetmezlikli, özellikle de çok küçük prematüre bebeklerde probiyotik kullanırken yine de dikkatli olmak gerektiği belirtilmektedir.

PREBİYOTİK VE PROBİYOTİK ÇALIŞMALARI

Sonuç;

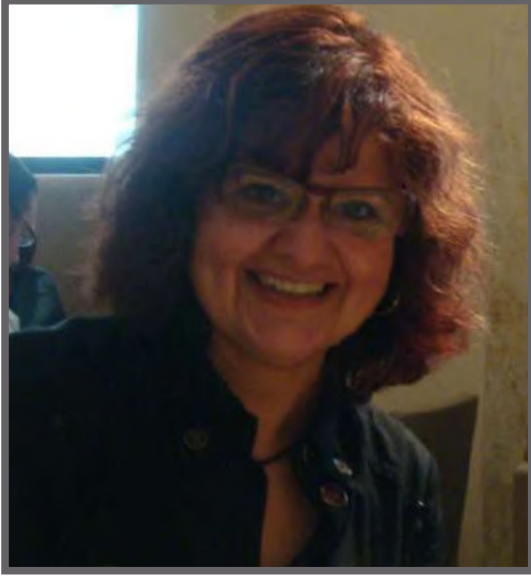
Yenidoğanlarda sepsis gelişimi üzerine, probiyotik ve prebiyotiklerin etkisini araştıran daha geniş serili, standardize ve klinik sepsis değerlendirmelerini de içeren çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

PREBİYOTİK VE PROBİYOTİK ÇALIŞMALARI

Ancak herşeye rağmen, yenidoğan sepsisinin multifaktöriyel olması nedeniyle (Çok sayıda odak var, çok farklı etkenler var, çok fazla risk faktörü var, YYBÜ'ne yatış ve uzun süreli antibiyotik kullanımı önemli bir faktör, immatürite önemli bir faktör) sonuçların bu faktörlerden etkilenebileceği ve Pro/prebiyotik kullanımının sepsis gelişimi üzerine etkilerini net olarak değerlendirmemize izin veremeyebileceği de akılda tutulmalıdır.

**YENİDOĞAN SEPSİSİNDE
PROBİYOTİK
VE
PREBİYOTİKLER**

Doç. Dr. Nurullah OKUMUŞ



Doç. Dr. Sertaç Arslanoğlu

**Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları,
Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

Sertaç Arslanoğlu 1983 yılında İzmir Bornova Anadolu Lisesi'nden, 1989 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık eğitimini Behçet Uz Eğitim ve Araştırma Hastanesi (1989 Aralık-1994 Mart asistanlık, 1994-1999 başasistanlık), Neonatoloji Yan Dal Uzmanlık eğitimini ise Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tamamladı (1999 Kasım-2002 Ocak).

Ocak 2002'den itibaren 10 yıl Kuzey İtalya'da, ağırlıklı olarak Milano Üniversitesi'ne bağlı Macedonio Melloni Hastanesi'nde Neonatoloji Bölümü, Bebek Beslenme Merkezi ve Anne Sütü Bankası'nda Prof. Guido Moro ile çalıştı. Bu dönemde Yenidoğan Departmanında neonatolog olarak çalışması yanısıra hastane bünyesinde yer alan ve Lombardia bölgesi için referans merkez olan "Bebek Beslenme Merkezi (Center for Infant Nutrition)"nin "Bilimsel Aktivite Koordinatörlüğü"nü yürüttü. Neonatoloji Departmanı'nda ise "Neonatal Beslenme Sorumluluğu"nu üstlendi. Özellikle anne sütü güçlendirmesi, anne sütü bankacılığı, prebiotik kullanımı, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin beslenme yönetimi konusunda birçok çalışma yürüttü ve uluslararası dergilerde yayınladı. 2005 yılında bir süre Iowa Üniversitesi Fomon Beslenme Merkezi'nde Prof. E. Ziegler ile anne sütü güçlendirmesi ve çok düşük ağırlıklı bebek beslenmesi üzerine çalıştı. Bu ortak çalışmaların ürünlerinden biri olan "Adjustable Fortification" yöntemi bugün artık etkinliği kabul edilmiş ve pratik bir anne sütü güçlendirmesi yöntemidir.

Arslanoğlu, ayrıca Torino ve Modena Üniversite'leri Yenidoğan Klinikleri'nde Neonatal Beslenme ve Araştırma konusunda konsultan olarak ta görev yaptı.

2005 yılında kurulan “İtalyan Anne Sütü Bankaları Derneği”ne Yönetim Kurulu Üyesi olarak seçildi ve halen bu görevi sürdürmektedir.

2008 yılında “World Association of Perinatal Medicine- Working Group on Nutrition” üyeliğine seçildi.

2009 yılında Neonatoloji Doçenti oldu.

2010 yılında Milano’da kurucu üye olarak 10 Avrupa ülkesinden gelen delegelerle birlikte “Avrupa Anne Sütü Bankaları Derneği- European Milk Bank Association” nin kurulmasında rol aldı, önce bu derneğin Yönetim Kurulu üyeliğine, 2012 Kasım ayında ise aynı derneğin Başkan Yardımcılığına seçildi.

2011 Aralık ayında, başvurmuş olduğu İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Yenidoğan Klinik Şefi kadrosuna atanarak ülkesine döndü ve Sağlık Bakanlığının projesi kapsamında İzmir’de Türkiye’nin ilk “Anne Sütü Bankası”nı kurmak üzere çalışmalara başladı.

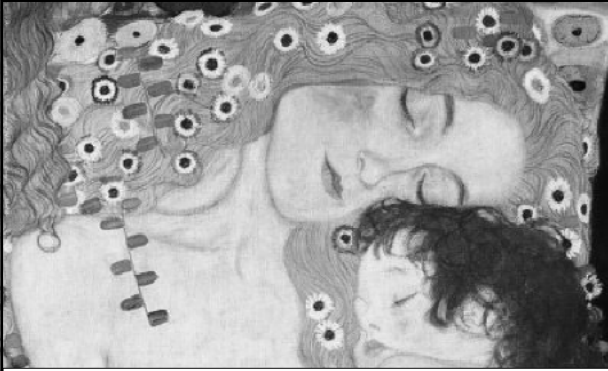
Doç. Sertaç Arslanoğlu bu görevi yanı sıra şu anda Milano’da “İtalyan Anne Sütü Bankaları Derneği”nin “Bilimsel Direktörü, Avrupa Anne Sütü Bankaları Birliği’nin ise Başkan Yardımcılığı görevlerini yürütmektedir.

YENİDOĞAN DÖNEMİNDE PREBİYOTİK KULLANIMI: Hangi Hastalıklar İçin Önleyici Etkili ?



Doç. Dr. Sertac Arslanoglu

*Yenidoğan Kliniği Eğitim Sorumlusu, Behçet Uz Çocuk Hastanesi, İzmir
Başkan Yardımcısı, European Milk Bank Association (EMBA)
Bilimsel Direktör, Italian Association of Human Milk Banks (AIBLUD), Milan, Italy*



Enfeksiyon ve enfeksiyona ilişkin morbidite-mortalite başta olmak üzere birçok hastalığı önlemede en etkin besin «anne sütü» dür.

Uluslararası Bilimsel Otoriteler

- American Academy of Pediatrics (AAP) 2012
- WHO/UNICEF Joint Statement 2003
- World Association of Perinatal Medicine Working Group on Nutrition, 2010
- European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2013

Tüm yenidoğan bebeklerde olduğu gibi preterm ve diğer yüksek riskli bebekler için de anne sütü ilk seçenektir

Öncelik bebeğin kendi annesinin sütüdür.

Olmadığı durumlarda süt bankasından elde edilen anne sütü kullanılmalıdır.

American Academy of Pediatrics
DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™

FROM THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS
Organizational Principles to Guide and Define the Child Health Care System and/or Improve the Health of All Children

POLICY STATEMENT
Pediatrics 2012;129:e827–e841

Breastfeeding and the Use of Human Milk

SECTION ON BREASTFEEDING

KEY WORDS
breastfeeding, complementary foods, infant nutrition, lactation, human milk, nursing

ABBREVIATIONS
AAP—American Academy of Pediatrics
AHRQ—Agency for Healthcare Research and Quality
CDC—Centers for Disease Control and Prevention
GI—gastrointestinal
GMN—gamma-galactosidase
IBS—irritable bowel syndrome
IBD—inflammatory bowel disease
IBS—IBS ratio
SIDS—sudden infant death syndrome
WHO—World Health Organization

This document is copyrighted and is property of the American Academy of Pediatrics and its Board of Directors. All authors have filed conflict of interest statements with the American Academy of Pediatrics. Any conflicts have been resolved through a process approved by the Board of Directors. The American Academy of Pediatrics has neither solicited nor accepted any commercial involvement in the development of the content of this publication.

abstract

Breastfeeding and human milk are the normative standards for infant feeding and nutrition. Given the documented short- and long-term medical and neurodevelopmental advantages of breastfeeding, infant nutrition should be considered a public health issue and not only a lifestyle choice. The American Academy of Pediatrics reaffirms its recommendation of exclusive breastfeeding for about 6 months, followed by continued breastfeeding as complementary foods are introduced, with continuation of breastfeeding for 1 year or longer as mutually desired by mother and infant. Medical contraindications to breastfeeding are rare. Infant growth should be monitored with the World Health Organization (WHO) Growth Curve Standards to avoid mislabeling infants as underweight or failing to thrive. Hospital routines to encourage and support the initiation and sustaining of exclusive breastfeeding should be based on the American Academy of Pediatrics-endorsed WHO/UNICEF “Ten Steps to Successful Breastfeeding.” National strategies supported by the US Surgeon General’s Call to Action, the Centers for Disease Control and Prevention, and The

Anne Sütünün Kanıtlanmış Yararlı Etkileri

Koruyucu etki

- Enfeksiyonlar
- Alerji
- Celiac, IBD
- Diabetes mellitus
- Obezite
- SIDS
- Lösemi, lenfoma

Risk azaltıcı etki

- Mortalite
- CV Risk

İyileştirici etki

- Nörokognitif gelişim

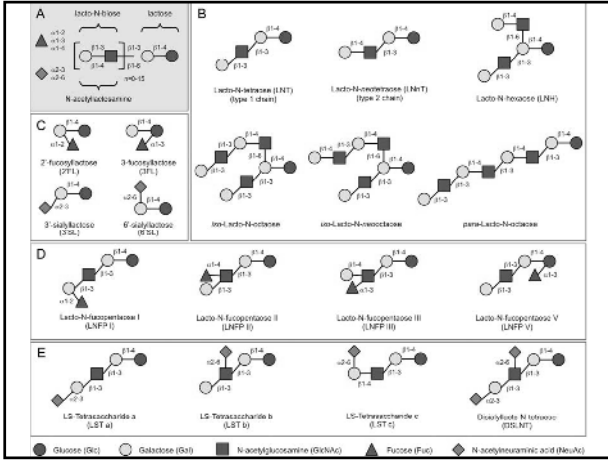
AAP. Section on Breastfeeding Policy Statement 2012



INVITED REVIEW

Donor Human Milk for Preterm Infants: Current Evidence and Research Directions A Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition

¹¹Sertac Arslanoglu, ¹²Willelmin Corpeleijn, ¹³Guido Moro, ¹⁴Christian Bruegger, ¹⁵Cristina Campor, ¹⁶Virginie Colomb, ¹⁷Janus Dets, ¹⁸Magnus Domellög, ¹⁹Mary Ferrall, ²⁰Kyu Hyoung, ²¹Walter Mihatsch, ²²Christian Mulgaard, ²³Ranran Shao, ²⁴Dominique Turck, and ²⁵Johannes van Goudoever, ESPGHAN Committee on Nutrition and invited experts.



HMO FONKSİYONLARI I

Prebiyotik özellik

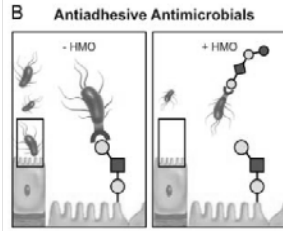
Antiadheziv antimikrobiyal özellik

İntestinal epitelial hücre modülasyonu

İmmün modülasyon

Lökosit yuvarlanma ve adezyonunun modülasyonu

Beyin gelişimine olumlu etki



Bode L. Human Milk Oligosaccharides: Every Baby needs a Sugar Mama. *Glycobiology* 2012; 22(9):1147-62

Anne Sütü Yoksa... İntestinal Mikrofloranın Bifidojenik Modifikasyonu ?



'Canlı bakteri ekliyerek

Probiyotikler

İntestinal mikrobiyal dengeyi sağlayarak, konak organizmada yararlı etki gösteren canlı mikrobiyal yiyecek

(Fuller & Gibson, 1997)

'Bebeğin yararlı bakterilerini besleyerek

Prebiyotikler

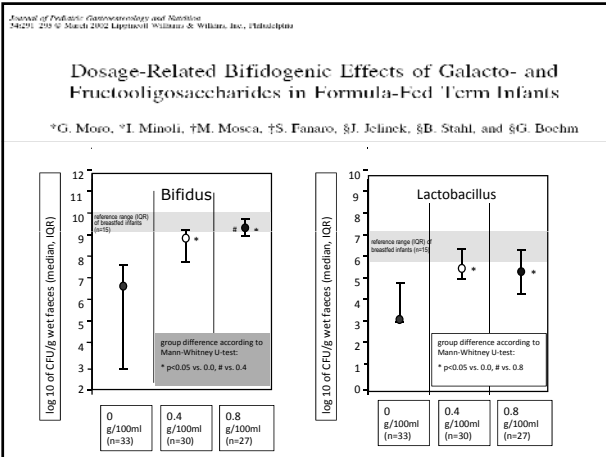
Gastrointestinal mikrobiyal kompozisyonu ve/veya aktivitesinde spesifik değişikliklere yol açarak konağın sağlığı ve iyiliği üzerinde yararlı etkiler oluşturan, selektif olarak fermente edilen bir besin içeriği

Gibson & Roberfroid 2004 *Nutr Res Rev*
Roberfroid M 2007 *J Nutr*

Klinik Çalışmalar

Yaşamın Erken Döneminde Prebiyotik Suplementasyonu

1. Intestinal mikrobiyotik üzerine etki
2. Intestinal metabolik aktivite üzerine etki
3. Dışkı özellikleri ve GI semptomlar üzerine etki
4. Immunité ile ilişkili klinik etkiler
 - a. Enfeksiyonlar
 - b. Allerjik semptomlar
5. Prematüre bebeklerdeki çalışmalar



2. Fekal Flora - Term Yenidoğanlar

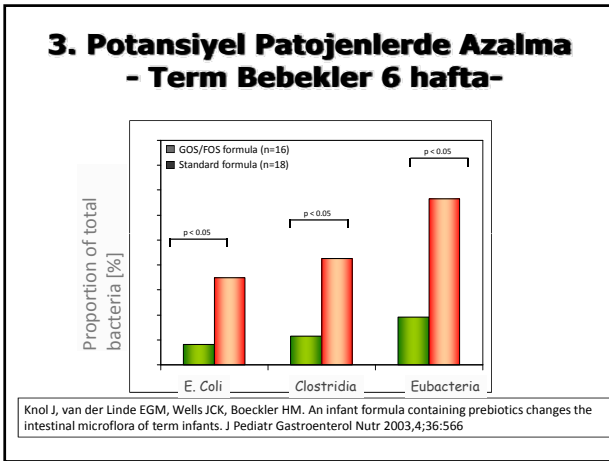
- **Olgular**
 - Anne-baba da allerji öyküsü olan sağlıklı term yenidoğanlar
- **Uygulama**
 - Prebiyotik
 - vs placebo eklenmiş hipoallerjenik formula (ilk 6 ay)

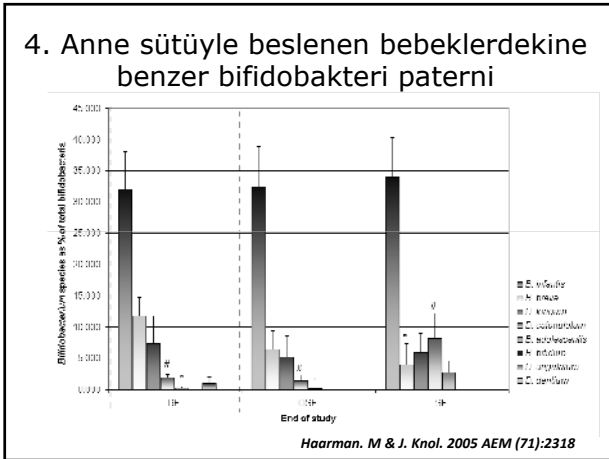
Moro, Arslanoglu et al. Arch Dis Child, 2006

**Bifidobakteri and Laktobacilli
(CFU per g taze dışkı)**

	Prebiyotik	Placebo	P value
Başlangıç			
Bifidobacteria	8.17	8.33	ns
Lactobacilli	4.70	4.70	ns
3. ayda			
Bifidobacteria	9.56	8.30	< 0.0001
Lactobacilli	6.04	6.12	ns
6. ayda			
Bifidobacteria	10.28	8.65	< 0.0001
Lactobacilli	5.99	5.90	ns

Moro, Arslanoglu et al. Arch Dis Child, 2006





Original Communication

5

Effects of Prebiotic-Containing Infant Formula on Gastrointestinal Tolerance and Fecal Microbiota in a Randomized Controlled Trial

Hannah D. Holscher, RD^{1,6}; Kristin L. Faust, MS, RD^{1,6};
Laura A. Czerkies, MS, RD²; Richard Litos, PhD³;
Ekhard L. Ziegler, MD⁴; Herschel Lessin, MD⁵; Terry Hatch, MD⁶;
Shumei Sun, PhD¹; and Kelly A. Tappenden, PhD, RD¹

Sağlıklı term bebekler

Prebiyotik grupta Bifidobakteri sayısı daha yüksek, fekal pH düşük (3. - 6. hf)

AS referans grubuna benzer

Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition
Volume 46, Supplement 2
January 2012, pp 343-352
© 2012 by American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
10.1097/MPG.0b013e3182411111
http://online.lww.com/jpgn

6 New Prebiotic Blend of Polydextrose and Galacto-oligosaccharides Has a Bifidogenic Effect in Young Infants

¹Deolinda M.F. Scalabrin, ²Susan H. Mitteresser, ³Gjalt W. Welling, ⁴Cheryl L. Harris, ⁵John D. Marumycz, ⁶D. Carey Walker, ⁷Nico A. Bos, ⁸Satu Tölkki, ⁹Seppo Salminen, and ¹⁰Jon A. Vanderhoof


(JPGN 2012;54: 343-352)

Conclusions: Infant formula with PDX/GOS produces soft stools and a bifidogenic effect closer to breast milk than formula without PDX/GOS.

Klinik Çalışmalar


Yaşamın Erken Döneminde Prebiyotik Suplementasyonu

1. Intestinal mikroflora üzerine etki
2. Intestinal metabolik aktivite üzerine etki
3. Dışkı özellikleri ve GI semptomlar üzerine etki
4. Immunité ile ilişkili klinik etkiler
 - a. Enfeksiyonlar
 - b. Allerjik semptomlar
5. Prematüre bebeklerdeki çalışmalar




**MILAN MACEDONIO MELLONI
KOHORT
HİPOTEZ**

- Prebiyotik oligosakkaridler yaşamın ilk haftalarında kullanıldığında HMO'ne benzer bir etki ile immunitiyi module ederek allerjik semptomları ve enfeksiyonları azaltabilirler.



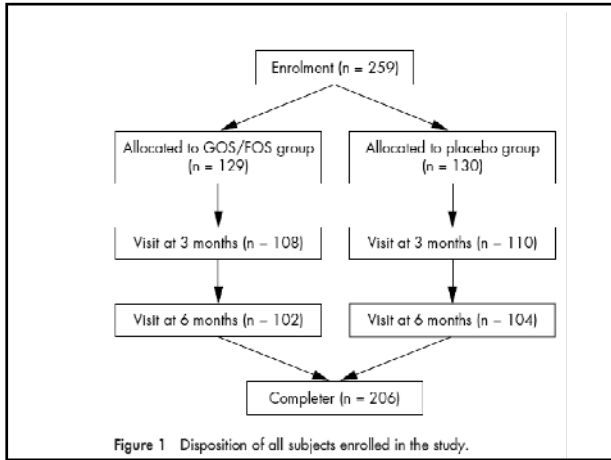
Kurgu


- Çift-kör, prospektif, randomize kontrollü çalışma
- Değişik zaman noktalarında farklı klinik sonuçlar değerlendirildi (6 ay, 2y, 5y)



• Olgular
– Anne-babada allerji öyküsü olan sağlıklı term yenidoğanlar

• Uygulama
– Prebiyotik eklenmiş
– vs placebo eklenmiş
hipoallerjenik formula (ilk 6 ay)





• **Suplementasyon dönemi**
– Kümülatif AD insidansı ve enfeksiyonlar

1. Moro GE, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months. *Arch Dis Childh* 2006;6:1277-86.

2. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first six months of life. *J Nutr* 2007;137:2420-24.

• **İzlem**
– Allerjik semptomlar ve enfeksiyonlar – 2y

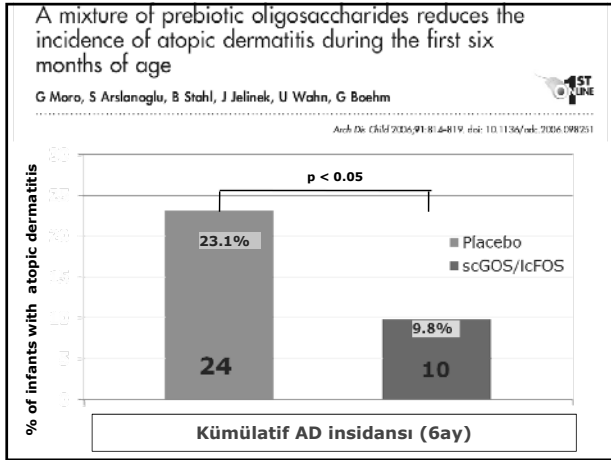
3. Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, Tandoi L, Rizzardi S, Boehm G. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces allergic manifestations and infections in formula-fed infants during the first 2 years of life. *J Nutr* 2008;138:1091-5.

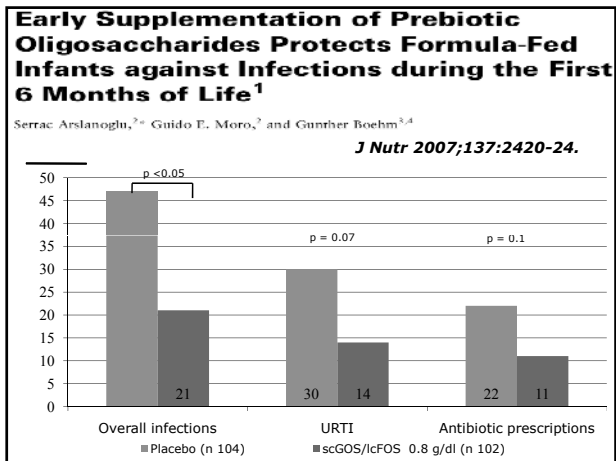
– Allerjik semptomlar – 5y

3. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G, Stahl B, Wienz F, Bertino E. Neutral prebiotic oligosaccharide supplementation early in life reduces the incidence of some allergic manifestations up to 5 years. *J Biological Regulators*, 2012 Sep.

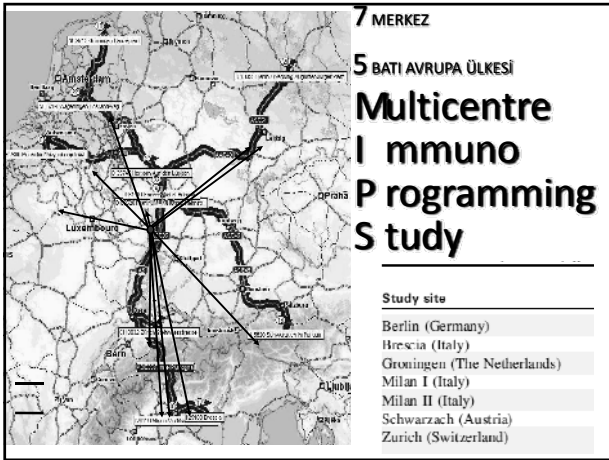


• **Prebiyotik Suplementasyonu Dönemi**
Atopik Dermatit

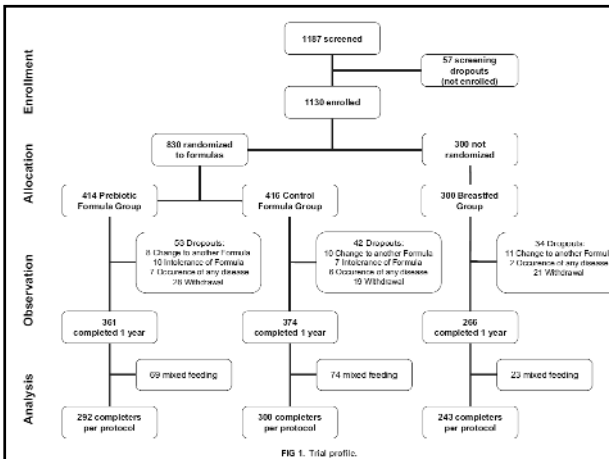












Klinik Çalışmalar Yaşamın Erken Döneminde Prebiyotik Suplementasyonu

1. Intestinal mikrobiyotik üzerine etki
2. Intestinal metabolik aktivite üzerine etki
3. Dışkı özellikleri ve GI semptomlar üzerine etki
4. Immunité ile ilişkili klinik etkiler
 - a. Enfeksiyonlar
 - b. Allerjik semptomlar
5. Prematüre bebeklerdeki çalışmalar

Eur J Pediatr (2013) 172:317–323
DOI 10.1007/s00431-012-1886-2

ORIGINAL ARTICLE

Effect of non-human neutral and acidic oligosaccharides on allergic and infectious diseases in preterm infants

Nicky Nide · Annelies van Zool ·
Elsabeth AM Westerbeek · Harrie N Lafaber ·
Runeel M van Elburg

Eur J Pediatr (2013) 172:317–323

321

Table 2 Prebiotic mixture and allergic diseases at 1 year of age

	Prebiotic mixture (n=48)	Placebo (n=42)	OR (95 % CI)	aOR (95 % CI)
Allergic dermatitis ^a	7/48 (15 %)	8/42 (19 %)	0.75 (0.25–2.27)	0.88 (0.24–2.67)
Bronchial hyper-reactivity ^b	14/48 (29 %)	10/42 (25 %)	1.36 (0.53–3.49)	1.64 (0.38–7.87)

Eur J Pediatr (2013) 172:317–323
DOI 10.1007/s00431-012-1886-2

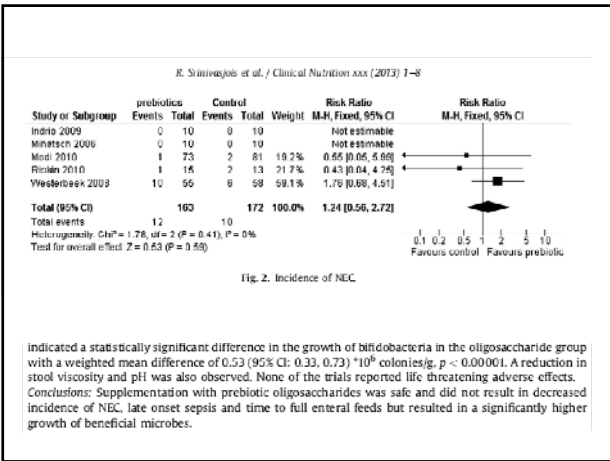
ORIGINAL ARTICLE

Effect of non-human neutral and acidic oligosaccharides on allergic and infectious diseases in preterm infants

Nicky Nide · Annelies van Zool ·
Elsabeth AM Westerbeek · Harrie N Lafaber ·
Runeel M van Elburg

In conclusion, short-term enteral supplementation of a prebiotic mixture of non-human neutral and acidic oligosaccharides between days 3 and 30 of life in preterm infants does not decrease the incidence of allergic and infectious diseases during the first year of life. Long-term follow-up of this cohort regarding health and disease is important.







Yaşamın ilk haftalarında başlanan oligosakkarid prebiotikler

1. Mikroflorayı AS ne benzer şekilde değiştirirler:

Bifidobakteri sayısı yüksek, patojen bakteri sayısı düşük

2. AS ne benzer şekilde bir intestinal ortam ve metabolik aktivite geliştirirler:

Düşük fekal pH, uygun SCF paterni, sIgA artışı

3. Bu etkilerin kliniğe yansımaları ise: daha yumuşak ve düzenli dışkılama, kısa GI transit süresi, daha iyi bir gastrik tolerans

Daha az ağlama ve regürjitasyon epizodları

Koruyucu etkileri:

4. Allerjik semptomlar ve enfeksiyonlara karşı 2 yıl boyunca koruyucu etki (allerji açısından riskli grup)

5. Yüksek riskli grupta AD riskini azaltıcı etki 5 yaşına kadar devam etmektedir. Bu yaşta tekrarlayan hisilti için koruyucu etki saptanmamıştır.

6. Düşük riskli grupta AD e karşı 1 yaşına kadar koruyucu etki.

7. Prematüre bebeklerde kullanımı güvenli bulunmuştur. NEK ve sepsise koruyucu etki saptanmamıştır. Bifidobacterileri arttırdığı ve gastrointestinal rahatsızlık bulgularını düzelttiği gösterilmiştir.



emba
EUROPEAN MILK BANK ASSOCIATION



**2nd International Congress
of the European Milk Bank Association (EMBA)**

ISTANBUL, 8th-9th NOVEMBER 2013



Donor Milk: So precious we keep it in a bank!

www.europeanmilkbanking.com

SAVE THE DATE

ORGANIZING SECRETARIAT
MILK BANK OF ITALY
Via S. Tomaso, 4, 00138 Roma
Tel.: +39 06 4940332
Fax: +39 06 4940333
www.emba.org

asertac@tiscali.it

sertacarslanoglu@gmail.com



Doç. Dr. Ener Çağrı Dinleyici

**Eskişehir Osman Gazi Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları,
Anabilim Dalı**

Ener Çağrı DİNLEYİCİ 1998 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinden mezun olduktan sonra 1998-2003 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesinde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlığı tamamladı. Halen aynı üniversitede Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları doçenti olarak Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı ve Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalında görev yapmaktadır. Temel ilgi ve çalışma alanlarını aşı ile engellenebilir hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları farmakoekonomisi, probiyotikler oluşturmaktadır. 2007 yılında ise aşı uygulamaları konusunda uluslararası sertifika programı Advanced Vaccinology programını tamamlamıştır. Neonatal maternal immunizasyon konusunda uluslararası 2 sempozyumun (INMIS) düzenlenmesini sağlamış, halen INMIS platformunun kurucu board üyesi ve başkanı olarak görev yapmaktadır. 2012 yılında uluslararası ilk pediatrik prebiyotik ve probiyotik kongresinin düzenleme kurulunda yer almıştır ve aynı toplantının 2014 yılı kongre sekreteridir. Uluslararası indekslerde 60'dan fazla makalesi, ulusal ve uluslararası kongrelerde sunulmuş 100'den fazla çalışması bulunmaktadır. Probiyotikler alanında çok merkezli çalışmaların planlanması ve yürütülmesinde görev almaktadır. European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), ISAPP (International Scientific Association of Probiotics) ve Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği üyesidir. Hobisi farklı lezzetlerin peşinde koşmak, yemek kitapları okumak, sosyal medya ve seyahat etmektedir. Evli ve Deniz'in babasıdır.

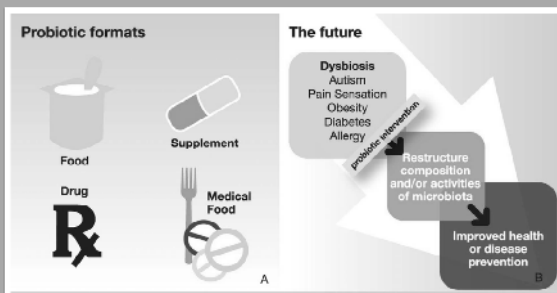


ANTİBİYOTİK İLİŞKİLİ İŞHAL VE PROBİYOTİKLER

Doç.Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ
22 Eylül 2013, VAN



PROBIOTICS



Probiotic formats

- Food
- Supplement
- Drug
- Medical Food

The future

- Dysbiosis
- Autism
- Pain Sensation
- Obesity
- Diabetes
- Allergy


probiotic intervention

Restructure composition and/or activities of microbiota


Improved health or disease prevention

Health and clinical targets addressed by studies on orally administered probiotics conducted in human subjects of different ages

Sanders ME, et al. Gut 2013;0:1-10. doi:10.1136/gutjnl-2012-302504



INTESTINAL MICROBIOTA



FETUS
Locally sterile


BABY
Breach fed: Interozone mostly anaerobic
Bottle fed: Interozone will have Bacteroides, and has Bifidobacteria

CHILD
Increase in microbial diversity following weaning or intake of solids

ADULTS
Dominant phyla: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria
Less dominant phyla: Proteobacteria, Verrucomicrobia

ELDERLY
Compared to healthy adults: Reduction in Firmicutes and Bacteroidetes, and increase in Proteobacteria and Proteobacteria

Duncan SH, Flint HJ. Maturitas (2013). <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.02.004>



Altering the flora in early life has long-term effects




Fecal Microflora in Healthy Infants Born by Different Methods of Delivery: Permanent Changes in Intestinal Flora After Cesarean Delivery

Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity

Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma

GASTROİNTESTİNAL HASTALIKLAR



OPEN ACCESS Freely available online

A Meta-Analysis of Probiotic Efficacy for Gastrointestinal Diseases

April 2013 | Volume 7 | Issue 4 | e54935

Marina L. Ritchie¹, Tamara N. Romanuk¹

¹Department of Biology, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

In conclusion, our meta-analysis containing 74 studies, 84 trials and 10,351 patients shows that in general, probiotics are beneficial in treatment and prevention of GI diseases.

More and more diseases linked to disturbed gut flora




ANTİBİYOTİK İLİŞKİLİ İSHAL 



Amaç:
Hastalıkları
oluşmadan
Önlemek!!!!



ANTİBİYOTİK İLİŞKİLİ İSHAL 

Antibiotic side effects


Nausea Abdominal distension

Headache

Abdominal pain Taste disturbance

Vomiting

Diarrhea *Antibiotic-Associated Diarrhea (AAD) is defined as otherwise unexplained diarrhea that occurs in association with the administration of antibiotics.* (NEJM 2002; 346:3344)

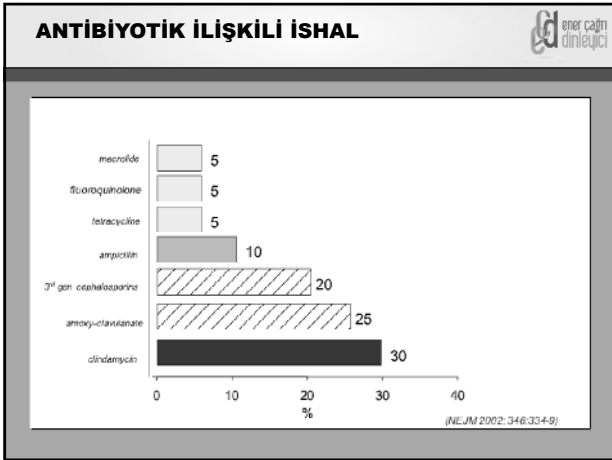


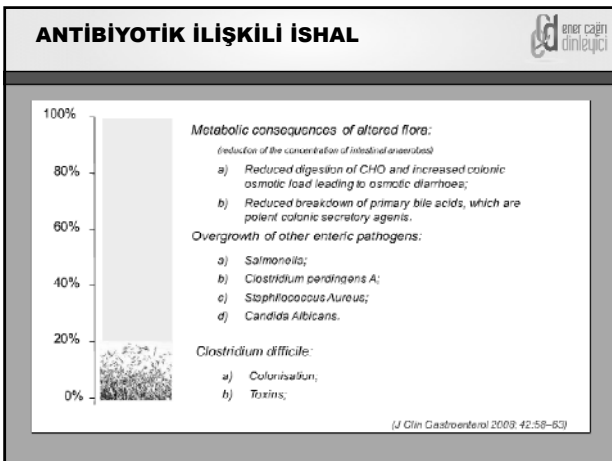
ANTİBİYOTİK İLİŞKİLİ İSHAL 

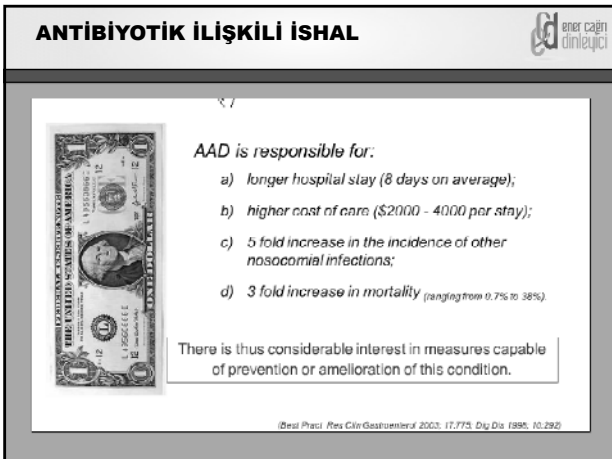
Spectrum of clinical finding

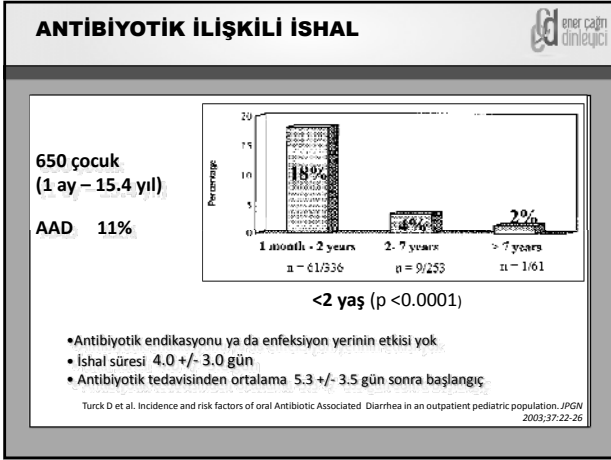
Nuisance diarrhoea Abdominal pain and cramps Fever (leukocytosis & hypotaucorimia) Colitis (C. Difficile)

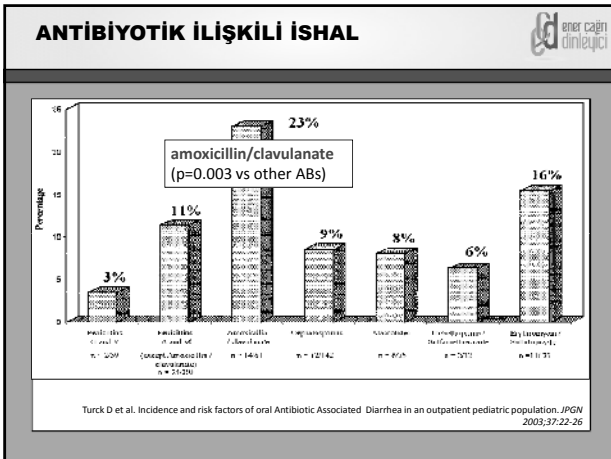


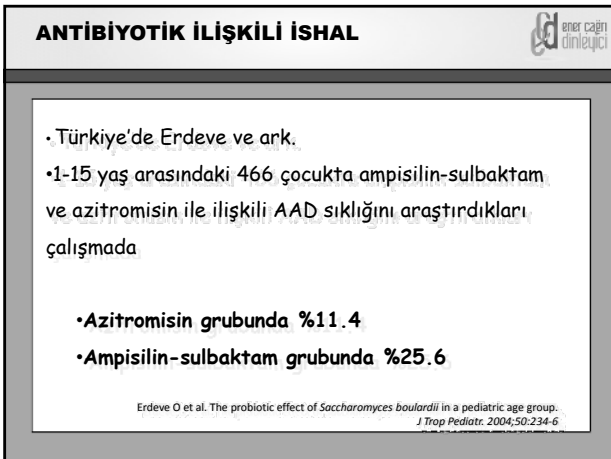













ANTİBİYOTİK İLİŞKİLİ İSHAL 

Results
A total of 31 studies were included with 4138 patients. The pooled relative risk (RR) for AAD in the probiotic group vs. placebo was 0.53 (95% CI 0.44–0.63), corresponding to a number needed to treat (NNT) of 8 (95% CI 7–11). The preventive effect of probiotics remained significant when grouped by probiotic species, population age group, relative duration of antibiotics and probiotics, study risk of bias and probiotic administered. The pooled RR for AAD during treatment for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) was 0.37 (95% CI 0.20–0.69), corresponding to a NNT of 5 (95% CI 4–10).


Conclusions
This updated meta-analysis confirms earlier results supporting the preventive effects of probiotics in AAD.


Aliment Pharmacol Ther 2012; 35: 1355–1369

AP&T: Alimentary Pharmacology and Therapeutics


Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea

Dr. S. N. Mahalingam, Dr. S. S. Chinnappa

AAP-CLOSTRIDIUM DIFFICILE-2013 


POLICY STATEMENT
Clostridium difficile Infection

µL or higher or has an increasing serum creatinine concentration, because they are at a higher risk of developing complications from CDI. No data exist for children. Other antimicrobial agents with activity against *C. difficile* include nitazoxanide, fidaxomicin (FDA approved for treatment of CDI in adults in 2011), and rifaximin; criteria for optimal use of these drugs in children are unknown. Because there is a lack of controlled studies in children, probiotics are not recommended for either the prevention or the treatment of CDI. In rare instances, severely ill patients may require cecostomy for irrigation or a colectomy. Focal transplantation (enteric administration of donor stool flora) is used anecdotally.²⁹


ANTİBİYOTİK İLİŞKİLİ İSHAL 

A randomized clinical trial measuring the influence of KEFİR on AAD. The measuring the influence of Kefir (MILK) Study.
Merenstein DJ. Arch Pediatr Adolesc Med 2009;163:750-4

İSHAL SIKLIĞI KEFİR ALAN GRUPTA AZALMAMIŞ


Does eating yoghurt prevent antibiotic-associated diarrhea? A placebo-controlled randomised controlled trial in general practice. *Conway S. Br J Gen Pract. 2007;57:953-9.*

AAD GELİŞİMİNİ ENGELLEMEDE YOĞURTUN ROLÜ OLMADIĞI GÖSTERİLMİŞ.

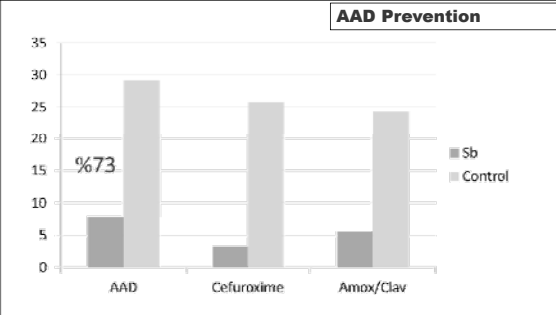
ANTIBIOTIC ASSOCIATED DIARRHEA 

- Prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea with *Saccharomyces boulardii* in children with acute lower respiratory tract infections
- China
- 2 step study
- 333 hospitalized children with LRTI
- 167 *S. boulardii* + antibiotic, 166 antibiotic
- 500 mg *Saccharomyces boulardii*
- At first step comparison of incidence of AAD between groups
- At second step, comparison of treatment success of *Sb* and ORS

Vandenplas Y et al. 2013, submitted


ANTIBIOTIC ASSOCIATED DIARRHEA 

AAD Prevention

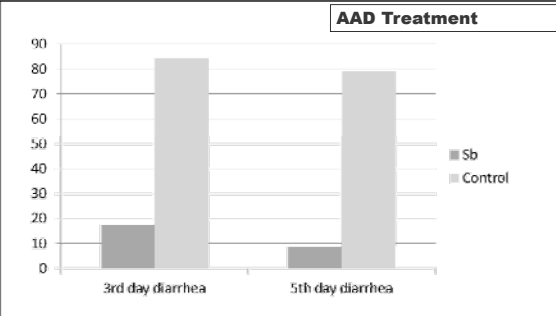


Category	Sb (%)	Control (%)
AAD	~8	~29
Cefuroxime	~3	~26
Amox/Clav	~5	~24

Vandenplas Y et al. 2013, submitted

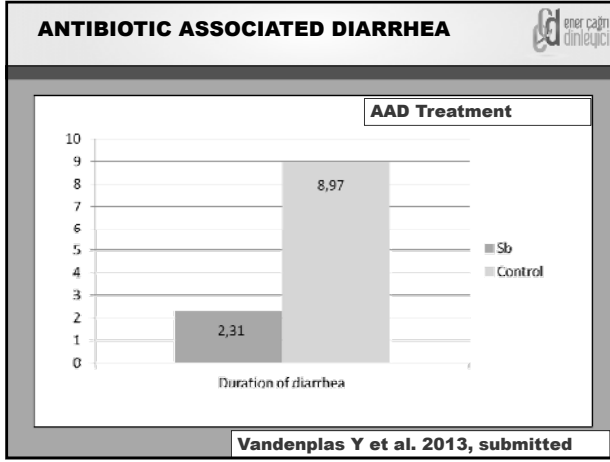
ANTIBIOTIC ASSOCIATED DIARRHEA 

AAD Treatment



Category	Sb (%)	Control (%)
3rd day diarrhea	~18	~85
5th day diarrhea	~10	~80

Vandenplas Y et al. 2013, submitted



ANTİBİYOTİK İLİŞKİLİ İSHAL

ener çağrı dergisi

AAD-Probiyotik Kullanımı-İTALYA

- 140 çocuk, medyan 41 ay, antibiyotik tedavisi başlanmış
- Çalışmadaki doktorların %90'ı çalışmadan haberdar değiller
- Hastalar ile tedavinin 2. haftasında AAD gelişimi yönünden telefon görüşmesi yapılmış
- AAD sıklığı %16
- 2 yaşının altında %28, ve amoksisilin klavulanat %18
- Doktorların %58'i antibiyotik ile birlikteprobiyotik tedavi vermişler.
- Hastaların %9'da kendisi ya da eczacı önerisi ile probiyotik tedavisi almışlar.
 - Ancak uygulanan probiyotiklerin büyük bölümü bu konuda çalışması olmayan probiyotikler

COCHRANE SUMMARIES
Independent high-quality evidence for health care decision making

ener çağrı dergisi

The use of probiotics to prevent C. difficile diarrhea associated with antibiotic use
New

Goldenberg JZ, Ma SSY, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thirumala K, Guyatt GH, Johnston DC Published Online: May 31, 2013

This review includes 31 randomized trials with a total of 4492 participants. Twenty-three studies (4213 participants) assessed the effectiveness of probiotics in preventing CDAD in participants taking antibiotics. Our results suggest that when probiotics are given with antibiotics they reduce the risk of developing CDAD by 64%. Side effects were assessed in 26 studies (3964 participants) and our results suggest that probiotics decrease the risk of developing side effects. The most common side effects reported in these studies include abdominal cramping, nausea, fever, soft stools, flatulence, and taste disturbance. The short-term use of probiotics appears to be safe and effective when used along with antibiotics in patients who are not immunocompromised or severely debilitated.



Prof. Dr. Tufan Kutlu

**İstanbul Üniversitesi,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları,
Anabilim Dalı**

Prof. Dr. Tufan Kutlu 1957 yılında Alpullu/Kırklareli’de doğmuş, Galatasaray Lisesi ‘nden sonra 1982 yılında İstanbul Tıp Fakültesi’den mezun olmuştur. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ile Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme ihtisaslarını Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve Faculte Necker/Hopital Des Enfants Malades , Paris-Fransa’da tamamlamıştır. 1995 yılında doçent, 2001 yılında profesör olmuş ve halen Cerrahpaşa tıp Fakültesi’nde çalışmaktadır.

**FONKSİYONEL
GASTROİNTESTİNAL
HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE
PROBİYOTİK KULLANIMI**

Prof. Dr. Tufan KUTLU

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

Kronik tekrarlayıcı karın ağrısı

- Okula giden çocuklarda % 11-38 arasında tekrarlayan karın ağrısı bildirilmiştir
- Roma III kriterleri
 - İki haftadan uzun süredir devam eden
 - Haftada birden fazla sayıda görülen
 - Anatömik veya biyokimyasal bozukluk olmayan karın ağrısı

Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. Gastroenterology 2006;130:1527-37

Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar

- İrritabl barsak sendromu
- Fonksiyonel karın ağrısı
- Fonksiyonel dispepsi
- Abdominal migren

Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. Gastroenterology 2006;130:1527-37

İrritabl kolon sendromu

- İrritabl kolon sendromu erişkinlerde ve büyük çocuklarda barsak geçiş düzensizlikleri (kabızlık veya ishal), gaz, şişkinlik ve bazen buna eşlik eden karın ağrıları ile ortaya çıkar.
- Sıklığı % 3.5-30 arasında bildirilmiştir.

İrritabl kolon sendromu tanısı/ Roma III kriterleri

Tanıdan önceki son 2 ay içinde aşağıdaki kriterlerin en az haftada bir kez oluşması gerekir.

1. Abdominal rahatsızlık veya karın ağrısı varlığına aşağıdaki bulguların en az ikisinin zamanın en az % 25'inde eşlik etmesi
 - a) *Yakınmaların dışkılama ile kaybolması*
 - b) *Yakınmaların dışkılama sıklığının değişmesi ile başlaması*
 - c) *Yakınmaların dışkının kıvamının değişmesi ile başlaması*
2. Enflamatuvar, anatomik, metabolik veya neoplastik bir hastalık olmaması

Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar

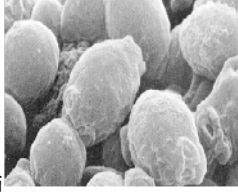
- Genetik faktörler
- Stress
- Psikolojik faktörler
- Çevresel faktörler
- Gastrointestinal faktörler
 - Mukozal enflamasyon
 - Aşırı bakteri çoğalması...
- Viseral hipersensitivite
- Gastrointestinal motilite bozuklukları...

Fonksiyonel karın ağrısı ve irritabl kolon sendromunun tedavisi

- Diyet
 - Laktoz intoleransı
 - Lifli beslenme
- Probiyotik
- Psikososyal tedavi
- Alternatif tedavi
 - Akupunktur..
- İlaç tedavisi
 - Antidepresanlar
 - Antispazmodikler
 - Siproheptadin
 - Antiasid tedavi
 - Prokinetikler
 - Diğer...

Probiyotikler

- Probiyotik yunancada "yaşam için" anlamına gelmektedir
- İntestinal eko sistemin düzenlenmesinde ve korunmasında rol oynayan ve bu nedenle tedavi amacıyla (ilaç olarak) kullanılan faydalı mikroorganizmalardır (bakteri veya mantar).



Tarihçe

- MÖ 23-79 yıllarında yaşamış olan Roma tarihçisi **Gaius Plinius** ishal tedavisinde fermente süt ürünlerinin kullanılmasını önermiştir.



Tarihçe

- **Henry Tissier**, anne sütü ile beslenen bir çocuktan ilk kez bir "*bifidobacter*" izole eden bilim adamı olup bunu "*Bacillus bifidus communis*" olarak adlandırmıştır. Bu bakteri daha sonra "*Bifidobacterium bifidum*" adını almıştır.
- Tissier bu bakterinin anne sütü ile beslenen çocukların florasına egemen olduğunu göstermiş ve ishalleri çocuklara hastalığa yol açan proteolitik bakterilerin yerine geçebilmesi için *bifidobacteri* verilmesini önermiştir.

Tissier H. Recherches sur la flora intestinale normale et pathologique du nourisson. Thesis, University of Paris, 1900, Paris, France.

Tarihçe

- Alman profesör **Alfred Nissle**, 1917 yılında, 1. Dünya Savaşı sürerken, *shigella* salgını sırasında enterokolit geçirmeyen bir askerin dışkısından bir *Escherichia coli* suşu izole etmiş ve daha sonra bunu *salmonella* ve *shigella* salgınları sırasında hastaların tedavisinde başarı ile kullanmıştır.
- ***Escherichia coli* Nissle 1917** adı verilen bu suş günümüzde halen kullanılan bir probiyotiktir.

Nissle A. Die antagonistische Behandlung chronischer Darmstörungen mit Colibakterien. Med Klin 1918;2:29-30.

Güncel probiyotik tanımı

- "**Probiyotikler, yeterli miktarda verildiğinde, konağın sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalardır**".

Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization Expert Consultation Report. 2001

Probiyotikler

- **Vücutumuzda**
 - Toplam hücre sayısı 10^{13}
 - Toplam mikroorganizma sayısı 10^{14}
- **Kolonda $\sim 10^{10}$ - 10^{11} bakteri var (1-1,5 kg)**
 - Deride 200 gr
 - Diğer yerlerde 20 gr (ağız, farenks, solunum yolları, vajina)
- 500'den fazla türde mikroorganizma toplam yüzeyi 400 m² olan barsak mukozası üzerinde bulunur

Probiyotikler

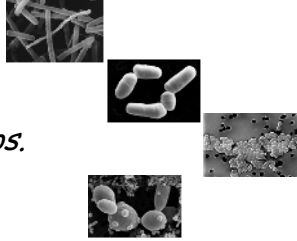
- **Sağlıkta kullanımı**
 - Barsak florasını düzenler
 - Bağıışıklık sistemini güçlendirir
 - Enfeksiyonlardan koruma
 - İshal
 - Urogenital enfeksiyonlar
 - Yoğun bakım hastaları
 - Diş çürükleri
 - Allerjiden koruma
 - Nekrotizan enterokoliti engeller
 - Kanserden koruma
 - Hiperlipidemiden koruma

Probiyotikler

- **Hastalıkta kullanımı**
 - Sindirim sistemi
 - Akut ishaller
 - Antibiyotik ishali
 - Enflamatuar barsak hastalığı
 - **İrritabl barsak sendromu**
 - Kabızlık
 - Helicobacter pylori gastriti
 - Laktöz intoleransı
 - Allerjik hastalıklar
 - Urogenital hastalıklar
 - Hiperlipidemi

Ağızdan alınan probiyotikler

- *Lactobacillus*
- *Bifidobacterium*
- *Streptococcus sps.*
- *Saccharomyces*
- Diğer..



Probiyotiklerin etki mekanizması

- İnce ve kalın bağırsak epitel hücrelerine bağlanarak patojen mikroorganizmaları inhibe eden maddeler salgılamak
- Safraı dekonjuge eden, gaz oluşturan bakterileri inhibe ederek kolondaki fermantasyonu azaltmak
- Barsaktaki pro-enflamatuar cevabı azaltmak
- Barsak motilitesini düzenlemek
- Değişik (U-opioid ve cannabinoid) reseptörler aracılığı ile viseral hipersensitiviteyi azaltmak

The use of *Lactobacillus GG* in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial

- Roma II kriterlerine göre IBS tanısı alan, 6-20 yaş arasında 50 olgu
- 6 hafta boyunca LGG veya plasebo (inülin!) verilmiş
- Tedavi sonunda LGG alanlarda % 40, plasebo alanlarda % 44 oranında (p=0.774) karın ağrısının azaldığı saptanmış (LGG daha etkili değil!)
- LGG alanlarda karın şişliğinin daha anlamlı olarak azaldığı ifade edilmiş (p=0.02)

Bausserman M, Michail S. *J Pediatr* 2005;147:197-201

A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* for abdominal pain disorders in children

- Roma II kriterlerine göre fonksiyonel dispepsi (FD), irritabl barsak sendromu (IBS) veya fonksiyonel karın ağrısı (FKA) olan 104 hasta
- 4 hafta boyunca LGG (n=52) veya plasebo (n=52) almışlar
- Tüm olgular değerlendirildiğinde LGG alanlarda %25, plasebo alanlarda % 9.6 karın ağrısı kaybolmuş. Bu etki IBS'li çocuklarda (n=37) daha belirginmiş (% 33 vs % 5)
- FD ve FKA olan çocuklarda fark bulunmamış

Gawronska A, Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. *Aliment Pharm Ther* 2007;25:177-84

Probiotische Behandlung des kindlichen Reizdarmsyndroms (Probiotic treatment of irritable bowel syndrome in children)

- Irritabl barsak sendromu olan 203 çocuk (4-18 yaş); ishal (n=50), kabızlık (n=56), ishal/kabızlık atakları (n=28), karın ağrısı (n=69)
- *E. coli* içeren probiyotik ile tedavi edilmişler (ortalama 43 gün)
- Tedavi ile karın ağrısı, ishal/kabızlık, karın şişliği/gaz, mukus gibi belirtilerin tedavi öncesine göre anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir.
- Kontrol grubu yok!!

Martens U, Enck P, Zieseniss. *Ger Med Sci* 2010

VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study

- Değişik merkezlerde izlenen, 4-18 yaş arasında 59 yeni tanı almış olgu
- 6 hafta VSL#3 veya plasebo veriliyor, 2 hafta aradan sonra gruplara uygulanan tedavi değiştirilip 6 hafta daha sürdürülüyor.
- Plasebo etkisi % 50 ye varan oranda görülse de VSL#3 tedavisinin karın ağrısı, şişkinlik ve gaz üzerine etkisinin plasebodan anlamlı olarak daha fazla olduğu (p<0.05) gösterilmiş. Dışkılama sıklığı anlamlı olarak etkilenmemiş (p=0.06)

Guandalini S, Magazzù G, Chiaro A, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51:24-30

Lactobacillus reuteri in children with functional abdominal pain (FAP)

- Roma III kriterlerine göre tanı konmuş 60 çocuk (6-16 yaş)
- Çift kör plasebo kontrollü çalışma (*L. reuteri* veya plasebo) 4 hafta boyunca tedavi, 4 hafta izlem
- *L. reuteri* alanlarda ağrı şiddetinin anlamlı olarak azaldığı, ancak her 2 grupta da ağrı sıklığının etkilenmediği saptanmıştır

Romano C, Ferrau V, Cavataio F et al. *J Pediatr Child Health* 2010

A randomized controlled trial of *Lactobacillus GG* in children with functional abdominal pain

- İrritabl kolon sendromu veya fonksiyonel karın ağrısı tanısı alan 141 çocuk,
- Çift kör plasebo kontrollü çalışma
- LGG veya plasebo; 8 hafta tedavi, 8 hafta izlem
- Olgulara tedavi başlangıcı ve bitiminde bağırsak geçirgenlik testi yapılmış

FrancaVilla, Miniello, Maria Magista et al. *Pediatrics* 2010;126:e1445-e1452

A randomized controlled trial of *Lactobacillus GG* in children with functional abdominal pain

- LGG kullananlarda karın ağrısının sıklığı ($p<0.01$) ve şiddeti ($p>0.01$) plaseboya göre anlamlı olarak azalmış
- Bu etkinin takip süresinin sonunda da halen etkili olduğu ($p<0.02$, $p<0.01$) gözlenmiş
- Tedavi başlangıcında olguların % 59'unda barsak geçirgenliği bozuk olarak saptanmış. LGG kullananlarda bu bozukluğun plaseboya göre anlamlı olarak iyileştiği gözlenmiş ($p<0.03$). Bu etki daha çok IBS'li çocuklarda gözlenmiş.

FrancaVilla R, Miniello V, Magista AM et al. *Pediatrics* 2010;126:e1445-e1452

Meta-analizi: *Lactobacillus rhamnosus GG* for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood

- LGG kullanılan 3 randomize kontrollü çalışma (290 olgu) incelenmiş
- Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde LGG alanlarda plaseboya göre tedavi yanıtının (karın ağrısı kaybolmuş veya şiddeti azalmış) anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmış
- İBS alt grubunda da bu yanıtın anlamlı olduğu görülmüş
- Fonksiyonel karın ağrısı ve fonksiyonel dispepsi olanlarda LGG ve plasebo kullanımı arasında fark bulunmamış

Horvath A, Dziechciarz P, Szaiewska H. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1302-10

Fekal transplantasyon

- Fekal mikrobiyota transplantasyonu, sağlıklı bir kişinin fekal süspansiyonunun (dışkısının), bir hastalığı tedavi etmek amacıyla, başka bir kişinin üst veya alt gastrointestinal kanalına, gastroskopi, nazogastrik veya nazojejunal tüp yardımıyla veya kolonoskopi veya lavman yoluyla aktarılmasıdır.

Fekal transplantasyon

- Sağlıklı kişiden alınan 50-60 gram dışkı, 250-300 mL su, serum fizyolojik veya sütle, blender yardımıyla süspansiyon haline getirilir, filtre kağıdından süzülür ve alıcının sindirim sistemine ulaştırılır



Fekal transplantasyon

- İlk kez 4. yüzyılda Çin'de, besin zehirlenmesi veya ağır ishalin tedavisinde, insan dışkısının ağız yoluyla verilmesi ile gerçekleştirildiği bildirilmiştir
- 16. yüzyılda, Li Shizhen ağır ishal, ateş, ağrı, kusma ve kabızlık gibi yakınmaların tedavisinde fermente edilmiş, kurutulmuş veya taze insan veya bebek dışkısının ağız yoluyla verildiğini ve daha içilebilir hale getirmek için bitkilerle karıştırarak «**sarı çorba**» haline getirildiğini bildirmiştir

Fekal transplantasyon

- İnsanda *Micrococcus pyogenes* (stafilokok) tarafından oluşturulan psödomembranöz kolitin tedavisinde ilk kez 1958 yılında 4 hastada kullanılmıştır
- Bu güne kadar dünyada 400'ün üzerinde olguya uygulanmıştır (% 75'inde kolonoskopi veya lavman, % 25'inde nazogastrik, nazojejunal tüp veya gastroduodenoskopi yardımıyla)

Eiseman et al, Surgery 1958;44:854-9
Brandt et al, J Clin Gastroenterol 2011;45:S159-67
Gough et al, Clin Infect Dis 2011;53:994-1002
Brandt et al, Gastrointestinal Endoscopy 2013

Fekal transplantasyon

- **Uygulandığı hastalıklar**
 - İnatçı *Clostridium difficile* koliti
 - Enflamatuar barsak hastalığı
- **İrritabl barsak hastalığı**
- **Kabızlık**
- Parkinson hastalığı
- Kronik yorgunluk sendromu
- Mültipl skleroz
- Miyoklonik distoni
- İnsülin direnci/metabolik sendrom
- Otizm...

**İrritabl barsak sendromu tedavisi/
Fekal transplantasyon**

- Bu güne kadar 300'ün üzerinde erişkin İBS'li hastaya uygulanmıştır
- Daha çok karın ağrısı ve ishali olan ve konservatif tedaviye yanıt vermeyen İBS'li hastalara uygulanmıştır
- Sonuçlar umut verici olsa da Crohn hastalığındaki kadar başarılı gözükmemektedir
- Bu konuda kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır

Borody TJ, Paramsothy S, Agrawal G. Curr Gastroenterol Rep 2013;15:337-43



Prof. Dr. Haluk Çokuğraş

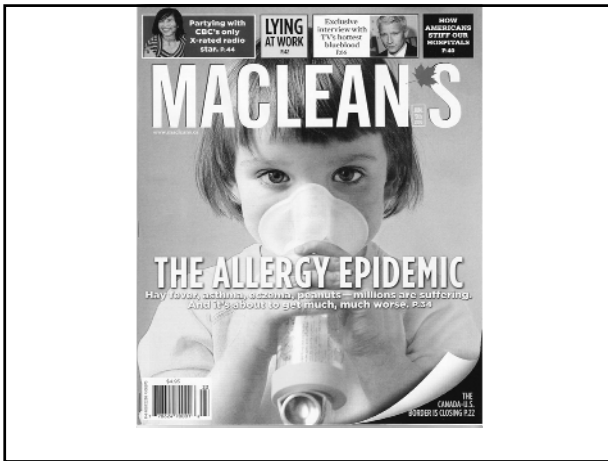
**İstanbul Üniversitesi,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı**

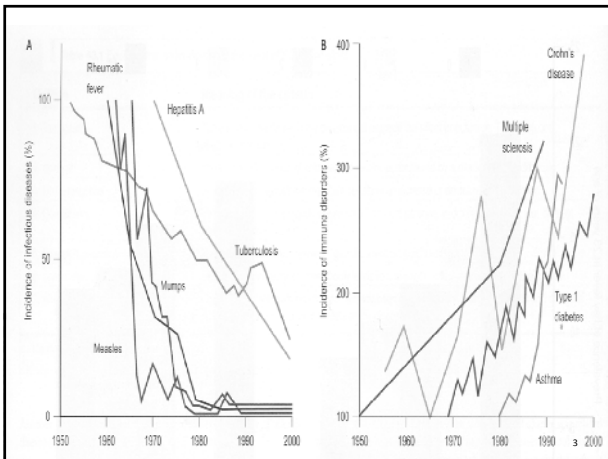
Adı Soyadı:	Haluk Cezmi Çokuğraş
Doğum yeri ve yılı:	Kandıra, 09-02-1957
Lise:	İstanbul Erkek Lisesi , 1975
Üniversite:	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,1975-1981
Uzmanlık:	İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı 1983-1988.
Zorunlu Hizmet:	Haseki Devlet Hastanesi, Sait Çiftçi Dispanseri, 1988-1989
Başasistanlık:	İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı 1989-1995.
Yandal uzmanlığı:	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji, 1994-1998. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları, 2000-2003. Çocuk Göğüs Hastalıkları 2011
Yabancı Dil:	Almanca, İngilizce.
Uzmanlık Tezi:	Kordon Kanı İmmünglobülin E Değerleri (1988)
Yandal Uzmanlık Tezi:	Ultrastructural examination of bronchial biopsies in asthmatic children (1998) Nosocomial fungal infection (2003)
Doçentlik:	Kasım 1995
Yurt dışı stajları:	Freie Universitaet Berlin Neonatology Dept. (1986-87)

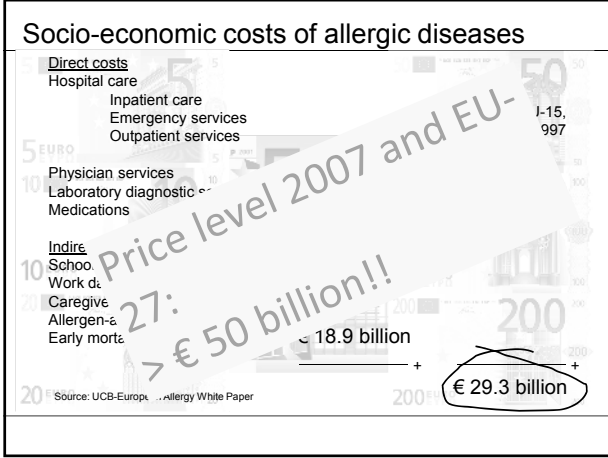
Profesörlük:	Nisan 2001
Çalıştığı birim:	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hast. ABD Allerji-İmmünoloji ve Enfeksiyon Hast. BD
Görevler:	Türk Pediatri Kurumu Başkanlığı: 2007- 2011 Türk Pediatri Boardu Başkan yardımcılığı: 2004-2009 Cerrahpaşa Tıp Fak Çocuk Sağlığı ve Hast ABD Başkanlığı 2007- 2011 Balkan Ülkeleri Pediatri Dernekleri Birliği Başkanlığı, 2010-1013. Akademik Solunum Derneği Yönetim Kurulu Üyeliği 2011- devam ediyor. Çocuk Astım Allerji Akademisi Derneği Yönetim Kurulu yeliği 2013...
Üyelikler	Turkish Pediatric Association European Associaton of Allergy Asthma Clinical Allergy Çocuk Solunum Yolları Hastalıkları Derneği Toraks Derneği TÜSAD Çocuk Allerji Astım Akademisi Derneği Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği İmmünoloji Derneği International Pediatric Association

Allerjik Yürüyüş ve Allerjik Hastalıklardan Korunma

Dr. Haluk Çokuğraş
İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
21.09.2013
Van







Allerji...

- Genetik ve çevresel etkenler arasındaki mültifaktoriyel etkileşim.
- Allerji giderek artıyor; “batı tipi yaşam biçimi”???
- AB ülkeleri için yılda 45 milyon EU yükü
- Medikal olduğu kadar sosyal ve ekonomik sorun.

5

Allerji

- İnsanların büyük kısmı için zararsız olan bir maddenin bazı insanlarda yol açtığı olumsuz tepki...

6

Allerji (Birkaç yüzyıl sonra)...

- İnsanların bazıları için zararsız olan bir maddenin toplumun büyük çoğunluğunda neden olduğu olumsuz bir tepki

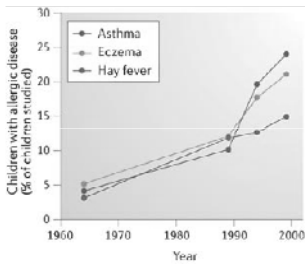
Acaba allerjik belirtiler insanlarda fizyolojik bir davranış biçimi mi olacak ?

7

Allerjik Hastalıklar

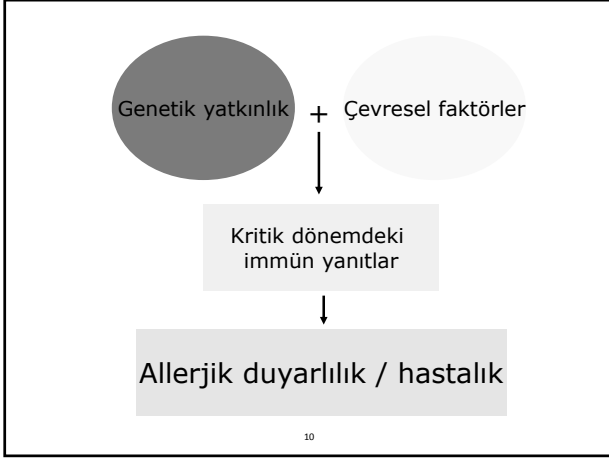
- Atopik dermatit (ekzema)
- Astım bronşiyale
- Allerjik rinit
- Anafilaksi
- Besin allerjileri
- İlaç allerjileri
- Gastrointestinal allerjiler.

Allerjik hastalıkların sıklığındaki artış 9-12 yaş grubu çocuklar, Aberdeen, UK, 1964-1999.



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Immunology

Devereux Nature Reviews Immunology 6, 869-874
9



Allerji ile ilişkili genler



- 5q31-33: IL-3,4,5,13, GM-CSF
- 11q13: Yüksek afiniteli IgE reseptörü
- 13q12-14 : CD80, CD86
- 16q12: IL-4 alfa subünitesi
- 17q11: RANTES
- 1q21 ve 17q25: Deri inflamasyonu
- ADAM 33: Astımla ilişkili

Eugenia L. Immunol Allergy Clin N Am 2005; (25):231-46

11

Allerjik hastalıklarda korunma

- Primer:
 - Riskli kişide duyarlılaşmanın önlenmesi
- Sekonder:
 - Duyarlılaşmış kişide hastalık gelişiminin önlenmesi
- Tersiyer:
 - Hastalık semptomlarının azaltılması

12

Primer korunma-1

(Pre- ve perinatal dönemi ilgilendirir.)

- Maternal sigaranın önlenmesi
- Beslenme:
 - Üçüncü trimesterde hipoallerjenik diyet ?
 - **Anne sütü ile beslenme**
 - Laktasyonda hipoallerjenik diyet
 - Katı besinlerin geciktirilmesi

13

Primer korunma-2

- Aeroallerjenlerle erken duyarlaşmanın önlenmesi
- Evde hayvan beslenmemesi ?
- Kreşe başlama yaşının geciktirilmesi ?
- İnfeksiyonlardan korunma ?

14

Sekonder korunma

- Riskli bebeklerin belirlenip olası allerjenlerden ve iritanlardan korunması.
- Profilaktik ilaç ???
- İmmünoterapi ?

15

Tersiyer korunma

- Semptomların önlenmesi
- Hava kirleticileri, sigara, allerjenler, ilaçlar
- İmmünoterapi

16

ASCIA raporu

- Ailesel allerji öyküsü çocuk için en önemli risk
- Hamilelikte
 - Diyet kısıtlaması,
 - İnhalan allerjenlerden kaçınma yararsız
- Anne sütü önerilir (A.S. yoksa riskli bebeklerde hipoallerjenik formüla)
- Emziren annede hipoallerjenik diyet yararsız

Prescott SL Med J Aust 2005;189(9):464-7

17

ASCIA raporu (devam)

- Keçi sütü besin allerjisi riskini azaltmaz
- Ek besinler 4-6 aydan sonra
- Daha sonraki besin kısıtlaması yararsız
- Erken HDM uyarısına karşı önlem (?)
- Evde hayvan varsa ve çocukta hayvan allerjisi yoksa, hayvan kalmalı
- Probiyotiklerle ilgili yeterli veri yok (yararsız)
- Hamilelikte ve sonrasında sigaradan kaçınmak önemli
- AR'li çocuklarda IT astım gelişimini önleyebilir.

18

Allerjik yürüyüşü önlemede olası stratejiler...

- Beslenme biçimi
- Çevresel yükün azaltılması
- Daha etkin immunoterapi
- İlaçlar
- Gen tedavisi
- “Yaşam” biçimi???



19

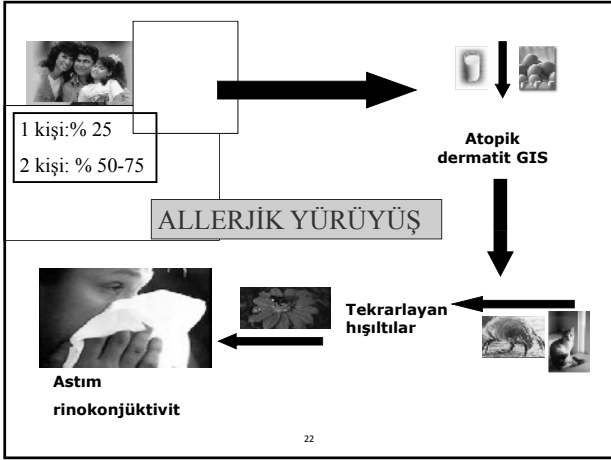
Araştırma Konsorsiyumları

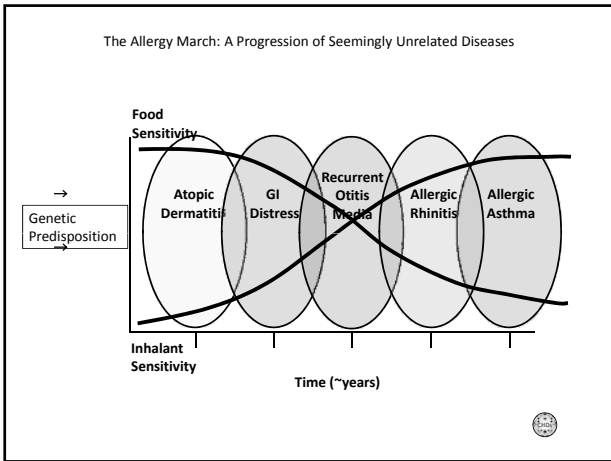
- PROTALL
- EUROPREVALL
- EU-SAFE
- ACW

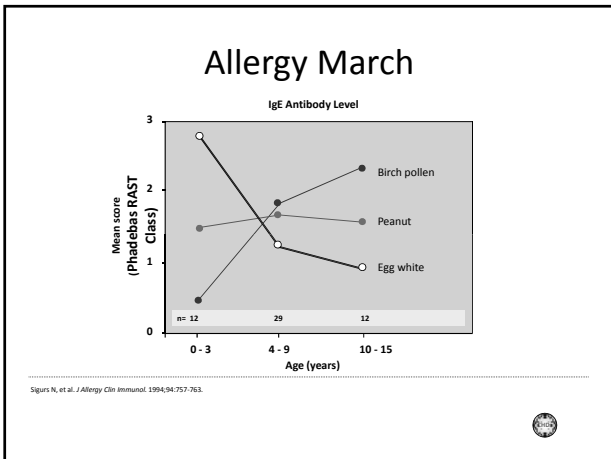


Allerjik Hastalıklar









AD-Solunum yolu allerjisi...

- Atopik dermatitli çocukların yarısında astım, 2/3'ünde allerjik rinit gelişiyor.

Spergel JM J Allergy Clin Immunol 2003;112(6 suppl):118-27.

- Risk faktörleri: İlk yılda akar ve yumurta duyarlılaşması, uzun süreli besin allerjisi belirtileri ve erken ekzema

Lauener R. Ther Umsch. 2001;58(5):262-5

25

Atopik ailelerden doğan 100 çocuk 22 yıl izlenmiş.

Rhodes HL, et al. Am J Respir Clin Care Med 2002;165:176-80

1.yıl 22.yıl

- AD: %20 %5
- AR: %3 %15
- Astım için ilk yaş içerisindeki besin duyarlılığı (odds r: 12.3), inhalan allerjen duyarlılığından (odds r: 4.6) daha önemli bir risk faktörü.

26

Prenatal faktörler



Allerjenle karşılaşma

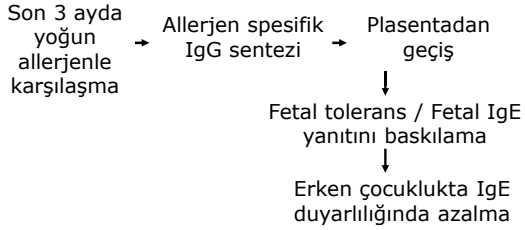
- Allerjen ile karşılaşılan döneme göre farklı sonuçlar ortaya çıkar:
 - Polenlerle intrauterin ilk 6 ayda karşılaşma postnatal duyarlılığı artırır; son trimesterde karşılaşma duyarlılığı azaltır.

Van Duren-Schmidt K, et al. Pediatr Res 1997;41:128-31.

27

Prenatal faktörler

Allerjenle karşılaşma



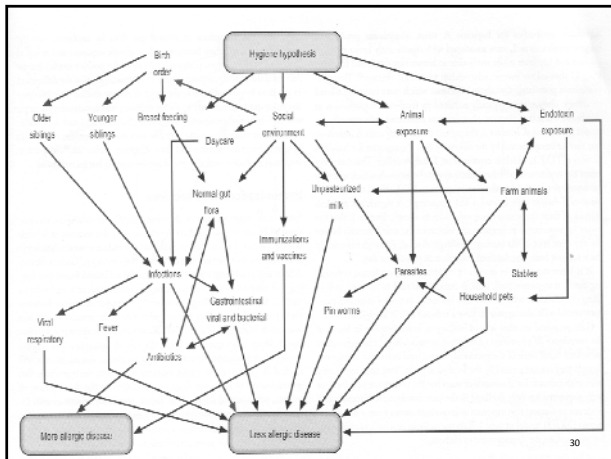
Warner JO, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11(Suppl.13):6-8.
 Szepefalusi Z, et al. *Pediatr Res* 2000;48:404-7.
 28 Jarrett EE, Hall E. *Immunology* 1983;48:49-58.

Postnatal faktörler

Hijyen hipotezi: ATOPIK HASTALIK SIKLIĞI DAHA AZ

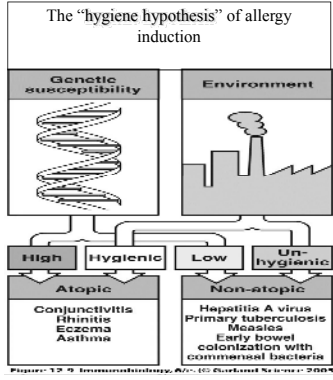
- Kalabalık aileler / fazla büyük kardeş sayısı
Strachan DP. BMJ 1989;299:1259-60.
- Kreşe giden çocuklarda
Ball TM, et al. NEJM 2000;343:538-43.
- Kırsal bölgelerde ve çiftliklerde yaşayanlarda (çiftlik hayvanları ile teması olanlarda)
von Mutius E. J Allergy Clin Immunol 2002;109:S25-32.
- Tüberkülin cevabı yüksek olanlarda
Shirakawa T, et al. Science 1997;275:77-9.
- Kızamık geçirenlerde
Shaheen SO, et al. Lancet 1996;347:1792-6.
- Solunum yolu enfeksiyonu geçirenlerde
Illji S, et al. BMJ 2001;322:390-5.
- Yeni doğan döneminde sepsis geçirenlerde
Çetinkaya F, et al. Int Arch Allergy Immunol 2007;142:145-50.
- Antibiyotik kullananlarda
Farooqi IS, Hopkin JM. Thorax 1998;53:927-32.
- Orefekal mikroplarla (Hepatit A, *H. pylori*, toxoplazma) enfeksiyon geçirenlerde
Matricardi PM, et al. BMJ 2000;320:412-7.
Kosunen T, et al. Clin Exp Allergy 2002;32:373-8.

29



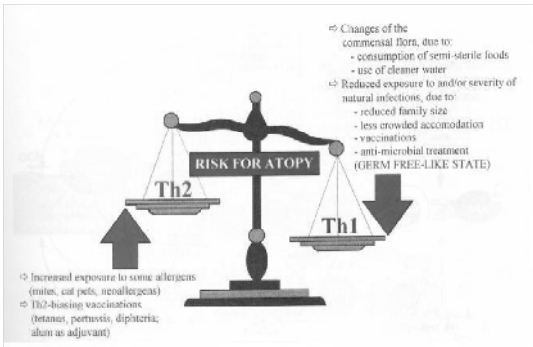
30

Genetics and Environment are important for the development of allergies



31

Hijyen hipotezi



32

Th-1/Th-2 dengesini sağlamak için immün modülasyon ???

- İmmün sistemi modifiye eden probiyotikler.
- Allerjenle doğrudan ya da aşı ile erken karşılaşarak immün sistemi Th-1-yanıtına yönlendirmek ya da tolerans sağlamak.
- İlaçların immünmodülatuar etkileri (kortikosteroidler, cyclosporine ve tacrolimus).
- Proinflamatuvar sitokinlerin engellenmesi (sentezlerinin ya da reseptörlerinin blokajı ya da solubl reseptörler ile)
- Anti-inflamatuvar sitokinler ve yeni ilaçlar (?)

33

Ev Hayvanları



- 400 çocuk ilk yaşta hayvanlarla birlikte:
7-9. yaşlarda daha az allerjik rinit ve 12-13 yaşlarında daha az astım. ^{Hesselmar 1999}
- Kedi sahibi olmak kedi allerjenlerine karşı duyarlılaşmayı anlamlı ölçüde artırıyor.
(Custovic A et al, Manchester 2001)



34

David Hide Asthma and Atopy Research Centre-Isle of Wight ²⁰⁰³

- 58 yüksek riskli bebek
anne sütü veya tam hidrolize formula
HDM 'e karşı önlem (akaridler ve özel yatak takımları).
- 8. yaşta hisilti, gece öksürüğü, astım, ve atopi **anlamlı ölçüde azalmış.**

35

Childhood Asthma Prevention Study-Australia (CAPS) 2004^{Peat}

- >600 yüksek riskli çocuk (antenatal)
- Omega-3 ve ev tozu akarına karşı koruyucu önlemler.
- 3. yaşta öksürük ve akar sensitizasyonu anlamlı derecede azalmış, ama hisilti etkilenmemiş.



36

“PEAK” Study

- Erken inhale steroidler allerjik duyarlaşmayı ve sonraki allerjik yürüyüşü (astımı) engelliyor

Guilbert TW J Allergy Clin Immunol 2004;116(4):930-1

37

Bazal membran kalınlaşması ve ICS

Bazı çalışmalar inhale steroidlerin BM kalınlaşmasını önlediğini (1,2), bazıları da önleyemediğini düşündürmektedir (3,4,5).

1. Mauad T. Asthma therapy and airway remodeling. J Allergy Clin Immunol.2007;120:997-1009.
2. Jeffery PK, al. Am Rev Respir Dis. 1992;145:890-9.
3. Boulet LP, Am J Respir Crit Care Med. 2000;165:1308-13.
4. Sont JK, Thorax 2002;57:309-16.
5. Murray CS. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008;8(1):77-81.

38

START

- N:7000 hasta (6-60 yaş), 31 ülke
- Çocuklar 5-15 yaş. (N:3000)
- Son 2 yılda tanı almış hafif persistan astımlılarda 200 ve 400 mcg/gün budesonide tedavisi (3 yıl)
- Randomize, plasebo kontrollü.

Rauwels RA et al. Lancet 2003;361(9363):1071-6

39

START

- Erken inhale steroid kullanımı
 - Ağır astım atağı riskini (%44),
 - Acil hastane başvurularını (%67),
 - Hastanede kalış süresini (%69)
 - Okul günü kaybını (%37) azaltıyor.
- Uzun süreli etkileri ???

Rauwels RA et al. Lancet 2003;361(9363):1071-6

40

Prevention of Early Asthma in Kids

- <3 yaş, 285 yüksek riskli çocuk, düşük doz inhale steroid (2 yıl)
- Randomize, plasebo kontrollü
- "2-3 yaşlarında başlanan ICS hastalığının doğal seyrini değiştirmiyor"
- "Tedavi kesildikten 1 yıl sonra, ICS alan ve almayanlar arasında hastalığın ağırlığı, atak sıklığı ve SFT açısından fark yok."

Guilbert TW, et al. N Eng J Med 2006;354:1987-2005

National Heart, Lung, and Blood Institute, 2006, 17:36

41

Cetirizine

- ICAM-1'i bloke ediyor.,
- Hipotez: Eozinofillerin akciğerlere göçünü de engellerse astımı da önleyebilir.
- Randomize, kontrollü, prospektif çalışmada 817 AD'li çocuk 1-2 yıl izlendiğinde astım insidansı açısından bir fark yok.
- Subgrup analizleri: Ev tozu akarı ve ot polenleri ile olan astimlilerde azalma saptandı.

ETAC Study Group: Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomised, placebo-controlled trial: First results of ETAC. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:116

42

PAT (Preventive Allergy Treatment)

Amaç:

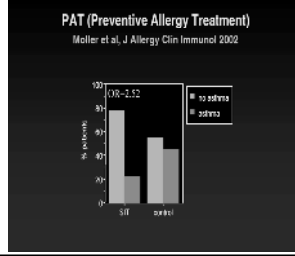
SIT, polene duyarlı astımı olmayan çocuklarda astım gelişimini engelliyebilir mi?

Süre: 3 yıl

Yöntem:

randomize 208 çocuk
3 yılın sonunda:
-92 çocuk kontrol grupta
-97 çocuk SIT aldı

Moller et al. JACI, 2002



43

BESLENME...



Çağa özgü beslenme ???

- Değişen beslenme alışkanlıkları
- Obezite eğilimi
- Katkı maddeleri
- Eser elementler, antioksidanlar, C ve E vitaminleri, probiyotikler ve omega 3 yağ asitlerinin koruyucu etkisi ???
- Anneye ya da çocuğa diyet???

Green LS Nutrition 1999;15:899-907

Hijazi N Thorax2000;55:775-9

Mellis CM Med J Aus 2002;177:Suppl:78-80

45


- Beslenme şekli astım ya da atopi sıklığını artırır mı ?
- Beslenme şekli astımın ortaya çıkmasını engeller mi ?
- Beslenme şekli ile astım semptomları arasında ilişki var mıdır ?
- Obezite ile astım arasında ilişki var mı ?




46

Astım-Obezite

- Obezite:
 - Solunum fonksiyonlarını etkiler.
 - Uyku apnesi ve GÖR'ü artırır.
 - Solunum işini artırır.
 - Ven.-perfüzyon dengesini bozar.
 - Sedanter yaşama yol açar.
 - Leptin düzeyleri ?



- Astım:
 - Hareket kısıtlılığı
 - Kullanılan ilaçlar (steroidler ?)



47

Atopi açısından riskli gebelerde besin kısıtlaması (n:165)

- Üçüncü trimesterde ve emzirme süresince: İnek sütü, yumurta, fıstık kısıtlanmış.
- Bebeklere: 1 yıl inek sütü
2 yıl yumurta
3 yıl fıstık, balık verilmemiş.

2 YIL SONRA

- Besin allerjisi
- Süt duyarlılığı

7 YIL SONRA

- Besin allerjisi
- AR
- Astım
- SFT
- Besin ve aeroallerjen duyarlılığı
- Sp-IgE
- Nazal eozinofili

↓

DEĞİŞMEMİŞ !!!

Zeiger RS et al. JACI,1995

48

Cochrane sistematik analiz:

- Gebelikte diyet: AD'yi önlemiyor; prematürite ve DDA'na neden oluyor.
- Emziren anne diyeti: Bazen yararlı

Kramer MS. J Cochrane Library 2004

- 18 çalışmanın metaanalizi: İlk üç ayda anne sütü koruyor

Gdalevich MJ Am Acad Dermatol. 2001;45(4):520-7.

49

Anne sütü ve ekzema

- Tek başına >4 ay anne sütü, 4 yaşına dek ekzemadan koruyor. 4 yaşına dek allerjik yürüyüşü azaltıyor.

Kull I.J Allergy Clin Immunol 2005;116(3):657-61.

ANNE SÜTÜNÜ ÖNERMEYE DEVAM !!!

50

Probiyotikler

Ağız yolu ile yeterli miktarda alındığında konağın mikroflorasını değiştirerek o konağın yararına sağlık etkileri oluşturan mikroorganizmalardır.

Atopik yürüyüş ve probiyotikler

- İntestinal permeabilityyi onarıyor
- Barsak mikroflorasını düzenliyor
- Barsakta immunojenik bariyeri artırıyor
- Proenflamatuar sitokinleri baskılıyor

PROBIYOTİKLER AŞTİMDAN KORUNMADA
ETKİLİ OLABİLİR ???

Del Giudice MM. Probiotics in the atopic march. Dig
Liver Dis 2006;38 suppl 2:288-90
52

- Barsak florası patojen bakterilerin çoğalmasını engeller, konakta immünolojik sistemde mukozal ve sistemik yanıtın gelişimi için önemli bir rol oynamaktadır.
- Doğru zamanda ve doğru miktarda verilecek probiyotiklerin barsak florasını düzenleyeceği, alerjik marşın ilk basamağı olan AD gelişimini önleyebileceği umulmuştur.
- Ancak mikroflora değişikliklerinin atopi gelişimi üzerine etkisinin açıklanması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

- Barsaklarımızda en çok kolonda olmak üzere 400'den fazla farklı türde ve milyarlarca bakteri bulunmaktadır.
- Yenidoğan döneminde steril olan barsaklarda anne florası, doğum şekli (sezaryen-vaginal doğum), beslenme şekli (anne sütü-mama), prematürelite, hastanede yatış, antibiyotik kullanımı gibi faktörlerden etkilenerek bakteri kolonizasyonu şekillenir

- Anne sütü ile beslenen bebeklerde *Bifidobacterium* türleri baskın iken, mama ile beslenen bebeklerde aerop ve anaerop çeşitli bakteriler florayı oluşturur.

- Bjoksten ve ark., barsak florası ve atopik hastalıklar ile ilgili yaptığı çalışmada atopik çocuklarda daha az *Bifidobacterium* spp. daha çok *Clostridium difficile* saptamıştır.
- Penders ve ark. süt çocuklarında florada *Clostridium* miktarının fazla olması ile atopik hastalıkların insidansında artış saptamıştır.
- Kendler ve ark. alımalarında besin lolan ve olmayan atopik dermatitli hastalarda barsak florasında anlamlı fark saptamamıştır.

- Probiyotiklerin bağışıklık sistemi üzerine baskın olarak Th1 lenfosit yanıtını oluşturması, IgE üretimini azaltması, TNF alfa, IL10, IL12 gibi antienflamatuvar sitokin salgısını uyarması ile alerjik hastalıklarda kullanımı araştırılmıştır. Bunlardan özellikle riskli ocuklarda AD gelişiminin önlenmesinin araştırıldığı çalışmalar göze çarpmaktadır.

- Kalliomaki ve ark. probiyotiklerin AD gelişimini önlemesi üzerine yaptıkları çalışmada alerjik öyküsü olan 156 gebeye, doğum öncesi dört hafta ve doğum sonrası bebeğe altı ay 1×10^{10} *Lactobacillus GG* verilmiştir. Bebeklerin iki, dört ve yedi yaşlarında AD gelişme sıklığında plasebo grubuna göre anlamlı derecede azalma saptanmıştır ancak diğer allerjik hastalıklar üzerine etkisi olmadığı görülmüştür.

Probiyotik kullanımı

- Doğum öncesi dört hafta, doğum sonrası 6 ayda probiyotik, (1×10^{10} *Lactobacillus GG*) atopi insidansını (AD) 4 yaşa dek azaltmıştır.

Ancak,

- Total IgE → etkisiz
Sp-RAST
Prick deri testi
- Astım üzerine etkisi ?

Kalliomaki M. Lancet 2001
Kalliomaki M. Lancet 2003 59

Probiyotikler

- *Lactobacillus rhamnosus*, randomize, çift kör, plasebo-kontrollü çalışmada (n:132) :
 - Riskli bebekler için prenatal olarak gebelere ve postnatal da bebeklere 6 ay probiyotikler verilmiş.
 - 2 yaşında, kontrol grubuna göre daha az ekzema gelişirken, total IgE ve antijen-spesifik IgE düzeyleri, ile deri testlerinde bir farklılık olmamış.
 - Altı bebekte astım gelişmiş, probiyotiklerin astıma etkisi gösterilememiş.

Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, et al: Probiotics in primary prevention of atopic disease: A randomised placebo-controlled trial. Lancet 2001;357:1076

60

- Abrahamsson ve ark. 188 gebeye 36 GH - doğuma kadar randomize olarak *Lactobacillus reuterii* 1×10^8 CFU ya da plasebo vermişlerdir. Doğum sonrası bir yıl daha aynı dozda probiyotik alan bebeklerde bir yaşında AD gelişme oranı farklı değilken (%36 plasebo ile ,%34 probiyotik ile) iki yaşında probiyotik alan grupta bu oran anlamlı olarak azalmıştır (%20 plasebo ile ,%8 probiyotik ile $p < 0,02$).

- Wickens ve ark. alerjik yatkınlığı olan 474 bebeğe doğumdan itibaren *Lactobacillus rhamnosus* ve *Bifidobacterium animalis* plasebo ile karşılaştırıldığında, *Bifidobacterium animalis* verilen grup ile plasebo grubu arasında atopik dermatiti (AD) gelişimi açısından anlamlı fark saptanmazken *Lactobacillus rhamnosus* alan grupta AD sıklığı plaseboya göre %50 oranında az görülmüştür.

- Kim ve ark. yaptıkları çalışmada 112 alerjik yatkınlığı olan *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* ve *Bifidobacterium lactis* kullanan ve ilk üç aydan sonra mama ile beslenen bebekler AD sıklığı ve IgE düzeyleri açısından incelendiğinde probiyotik kullanan bebeklerde kontrol grubuna göre AD sıklığı anlamlı olarak az saptanmış ancak IgE düzeyleri açısından fark bulunmamıştır.


- Soh ve ark. çalışmasında inek sütü ve mama ile beslenen bebeklerde, probiyotik ve plasebo kullanan gruplar arasında AD gelişimi ve IgE düzeyleri arasında anlamlı fark saptamamıştır.

- İlk olarak Majamaa ve ark. yaptığı çalışmada inek sütü alerjisi olan 27 çocukta diyet, nemlendirici ve yerel steroid tedavisine ek olarak *Lactobacillus rhamnosus* veya plasebo verilmiş, probiyotik alan hastaların SCORAD puanı anlamlı olarak daha az bulunmuştur.

- Rosenfelt ve ark.'nın yaptığı çalışmada *Lactobacillus rhamnosus* ve *Lactobacillus reuteri* verilen AD'li çocuklarda özellikle IgE yüksekliği ve deri testi pozitifliği olan olgularda SCORAD puanında plaseboya göre anlamlı azalma saptanmıştır.
- Weston ve ark. *Lactobacillus fermentum* kullanan orta şiddetli AD olan hastaların kontrol grubuna göre anlamlı SCORAD skoru ve klinikte düzelme saptamışlardır.
- Viljanen ve ark. AD tanılı hastalarda *Lactobacillus GG* kullanımı sonrası plaseboya göre SCORAD puanında azalma, TNF alfa düzeyinde azalma ve fekal IgA düzeyinde artma saptamışlardır.

- Sitsek ve ark. *Lactobacillus rhamnosus* ve *Bifidobacterium lactis* kullanan AD'li çocuklarda kontrol grubuna göre sadece gıda duyarlılığı olan AD'de SCORAD puanında anlamlı azalma göstermiştir.
- Olumlu sonuçlar bildiren yayınların aksine, Fölster-Holst ve ark., Grüber ve ark. ve Brouwer ve ark. *Lactobacillus rhamnosus* kullanarak yaptıkları çalışmada AD üzerine probiyotiklerin olumlu bir etkisini gösterememişlerdir.

- AD tedavisi ve önlenmesinde probiyotik kullanımı ile ilgili çalışmaların bütününe bakıldığında çelişkili sonuçlar dikkati çekmektedir. Yapılan metanalizlerde de bu durum değişik dozda ve değişik suşlarda ve karışım halinde probiyotik kullanımına, uygulama sürelerinin farklı olmasına, izlem sürelerinin, hasta yaş grubu ve karakteristiklerinin farklı olmasına bağlanmıştır.



WAO
WORLD ALLERGY ORGANIZATION

Clinical Use of Probiotics for Pediatric Allergy
A position paper of the WAO Special Committee on Food Allergy

XXII World Allergy Congress
CANCÚN, MÉXICO
4-8 December 2011



WAO
A Meeting of the World Allergy Organization
A World Federation of Allergy, Asthma & Clinical Immunology Societies

Alessandro Fiocchi, December 5th, 2011
Chair, the WAO Special Committee on food allergy

WAO Raporu

Probiyotiklerin allerjiyi önlemede bazı yararlı sonuçları olmakla birlikte, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



Prof. Dr. Ateş Kara

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı

Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi

1970 yılında Ankara'da doğan Ateş Kara, Ankara Lisesi'ni ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İng)'ni bitirdi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimini 2000'de tamamladı. 1998-1999'da Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başasistanlığı yaptı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi'nde çocuk enfeksiyon hastalıkları yandal ihtisasını 2002'de bitirdikten sonra aynı üniteye çalışmaya devam etti. 2004 yılında pediatri doçenti, 2010 yılında profesör oldu. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Öğretim üyesi olan Dr. Ateş Kara, halen Enfeksiyon Hastalıkları Derneği genel sekreteri görevini de yürütmektedir. Ayrıca, kamu kurum ve kuruluşlarında farklı danışmanlık görevleride bulunmaktadır.

AKILCI İLAÇ - ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Prof. Dr. Ateş Kara

Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Akılci İlaç Kullanımı

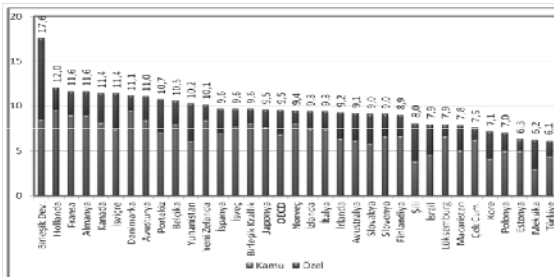
Kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre;

- **uygun ilacı,**
- **uygun süre ve dozda,**
- **en düşük fiyata ve kolayca** sağlayabilmeleri

Conference of Experts on the Rational Use of Drugs, WHO/CONRAD/WP/RU, Nairobi, Kenya, (1985)



Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (OECD) Raporu OECD Ülkelerinde Toplam Sağlık Harcamalarının GSYİH İçindeki Payı, %



www.oecd.org - OECD Health Data - 2010

Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (OECD) Raporu

Sağlığa ayrılan pay;

ABD'de % 17.6

İngiltere'de % 9.6

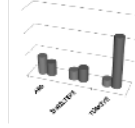
Türkiye'de % 6.1

Toplam sağlık harcamaları içinde ilaca ayrılan pay;


ABD'de % 12.2


İngiltere'de %12.3

Türkiye'de % 46



www.oecd.org – OECD Health Data - 2010

- 
1. Kalp-damar % 19.3
 2. Santral SS % 15.8
 3. Metabolik % 15.3
 4. **Antibiyotik % 9.9**
 5. Solunum sist. % 9.3

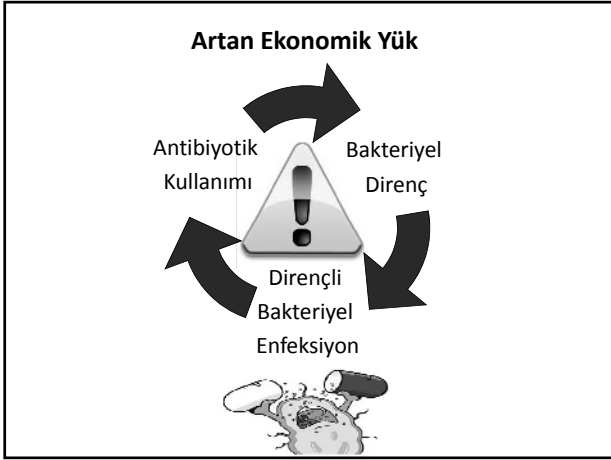
- 
1. **Antibiyotik % 19**
 2. Ağrı kesici % 12
 3. Kas-iskelet sist. % 11
 4. Solunum sist. % 8.6
 5. Vitamin % 7.3

Antibiyotikler

- Reçetelerin % 3-25'i
- ilaç harcamalarının % 6-21'i
- Hastane harcamalarının % 50'si

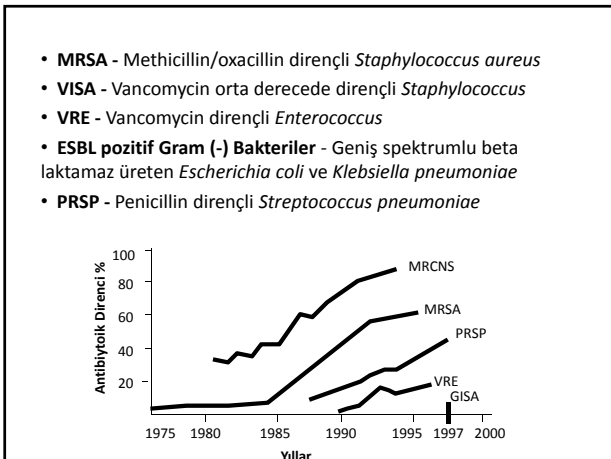


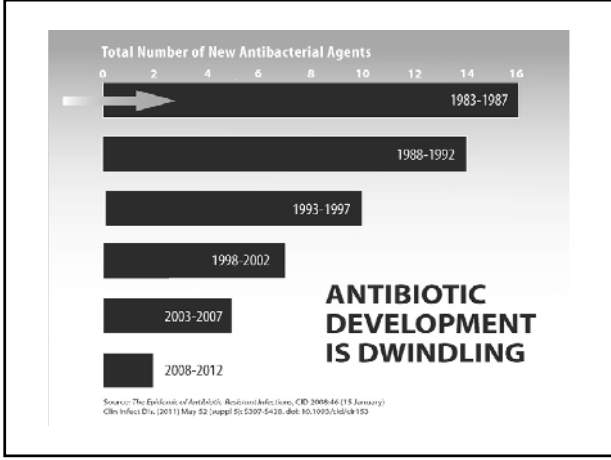
İnleksiyon	Rx	Bakteriyel Etyoloji
ÜSYİ	% 30	% 5
Otitis media	% 76	% 65
Farenjit	% 62	% 25
Bronşit	% 59	% 10
Sinüzit	% 70	% 40



Antibiyotik Geliştirilmesi ve Direnç Gelişmesi

Antibiyotik	Keşfedildi (İnflamasyon yılı)	Direnç bildirildi	Direnç Mekanizması	Bakteriler
Penicillin G	1940 (1945)	1940	Penicillinase	<i>S. aureus</i>
Streptomycin	1944 (1947)	1947	S12 ribosomal mutations	<i>M. tuberculosis</i>
Tetracycline	1948 (1952)	1952	Efflux	<i>Shigella dysenteriae</i>
Erythromycin	1952 (1955)	1956	23S rRNA methylation	<i>S. aureus</i>
Vancomycin	1956 (1972)	1988, 2004	D-Ala D-Ala replacement	<i>E. faecalis, S. aureus</i>
Methicillin	1959 (1961)	1961	MecA (PBP2a)	<i>S. aureus</i>
Gentamicin	1963 (1967)	1969	Modifying enzymes	<i>S. aureus</i>
Nalidixic ac.	1962 (1964)	1966	Topoisomerase mutations	<i>E. coli</i>
Cefotaxime	1975 (1981)	1981, 1983	AmpC β-lactamase, ESBL	Enterobacteriaceae
Imipenem	1976 (1987)	1986	Acquired carbapenemase	<i>P. aeruginosa, S. marcescens</i>
Linezolid	1979 (2000)	1999	23S RNA mutations	<i>S. aureus, E. faecalis</i>
Daptomycin	1980 (2004)	2005	?	<i>S. aureus, E. faecalis</i>





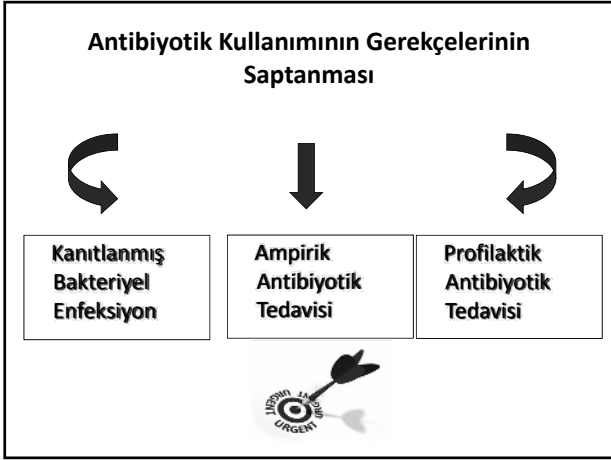
Gereksiz Antibiyotik Kullanım Nedenleri

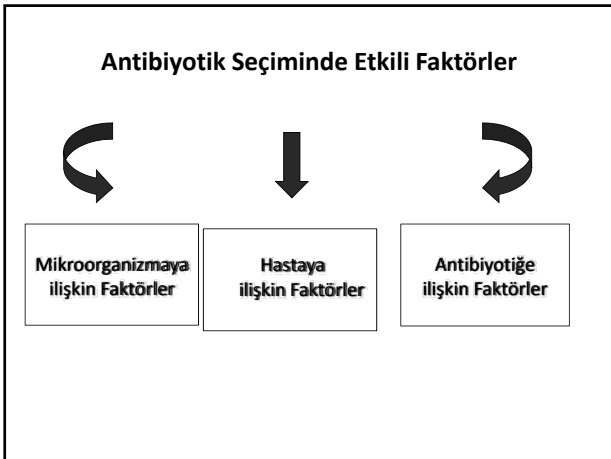
- Yetersiz süre
Hasta muayenesi
Hasta eğitimi
- Yetersiz laboratuvar olanakları
- Viral-bakteriyel enfeksiyon ayrımı yapılmaması
- Malpraktis korkusu
- Hastaların antibiyotik yazdırma baskısı
- Eğitim eksikliği
- Yoğun ilaç promosyonu
- Antibiyotiklerin reçetesiz satılabilmesi

Akılcı Antibiyotik Kullanımı

- Uygun endikasyon (Enfeksiyon)
- Uygun antibiyotik (Spektrum)
- Uygun zaman (Enfeksiyonun şiddeti)
- Uygun konsantrasyon (Farmakokinetik)
- Uygun doz - yol (Farmakodinamik)
- Uygun maliyet (Farmakoekonomi)

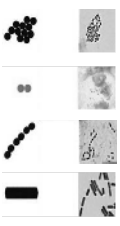







Mikroorganizmaya İlişkin Faktörler

- Akut - Kronik
- Gram boyanma, Aerob, Anaerob
- Birden fazla mikroorganizma
- Lokalizasyon
- Çıkış yeri
- Antibiyotik duyarlılığı

Hastaya İlişkin Faktörler

- Yaş
- İmmunite
- Renal yetmezlik
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu
- Altta yatan hastalık
- Malignite
- Allerji
- Nötropeni
- İnvaziv girişim
- Antibiyotik kullanımı
- Kateter kullanımı
- Cerrahi girişim
- Solunum yardımı
- Uzun süreli hastanede kalış

Antibiyotiğe İlişkin Faktörler

- Yapısı, sınıfı nedir?
- Nasıl etkilidir?
- FK/FD?
- Endikasyon?
- Sorunlu özellikler?
- Maliyet?
- Kimyasal yapı
- Etki mekanizması
- Emilim, dağılım, metabolizma, atılım
- Etki spektrumu, enfeksiyon
- Direnç, yan etki
- Önemli



Antibiyotiklerin Etkisi

Bakterisid

- Penisilin
- Aminopenisilin
- Sefalosporin
- Aminoglikozid
- Glikopeptid
- Kinolon

Bakteriostatik

- Sülfonamid
- Kloramfenikol
- Tetrasiklin
- Makrolid
- Klindamisin
- Metronidazol

Antibiyotik Kullanımında İlkeler

1. Klinik bulguların temelinde **antibiyotik endikasyonu** var mı?
2. Tedavi öncesi uygun **kllinik örnekler** alınıp incelemeleri ve kültürleri yapıldı mı?
3. Enfeksiyona yol açması olası **mikroorganizmalar** nelerdir?
4. Olası veya bilinen bir etkeni tedavi etmek için **hangi ajanı** seçmeliyiz?
5. **Kombine antibiyotik** tedavisine gereksinim var mıdır?

6. **Konak** ile ilişkili **özel** durumlar var mı?
7. En uygun **verilme yolu** hangisidir?
8. **Uygun doz** nedir ?
9. **Kültür sonuçları** alındıktan sonra başlangıç tedavisinde **değişiklik** gerekir mi?
10. Uygun **tedavi süresi** ne kadardır ?
11. Seçilecek ajanın olası **yan etkileri ve kontrendikasyonları** nelerdir ?
12. Tedavinin **maliyeti** nedir ?

Antibiyotik Tedavisine Yanıtsızlık

- Yanlış tanı
- Yanlış antibiyotik seçimi
- Uygun olmayan doz ve yol
- Lokalize enfeksiyon
- Tedavi sırasında direnç gelişimi
- Altta yatan hastalık
- İlaç ateşi



Soğuk Algınlığı ve Antibiyotik Kullanımı

• Kentucky'de '**common cold**' ların **%60'ına** 19 değişik antibiyotik yazılmış. (maliyet:37.5 milyon USD) (Mainous,1996, J Fam Pract)

• Bir gün önce başlayan pürülan burun akıntısı senaryo vakasına;
Cocuk hekimlerinin %53'ü,
Aile hekimlerinin %71'i antibiyotik yazacağı yanıtını veriyor.
(Schwartz,1997, Ped Infect Dis J)

• Fransa'da **antibiyotik yazılan solunum yolu hastalıklarının %36'sı;**
Viral ÜSVE (Guillemot,1998, J Clin Epidemiol)

• Ebeveynler solunum yolu enfeksiyon belirtilerinde; hekimin antibiyotik yazmasını bekliyor ancak bu bilgiyi yine hekimden öğreniyor. (Watson,1999, Pediatrics)

• Eğer hekim, ailenin antibiyotik beklentisini farkedirse;
bronşit tanısı koyma olasılığı ikiye,
antibiyotik yazma olasılığı üçe katlanıyor.
Viral ÜSVE tanısı koyma olasılığı %49 azalıyor. (Vinson,1993, J Fam Pract)

• Ebeveynlere daha çok zaman ayrılıp açıklama yapılırsa;
böyle bir beklentileri yok. (Hamm,1996, J Fam Pract)

• Viral ÜSVE'de (common cold) **antibiyotik yazma gerekçesi;**
akut otit veya sinüzit gibi bakteriyel komplikasyonları önlemek olarak gösteriliyor. (Watson,1999, Pediatrics)

• Prospektif bir çalışmada antibiyotik verilmeyen ÜSVE hastalarında;
sonradan bakteriyel enfeksiyon gelişme ve hastanın geri dönme olasılığının artmadığı gösterildi. (Pichichero, 2000, Pediatrics)

- Antibiyotik kullanımı;
hekimliğin en çok bilgi ve ustalık gerektiren konusu
- Antibiyotikler rastgele kullanılacak ilaçlar değil



TEŞEKKÜRLER...

2. Pediatrik Prebiyotik Probiyotik Akademisi

20-22 Eylül 2013
Elite World Hotel
VAN

www.pediatrikppa.org

Organizasyon Sekreteryası



Adres : Servi Sokak 31/2 06600
Kurtuluş / Ankara
Tel & Faks : 0312 434 42 73
Mail : info@diamed98.com
Web : www.diamed98.com