

# 3

Pediatric  
Probiotic  
Prebiotic  
Academy



Pediatric  
Probiotic  
Prebiotic  
Society

## KONUŞMA ÖZETLERİ

6-8 Mart 2015

Crown Plaza İstanbul-Asia  
Pendik, İSTANBUL

[www.pediatricppa.org](http://www.pediatricppa.org)



### **3. PEDİATRİK PROBİYOTİK PREBİYOTİK AKADEMİSİ**

**6-8 Mart 2015**

**Crown Plaza İstanbul Asia, Pendik, İstanbul**

#### **KONUŞMA ÖZETLERİ KİTABI**

**3. PEDİATRİK PROBİYOTİK PREBİYOTİK AKADEMİSİ Özet Kitabı'nın** içerisinde yer alan tüm metin, resim ve içeriklerin telif hakları Pediatrik Probiyotik Prebiyotik Akademisi'ne aittir. İçerikler hiçbir şekilde basılı veya elektronik bir ortamda izinsiz kullanılamaz, kopyalanamaz ve yayınlanamaz.



Değerli Katılımcılar,

Sizlerin de destekleri ile Van ve Mardin’de başarı ile gerçekleştirdiğimiz Pediatrik Probiyotik Prebiyotik Akademisi’nin 3.’sünü 6-8 Mart 2015 tarihinde İstanbul’da gerçekleştireceğiz. Mikrobiyotada alanında yaşanan hızlı gelişmeler, probiyotik ve prebiyotik alanında hergün yayımlanan çalışmaların ışığında Pediatrik Probiyotik Prebiyotik ve Fonksiyonel Gıda Derneği olarak bu yıl da bilimsel gelişmelerin paylaşıldığı akademinin heyecanı içerisindeyiz. Bu anlamda yine zengin bir “bilimsel programı” ülkemizde, konusunda uzmanlaşmış bilim insanlarının sizlere ulaştırmasına aracılık edeceğiz. Sempozyumda yurtdışından gelip, deneyimlerini bizlerle paylaşacak konuklarımız da olacak. İlk 2 akademiden farklı olarak bu toplantıda probiyotik, prebiyotik ve fonksiyonel gıda alanında hekimler ile işbirliğinde çalışan diyetisyen ve eczacılar için de bir program hazırladık. Ortak oturumların ve paralel salonlarda uzmanlık alanlarında oturumların olacağı son derece yoğun bir program ile sağlık alanında bu konulara ilgi duyan herkesi bir araya getirme hedefindeyiz. Yapmış olduğumuz ilk 2 toplantının bize vermiş olduğu heyecan ve motivasyon ile 6-8 Mart 2015 tarihinde sizlerin de desteği ile 3. Pediatrik Probiyotik Prebiyotik Akademisi’nibaşarı ile tamamlayacağımızı umuyoruz.

Saygılarımızla

Dr. Ener Çağrı Dinleyici

Dr. Ateş Kara

Dr. Metehan Özen

Kapak Tasarım ve Dizgi: Diamed Kongre Organizasyon Turizm Medya Ltd. Şti.  
Servi Sok. No: 31/2 Kurtuluş – Ankara  
Tel & Faks: 0312 434 4273  
URL: [www.diamed98.com](http://www.diamed98.com)

## İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL PROGRAM .....	vi
KONUŞMA ÖZETLERİ .....	1
POSTER BİLDİRİ .....	23

**BİLİMSEL PROGRAM****6 Mart 2015, Cuma / SALON A**

08.45-09.00 AÇILIŞ

**09.00-10.00 PANEL-1: İNTESTİNAL MİKROBİYOTA**

Başkan: Esin Şenol

İntestinal mikrobiyota: "Human Microbiome Project"

Selim Badur

Probiyotik, prebiyotik, sinbiyotik: Tanımlar ve sınıflandırma-2015

Makbule Eren

10.00-10.30 Kahve Arası

**10.30-11.15 PANEL-2**

Başkan: Ergin Çiftçi, İlker Devrim

Anne sütünün programlanabilir hayat üzerine etkileri

Raşit Vural Yağcı

11.15-12.00 UYDU SEMPOZYUM - Evolvia

Metehan ÖZEN

12.00-13.30 Öğle Yemeği

**13.30-14.30 PANEL-3**

Başkan: Şirin Güven

Formül mamalarda pre-probiyotikler

Sertaç Arslanoğlu

Yoğurt ve kefir: Kanıta dayalı değerlendirme

Songül Yalçın

Suzan Yalçın

14.30-15.00 Kahve Arası

**15.00-16.15 PANEL-4**

Başkan: Sertaç Arslanoğlu

Yenidoğan döneminde probiyotikler: NEK, sepsis Neslihan Tekin

İnfanıl kolik

Merve Kesim Usta

**7 Mart 2015, Cumartesi / SALON A****09.00-10.15 PANEL-5**

Başkan: Tanju Özkan, Reha Artan

Konstipasyon-IBS/pre-probiyotikler

Vildan Ertekin

Obesite-Metabolik sendrom/pre-probiyotikler

Nur Arslan

**10.15-10.45 Kahve Arası****10.45-12.00 PANEL-6**

Başkan: Ali Bülent Cengiz

Sık enfeksiyon ve probiyotikler

Nazan Dalgıç

Alerjik hastalıklar ve probiyotikler

Koray Harmancı

**12.00-13.30 Öğle Yemeği****13.30-14.45 PANEL-7**

Başkan: Ayper Somer, Berkan Gürakan

Akut gastroenterit

Ener Çağrı Dinleyici

Antibiyotik ilişkili ishal, Clostridium difficile ve fekal  
transplantasyon

Ateş Kara

**14.45-15.15 Kahve Arası****15.15-16.30 PANEL-8**

Başkan: Zafer Kurugöl, Ateş Kara

Probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotiklerde regülasyon

Ahmet Başaran

Probiyotik ve prebiyotik kullanımında yeni ufuklar:

Ener Çağrı Dinleyici

Beyin bağırsak aksı, kanser, otoimmün hastalıklar

**7 Mart 2015, Cumartesi / SALON B****09.30-10.15 PANEL-1**

İntestinal mikrobiyota

Metehan Özen

**10.15-10.45 Kahve Arası****10.45-11.15 PANEL-2**

Mikrobiyota-antibiyotikler-probiyotikler

Ateş Kara

**11.15-12.00 UYDU SEMPOZYUM - Biocodex**

Mikrobiyota-ishal-probiyotikler

Ener Çağrı  
Dinleyici**12.00-13.00 Öğle Yemeği****13.00-13.45 UYDU SEMPOZYUM - Menarini**

Her probiyotik aynı mıdır?

Metehan Özen

**13.45-15.00 PANEL-3**

Başkan: Figen Gürakan

Probiyotikler- Alerji

Koray Harmancı

Probiyotikler-İnfanıl Kolik

Songül Yalçın

Probiyotikler-Konstipasyon/IBS

Nuray Uslu  
Kızıllan**15.00-15.30 Kahve Arası****15.30-17.30 PANEL-4**

Eczanede Konuşan Raflar

Murat Selçuk

Eczaneye Müşteri Çekmenin 10 Yolu

Murat Selçuk

## *KONUŞMA ÖZETLERİ*

6 Mart 2015

PANEL 1  
SALON A

Saat: 09.00-10.00

Oturum Başkanı: Esin ŞENOL

**İNTESTİNAL MİKROBİYOTA**

Selim BADUR

İstanbul Tıp Fakültesi, Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı, Çapa 34390-İstanbul

Yaklaşık 15 yıl kadar önce insan vücudunda yerleşik olarak bulunan mikroorganizma sayısının, konağın kendi hücrelerinden çok daha fazla olduğu; ortalama 100 trilyon ( $10^{14}$ ) bakteri hücresinin yanı sıra, katrilyon düzeyinde ifade edilen virüsün vücudumuzun çeşitli boşluklarında ve yüzeyinde yer aldığı saptanmıştır (1, 2). Bu tarihten başlayarak sürdürülen çalışmalar, konunun o güne dek öngörülmeyen önemini ortaya koymuş; genel anlamda sahip olduğumuz bu geniş mikroorganizma kolonisi *mikrobiyota* olarak isimlendirilmiş; onları kodlayan genlerin bütününe *mikrobiyom* adı uygun görülmüş ve nihayet insan sağlığı ve fizyolojisi üzerine etkileri ortaya konmuştur (2). Yıllar önce ancak küçük bir bölümü kültürde üretilerek incelenebilen *mikrobiyota* üyelerinin, geliştirilen moleküler biyoloji ve sekanslama teknikleri ile çok daha geniş bir yelpaze kapsamında irdelenmesi, konak-mikrobiyota ilişkisinin kapsamlı olarak incelenmesine olanak sağlamıştır (3). Nitekim 1970'li yıllarda sadece kültürde üretilerek araştırması yapılabilen sindirim sistemi bakterilerinin sayısı yüzlerle ifade edilirken; moleküler yöntemlerle bakteri çeşitliliğinin çok daha fazla olduğu anlaşılmış; saptanan mikroorganizma sekanslarının >%75'inin yeni olduğu belirlenmiştir. O yıllarda kullanılan moleküler yöntemlerin duyarlılıkları zaman içinde çok daha geliştirilmiş ve  $10^9$  bakteri/gr dışkı oranındaki saptama sınırı,  $< 10^3$  bakteri/gr dışkıya kadar çekilebilmiştir. Bu sayede elde edilen bulgular insan sağlığı ve bir dizi hastalığın ortaya çıkmasında mikrobiyotanın ne denli önemli olduğunu ortaya koymuş; O'Hara ve Shanahan isimli araştırmacılar ise 2006 yılında kaleme aldıkları makalelerinde mikrobiyotayı "unutulan organ" olarak tanımlamışlardır (4).

**Mikrobiyota: içeriği ve çeşitliliği**

Sağlıklı bir bireyin mikrobiyotasının kapsamını, ayrıca farklı toplumlarda ve yaş gruplarında bu içeriğin nasıl yapılandığını bilmek, çeşitli patolojilerde ortaya çıkacak tabloyu değerlendirmek açısından önemlidir. Bu arada çevre ile temasta olan tüm vücut yüzeylerinde mikroorganizmaların kolonize oldukları; gastrointestinal sistem dışında deri, ağız boşluğu ve vajinanın da, kendilerine özgü floralarını taşıdıkları; bu bölgelerin her birinde değişik mikroorganizma tiplerinin farklı oranlarda yer aldığı; ayrıca her bölge içeriğinin bireyler arası farklılıklar gösterdiği saptanmıştır (5-8). Bu konuda özellikle İnsan Mikrobiyom Projesi (*Human Microbiome Project*) ve MetaHIT projesi gibi çok merkezli ve kapsamlı çalışmalar önemli bulgulara erişilmesini sağlamıştır (9, 10). Buna göre sağlıklı

bireylerin mikrobiyota içeriğine bakıldığında, bir bireyden diğerine önemli farklılıkların sözü konusu olduğu; hatta ikiz kardeşler arasında sahip oldukları bakteri türleri açısından %50'den fazla farklılığın bulunduğu; buna karşın virüs çeşitliğinin bu oranda değişim göstermediği anlaşılmaktadır (11). Ayrıca konağın kalıtsal özelliklerinin barsak mikrobiyotasının özellikleri açısından belirleyici olduğu; bakteri türlerinin kolonizasyonunda konağın spesifik gen lokuslarının rol oynadığı; viral kolonizasyon için ise bu özelliğin belirleyici olmadığı saptanmıştır (12-14).

Barsak mikrobiyotası genel anlamda anaerob bakteriler, özellikle de *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* filumundan (*phylum*) mikroorganizmalar açısından zengindir ve bilinen >70 filumdan sadece dokuz tanesinin üyelerine sindirim sisteminde rastlanmaktadır (15). Her ne kadar bireyden bireye farklılık sözü konusu ise de, ağırlıklı olarak *Bacteroides* grubunda yer alan üç varyanttan (ya da enterotipden), *-Bacteroides* (enterotip 1), *Prevotella* (enterotip 2) ve *Ruminococcus* (enterotip 3) cinsinden bakterilerden- birisi dominan flora üyesi olarak ortamın hakimidir ve hangi tipin ilk sırayı alacağı konusunda beslenme biçiminin önemi bulunmaktadır (16). Erişkin bir bireyin mikrobiyotasında *Bacteroides*'ler dışında *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium Ruminococcus*, *Coprococcus* ve *Peptostreptococcus*, cinsi bakterilere rastlanır. Özellikle *Clostridium perfringens*, *Megasphaera*, *Veillonella*, *Collinsella*, *Egghertella* cinsleri ve *Fusobacterium*'lar dominan mikroorganizmalardır. *Arkea* cinslerinden ise özellikle *Methanobrevibacter smithii* ağırlıklı olarak mikrobiyotada yer almaktadır. Buna karşın gastrointestinal sistemde yerleşik olarak bulunan virüsler ve ökaryotik yapılar konusundaki bilgi birikimi ancak son yıllarda ortaya çıkmış; özellikle memelilerde viral sekansların araştırıldığı çalışmalar sayesinde insandaki *virom* zenginliği anlaşılmış ve bakterilerde sözü konusu olan duruma benzer biçimde bireyler arasında belirli oranda *virom* farklılığı bulunduğu saptanmıştır (17, 18). Ökaryotlar arasında ise *Giardia* ve *Entamoeba* cinsi parazitlerin ön planda oldukları bilinmektedir (2).

Klasik bir bilgi olarak bebeklerin *in utero* yaşamda steril oldukları kabul edilir; ancak sağlıklı yeni doğanlarda bile amniyotik sıvının az sayıda ve çeşitte bakteri içerdiği kanıtlanmıştır (19). Doğumdan hemen sonra çevrede bulunan bazı mikroorganizmaların bebeklerde kolonize oldukları; ilk karşılaştıkları bakterilerin, cinsleri doğum şekline bağlı olarak değişmek kaydıyla, annelerinin deri ya da vajinalarından kaynaklandığı belirlenmiştir (20, 21). Yeni doğanların gastrointestinal sistemlerine yerleşmekte olan bakteri ve virüslerin sayısı ve çeşitliliği başlangıçta oldukça düşüktür ve bu aşamada bağırsağın oksijen içermesi nedeniyle genel anlamda aerob ya da fakültatif anaerob özellikte mikroorganizmalar devrededir; bunlar zaman içinde, erişkin bir bireyin mikrobiyotasında görüldüğü şekliyle, yerlerini anaerob mikroorganizmalara bırakırlar (22). Kısaca yeni doğanların kolonizasyon içeriğini doğum şekli, yeni doğan yoğun bakımı sözü

konusu ise buradaki antibiyotik kullanımı, hijyen koşulları, emzirme süresi ve şekli ile aile yapısı ve ev ortamının özellikleri belirlemektedir.

Farklı yaş gruplarında hangi tür bakterinin ağırlıklı olarak ortama hakim olduğu konusu, elbette çeşitli çalışmalarda kullanılan tanı tekniklerine göre farklı sonuçlarla karşımıza çıkmaktadır. Ancak klasik olarak doğumdan sonraki günler içinde ortama geçici bir dönem için Laktobasillerin hakim olduğu; bu cinse eşlik eden *Flavobacteria* sayısının kısa sürede anlamlı biçimde azaldığı; daha sonra devreye Enterokokların ve *Bacteroides* cinsi mikroorganizmaların girdiği kabul edilmektedir (23). Erken dönemde kısa bir süre için ortamda bulunan fakültatif anaerop bakterilerin (*E. Coli* ve *Klebsiella*, *Enterobacter* gibi *Enterobacteriaceae* ailesinden bakteriler) oksijeni süratle tüketmeleri sonunda, o bölgeye zorunlu anaerop bakterilerin (*Bifidobacterium*, *Bacteroides* ve *Clostridium*lar gibi) yerleşmesi söz konusu olur. Ağırlıklı olarak zorunlu anaerop bakterilerin hakimiyetindeki mikrobiyota, yeni bakteri suşlarının o bölgeye yerleşmelerine izin vermezler ve *kolonizasyona direnç* olarak tanımlanan bu durum yaşamın ilk yıllarında çok etkili değilken, zamanla önem kazanan bir özelliktir. Genel olarak yeni doğanın mikrobiyotasında, 3. haftadan itibaren *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Clostridium* cinsinden bakterilerin gözlemlendiği; anaerop hakimiyetinin giderek artarak 52. haftaya kadar varlıklarını koruduğu belirlenmiştir. Virüsler açısından konu irdelendiğinde ise, *virom* değişiminin çok daha hızlı gerçekleştiği; yaşamın ilk haftasında saptanan sekansların büyük bölümünün (%56 oranında) ikinci haftada artık görülmediği; buna karşın ilk üç aylık süreçte hem çeşit hem de sayı açısından virüs repertuarının hızlı bir artış gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda erişkinlerin floralarında zaman içinde viral tip değişiminin olmadığı ve >%95 tipin kalıcı oldukları saptanmıştır (13, 24).

### **Mikrobiyota-immünite ilişkisi**

Memeliler, milyonlarca yıldan beri mikrobiyotaları ile birlikte evrilmektedir. Bu nedenle, genel anlamda immün sistemin mikrobiyota ile yakın ilişki içinde olması şaşırtıcı değildir. Nitekim bir dizi deneysel çalışma, hem doğal hem de edinsel bağışıklığın şekillenmesinde vücut boşluklarındaki flora üyeleri ile ilişkilerinin önemli olduğunu göstermiştir. Bu karşılıklı etkileşim durumu, mikroorganizmalardan arınmış (*germ-free*) farelerde, immün yanıtın erken yapılanma aşamasında, barsak ile ilintili lenfoid dokuların (*gut-associated lymphoid tissues*; GALT) ortaya çıkmasındaki aksaklıklar ya da uygun olmayan lenfoid popülasyon profillerinin gösterilmesi ile belirlenmiştir. GALT bölgesinin bağırsaklara patojenlerin yerleşmesini engelleyici bir ortam oluşturduğunu bilmekteyiz. Özellikle Peyer plakları, lenf nodülleri, izole lenfoid foliküller, lamina propriaya yerleşen immünokompetan hücreler ve intraepitelyal lenfositler (IEL) barsak patojenlerine karşı önemli bir mücadele ortamını oluştururlar. Bu alanlara yerleşmiş olan dendritik hücreler (DH), makrofajlar, B ve T lenfositleri ile bu hücreler arasındaki etkileşim, edinsel yanıtın yapılanmasında rol oynar. Bu nedenle, immünokompetan bölgelerin yeterince gelişmediği ve işlevlerini yerine

getiremediği durumda, hücreler arası diyalogun ve sonuçta savunma sürecinin aksaması kaçınılmazdır. Nitekim *germ-free* farelerin sindirim sisteminde salgısal IgA'ların (slgA) azalmış olduğu; GALT'ın yanı sıra, Peyer plaklarının ve mezenterik lenf nodüllerinin gelişiminin zayıflamış olduğu gösterilmiştir (25). Ancak kolonizasyonun başlamasıyla eş zamanlı olarak mukozanın kalınlaştığı, kıvrımların derinleştiği, villüslerin uzayıp genişlediği ve sonuçta barsak kütlelerinde büyüme olduğu; ayrıca barsak epitel hücrelerin gelişimini ve mukus biosentezini düzenleyen genlerde aktivasyon, Paneth hücrelerinden ise antimikrobiyal ürün sentezinde artış olduğu belirlenmiştir (26).

Öte yandan, bir dizi PAMP molekülü taşıyan floradaki mikroorganizmalar, immün sistemin hücrelerini, özellikle barsak epitel hücrelerini (BEH) uyarabilme yetisine sahiptirler. Hücreler yüzeyinde yer alan TLR gibi PRR'ler aracılığı ile bu hücrelerin uyarılması, NF-kB aktivasyonuna ve inflamasyon yanında çeşitli savunma mekanizmalarını uyararak genlerin indüklenmesine yol açar. Bu aşamada mikrobiyotanın, çeşitli antimikrobiyal proteinlerin (AMP) ekspresyonunda da etkili olduğunu belirtmek gerekir. Deri ve sindirim sisteminde, başlıcaları defensinler, katelisidinler, C-tipi lektinler, ribonükleazlar, kalprotektin gibi S100 proteinleri ve psoriasin olan bu gruptaki maddelerin farklı hücrelerden üretilerek savunmada önemli işlevler üstlendikleri bilinmektedir (27).. Bağırsaktaki AMP'lerin bir bölümü mikrobiyotadan bağımsız olarak üretilirken, *germ-free* hayvan modellerinde gösterildiği şekliyle, bir bölümü mikrobiyota tarafından gerçekleştirilecek uyarı sonucu eksprese olmaktadır. BEH' ler uyarı sonrası üretecekleri sitokinler ile B lenfositlerinden sentezlenecek antikorların izotip değişimini de sağlarlar ve böylece IgA ağırlıklı üretim gerçekleşir (27). Ve nihayet kommensal bakterilerin dolaylı yollardan da konağın bağışık yanıtını etkiledikleri; örneğin *Bacteroides thetaiotaomicron*'un, barsak patojenlerine etkili bakterisidal aktiviteye sahip peptidler üreterek, doğal bağışık yanıtı katkı sağladığı gösterilmiştir (28).

Edinsel bağışıklığın programlanmasında da mikrobiyotanın rolü bulunmaktadır; nitekim kommensal bakterilerin T hücre farklılaşmasında etkili oldukları deneysel olarak gösterilmiştir (29-32). Özellikle Peyer plaklarında bulunanlar başta olmak üzere, sindirim sisteminde yer alan DH'ler, örneğin dalakda yer alan DH'lerden farklı sitokin paternleri üretirler. Mikrobiyota etkisi ile DH'lerin Th1 ya da Th17 farklılaşmasını uyardıkları ve B hücrelerini IgA sentezine yönettikleri bilinmektedir (27, 30). Mikrobiyota üyelerinin edinsel yanıt üzerine etkilerini sadece IgA ağırlıklı humoral yanıtı kamçulamak şeklinde özetlemek eksik bir yaklaşımdır. Bu aşamada mikrobiyota-T hücre etkileşimine ve bu bağlamda sindirim sisteminde söz konusu olan homeostaza, inflamatuvar ve regülatör sinyal dengesine değinmek uygun olacaktır.

Günümüzde mukozal bölgelere yerleşmiş flora üyelerinin ağırlıklı olarak IL-17, IL-22, IFN- $\gamma$  ve IL-10 ürettikleri bilinmektedir. Flora eksikliğinde, ağırlıklı olarak Th1 ve Th17 fenotipleri başta olmak üzere CD4<sup>+</sup> T hücrelerinin sayısında bir azalma gözlenir. Buna

karşın kolonizasyon söz konusu olduğunda Th ve özellikle Treg oranında belirgin bir artış saptanmaktadır (33). Örneğin *Bacteroides fragilis* polisakkaridinin Treg uyarısı yaptığı ve bu etkisini TLR2 ve sitokinler üzerinden gerçekleştirdiği saptanmıştır (34). Th17 hücrelerinin indüksiyonu ise kommensal bakterilerden üretilen adenzin trifosfat (ATP) aracılığı ile olmakta; ve bu gelişmede ağırlıklı olarak *Clostridium* cinsi bakteriler rol oynamaktadır (35). Öte yandan *germ-free* deney hayvanlarında Th17 sayısının belirgin biçime azalmış olduğu gözlenmiştir (30). Bu bulgular mikrobiyotanın, sadece lenfoid organ veya dokuların gelişimini ya da doğal bağışıklığı yönlendirmekle kalmadığı, sistemde oluşacak edinsel yanıt regülasyonunda önemli bir rol üstlendiğinin kanıtıdır (31).

Son yıllarda doğal lenfoid hücrelerin (*innate lymphoid cells*; ILC) farklı alt grupları ve işlevsel özellikleri belirlenmiş; özellikle 3. Grup ILC'lerin, kommensal bakterilerin uyarısı sonucu IL-22 ve lenfotoksin (LT) sentezi yaptığı; bu gelişmenin epitel bölgesinde fukozilasyona neden olduğunu ve sonuçta bölgesel savunmasını gerçekleştirdiği; buna karşın herhangi bir nedene bağlı olarak bu dengenin bozulmasının savunmayı aksattığı gösterilmiştir (36, 37).

Çeşitli patolojilerde mikrobiyotanın rolü üzerinde yapılan incelemeler "**tek mikrop, tek hastalık**" yaklaşımının geçersizliğini de kanıtlamaktadır. Yukarıda verdiğimiz örneklerde görüldüğü gibi, mikrobiyotayı oluşturan mikroorganizmalar genel anlamda çeşitli patojenlerin vücut boşluklarına yerleşip hastalık oluşturmalarını engelleyecek biçimde etkili oldukları gibi, bazı durumlarda immün yanıtı baskılayarak, farklı patojenlerin önünü açmaktadırlar. Mikroorganizmalar arası bu tip bir ilişkiden hareketle, hastalıkların karmaşık yapısı üzerine örnek olarak latent Herpes virüs enfeksiyonlarını verebiliriz. Bu tip enfeksiyonların fareleri *Listeria monocytogenes* ve *Yersinia pestis* gibi patojenlerden koruduğu ve bu gelişmeyi Herpes virüslerin IFN- $\gamma$  ve TNF üretimini artırarak gerçekleştirdiği saptanmıştır (38). Bu tip simbiyotik gelişime bir diğer örnek *Helicobacter pylori* modelinde de gösterilmiştir; bu bakteriye karşı seropozitif olguların tüberküloza karşı kısmi direnç gösterdikleri ve bu gelişmenin *H. pylori*'nin sağladığı yüksek IFN- $\gamma$  üretimi ve güçlü Th-1 tipi yanıt nedeniyle gerçekleştiği belirlenmiştir (39). Sonuç olarak son yıllarda üzerinde önemle durulan mikrobiyota-konak ilişkisinin, özellikle konağın immün sisteminin gelişim ve işleyişine doğrudan etki ederek insan sağlığını biçimlendirdiğini; mikrobiyotanın çeşitli enfeksiyon etkenlerine karşı konağın duyarlılığını değiştirebildiğini; alerji ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarına zemin hazırlayabildiğini; ve nihayet karmaşık ve dinamik özelliğe sahip bu karşılıklı etkileşimin yeni tedavi seçeneklerinin hedefi olduğunu söylemek olasıdır.

### Kaynaklar

- 1- Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: the unseen majority. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95: 6578.

- 2- Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012;148: 1258.
- 3- Fraher MH, O'Toole PW, Quigley EMM. Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinician. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9: 312.
- 4- O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006;7: 688.
- 5- Chow J, Lee SM, Shen Y, Khosravi A, Mazmanian SK. Host-bacterial symbiosis in health and disease. *Adv Immunol* 2010;107: 243.
- 6- Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science* 2009;326: 1694.
- 7- Nasidze I, Li J, Qin J, Tang K, Stoneking M. Global diversity in the human salivary microbiome. *Genome Res* 2009;19: 636.
- 8- Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108 (Suppl 1): 4680.
- 9- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome Project. *Nature* 2007;449: 804.
- 10- Qin J, Li R, Raes J, et al. MetaHIT Consortium. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464: 59.
- 11- Turnbaugh PJ, Quince C, Faith JJ et al. Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107: 7503.
- 12- Benson AK, Kelly SA, Legge R et al. Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107: 18933.
- 13- Reyes A, Haynes M, Hanson N et al. Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature* 2010;466: 334.
- 14- Burke C, Steinberg P, Rusch D, Kjelleberg S, Thomas T. Bacterial community assembly based on functional genes rather than species. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108: 14288.
- 15- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444: 1027.
- 16- Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011;334: 105.
- 17- Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. Redefining chronic viral infection. *Cell* 2009;138: 30.
- 18- Minot S, Sinha R, Chen J, et al. The human gut virome: inter-individual variation and dynamic response to diet. *Genome Res* 2011;21: 1616.
- 19- Angelakis E, Armougom F, Million M, Raoult D. The relationship between gut microbiota and weight gain in human. *Future Med* 2012;7: 91.
- 20- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107: 11971.
- 21- Huurre A, Kalliomaki M, Rautava R, Rinne M, Salminen S, Isolauri E. Mode of delivery-effects on gut microbiota and humoral immunity. *Neonatology* 2008;93: 236.
- 22- Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007;5: e177.
- 23- Robinson CJ, Bohannan BJM, Young VB. From structure to function: the ecology of host-associated microbial communities. *Microbiol Mol Biol Rev* 2010;74: 453.

- 24- Breitbart M, Haynes M, Kelley S et al. Viral diversity and dynamics in an infant gut. *Res Microbiol* 2008;159: 367.
- 25- Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune response during health and diseases. *Nature Rev Immunol* 2009;9: 313.
- 26- Adlerberth I, Wold AE. Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatr* 2009;98: 229.
- 27- Kevin Lei YM, Nair L, Alegre M-L. The interplay between the intestinal microbiota and the immune system. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39: 9.
- 28- Hooper LV, Stappenbeck TS, Hong CV, Gordon JI. Angiogenins: a new class of microbicidal proteins involved in innate immunity. *Nature Immunol* 2003;4: 269.
- 29- Elinav E, Strowing T, Kau AL et al. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell* 2011;145: 745.
- 30- Ubeda C, Pamer EG. Antibiotics, microbiota, and immune defense. *Trends Immunol* 2012;33: 459.
- 31- Pang IK, Iwasaki A. Control of antiviral immunity by pattern recognition and the microbiome. *Immunol Rev* 2011;245: 209.
- 32- Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science* 2010;330: 1768.
- 33- Molloy MJ, Bouladoux N, Belkaid Y. Intestinal microbiota: shaping local and systemic immune responses. *Sem Immunol* 2012;24: 58.
- 34- Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3<sup>+</sup> regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107: 12204.
- 35- Atarashi K, Nishimura J, Shima T et al. ATP drives lamina propria Th17 differentiation. *Nature* 2008;455: 808.
- 36- Cortez VS, Robinette ML, Colonna M. Innate lymphoid cells: new insights into function and development. *Curr Opin Immunol* 2015;32: 71.
- 37- Goto Y, Obata T, Kunisawa J et al. Innate lymphoid cells regulate intestinal epithelial cell glycosylation. *Science* 2014;345: 1310.
- 38- Barton ES, White DW, Cathelyn JS et al. Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection. *Nature* 2007;447: 326.
- 39- Perry S, de Jong BC, Solnick JV et al. Infection with *Helicobacter pylori* is associated with protection against tuberculosis. *PLoS One* 2010;5: e8804.

---

**6 Mart 2015**

---

**PANEL 1  
SALON A****Saat: 09.00-10.00****Oturum Başkanı: Esin ŞENOL****PROBİYOTİK, PREBİYOTİK, SİNBİYOTİK: TANIM VE SINIFLAMA**

Doç. Dr. Makbule EREN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı

Probiyotikler için 2001 yılında FAO/WHO'nun ortak uzlaşısı ile kabul edilmiş olduğu "Probiyotikler belirli miktarlarda alındığında sağlığı olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalardır" şeklindeki tanım halen geçerliliğini korumaktadır. Ancak o tarihten sonra zaman zaman terimin istismar edildiği görülmüştür. Bu nedenle "Ne probiyotiktir, Ne probiyotik değildir" tartışmaları başlamıştır. Probiyotikler değişik yollardan verilebilir, farklı popülasyonları veya organizmaları hedef alabilir, farklı organları hedefleyebilir veya farklı etkinlik gösterebilir. Ancak bir mikroorganizmanın probiyotik olarak adlandırılması için canlı olması ve sağlığa yararlı etkisinin klinik çalışmalar ile gösterilmiş olması gerekir. 2013 İSAP uzlaşısı raporuna göre sağlığı olumlu etkileri gösterilmiş olsa bile hangi mikroorganizmayı ne kadar içerdiği bilinmeyen fekal mikrobiyal transplant gibi insanın değişik bölgelerinden elde edilen kommensal karışımlar ve fermente ürünler probiyotik olarak kabul edilmemektedir.

Prebiyotiklerin klasik tanımı "Kolonda bir veya sınırlı sayıda çeşitli bakterilerin çoğalmasını sağlayarak ve/veya aktivitesini artırarak konakçının sağlığını olumlu yönde etkileyen ve sindirilmeyen besin bileşenleridir. Son yıllarda prebiyotik tanımında da bazı değişiklikler olmuştur. "Seçici olarak fermente olabilen, gastrointestinal mikroorganizmaların kompozisyonunu ve/veya aktivitesini etkileyerek bireyin iyi olma hali ve sağlığı üzerine olumlu etkileri olan besin bileşenleri şeklinde tanımlanmıştır. Prebiyotikler lif olarak tanımlanmıştır ancak her lifin de (pektin, selüloz) prebiyotik özelliği yoktur.

Besin katkılarının prebiyotik olabilmesi için bazı özellikleri taşıması gerekir. Gastrik asiditeye, memeli enzimleri ile hidrolize, üst GIS de absorpsiyona dirençli olmalı, insan mikroflorası ile fermente edilebilmeli, sağlığa olumlu katkı sağlayan bir bakterinin büyümesini ve/veya aktivitesini uyarabilmelidir.

Sinbiyotikler probiyotik ve prebiyotik içeren ürünlerdir. Bu konuda sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Ancak tanımlarında büyük bir değişiklik olmamıştır.

6 Mart 2015

PANEL 4  
SALON A

Saat: 15.00-16.15

Oturum Başkanı: Sertaç ARSLANOĞLU

**YENİDOĞAN DÖNEMİNDE PROBİYOTİKLER: NEK, SEPSİS**

Prof.Dr. Neslihan TEKİN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı

Nekrotizan enterokolit (NEK) ve neonatal sepsis, yenidoğan bebeklerin özellikle de çok düşük doğum ağırlıklı prematüre olarak doğan, yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan bebeklerin önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Her ikisinin de prevalansı ülkeler, üniteler arasında farklılık göstermekte, çok düşük doğum tartılı bebekler (<1500 g) için verilen rakamlar NEK'te %7-11, nozokomiyal sepsis'te %15 'i bulmaktadır. NEK'e bağlı mortalite %10-50; nozokomiyal sepsise bağlı mortalite etkene göre değişmekle beraber tedavi edilmeyen vakalarda %50'ye ulaşmaktadır. Tedaviden çok korunmanın önemli olduğu açıktır. Her ikisinde de prevalansı arttıran en önemli faktör gestasyonel yaştır. Yoğun bakım ortamındaki dirençli mikroorganizmalar geç sepsiste olduğu gibi, NEK gelişiminde de olayı tetikleyici faktör olarak ortaya çıkmaktadır. Bu bakterilere fırsat hazırlayan barsağın barier fonksiyonunun , mezenterik dolaşımın ve immun savunma sistemlerinin immatür oluşu, enteral beslenmenin gecikmesi, TPN ile beslenmeleri, doğumun çoğu zaman C/S ile gerçekleşmesi, barsakta bifidobakteriler gibi koruyucu doğal flora henüz oluşmaması yanında kullanılan geniş spektrumlu antibiyotikler ile oluşumunun engellenmesidir.

Patojen kolonizasyonu inhibe etmek ve antiinflamatuvar etki yaratarak intestinal mikrobiyal dengeyi sağlamak amacıyla probiyotik mikroorganizmaların dışardan verilmesi ile

aşırı patojen bakterilerin barsakta çoğalmasının önüne geçilebileceği düşünülmüştür. İlk kanıtı 1999 yılında *Hoyos ve ark.larının* Bogota, Kolombiya da 1237 si probiyotik verilen, 1282'si kontrol grubu olarak alınan 2519 bebekte yaptıkları çalışma ile olmuştur. Doğum ağırlığı<1500 g yada preterm olan bebeklere *Laktobasillus asidofilus ve Bifidobakteri infantis* verilmiş, sonuç olarak NEK'te azalma saptanmıştır. NEK insidansı probiyotik verilenlerde %2.9, verilmeyenlerde %6.6 bulunmuştur (p < 0.0002). NEK'e bağlı mortalitede azalmıştır (p< 0.005). NEK'ten korunmada etkili olduğunu gösteren birçok çalışma yapılmış ve son noktayı koyan 2014 yılında Cochrane de yayınlanan *Alfaleh ve*

*Anabrees*'in metaanalizi olmuştur. Probiyotiklerin evre II ve III NEK'in insidansını anlamlı derecede azalttığını 5529 katılımlı 20 çalışma ile göstermişler ve p değeri  $p<0.00001$  olarak saptanmıştır. Probiyotiklerin ciddi NEK'ten ve tüm nedenlere bağlı mortaliteden koruduğunun gösterilmiş olması uygulamada değişikliğe gidilmesini, probiyotiklerin preterm bebeklerde profilakside yer alması gerektiğini kuvvetle desteklemektedir yorumunu yapmışlardır.

Buna rağmen hangi probiyotik, hangi kombinasyon, ne kadar süre, doz değişiklik gerekir mi, kontrendike olduğu durumlar var mı soruları sürmektedir. Janvier ve ark.ları 2014 yılında yayınlanan çalışmalarında Evre II ve üzerindeki NEK olgularını herhangi bir istenmeyen etki oluşturmadan anlamlı düzeyde azalttığını gösterdikten sonra artık bundan sonra yapılacak çalışmaların farklı probiyotiklerin etkilerini karşılaştırmaya yönelik olması gerektiğini vurgulamışlardır.

NEK'te etkinliği konusunda yapılan metaanalizler sırasında sıklıkla sepsisten koruyucu olup olmadığı da değerlendirilmiştir. Geç sepsisi önlemede çok umut verici sonuçlar elde edilmemiştir. Alfaleh ve *Anabrees*'in Cochrane meta analizinde tek başına *Lactobacillus* türlerinin verildiği (5 çalışma), *bifidobacterium* türlerinin verildiği (3 çalışma), *Saccharomyces boulardii*'nin tek başına verildiği (iki çalışma) yada probiyotiklerin kombine kullanıldığı (9 çalışma) da kültür pozitif sepsis insidansında azalma sağlanmamıştır. Bu konuda en geniş çaplı çok merkezli çalışma (1099 küçük preterm bebek) Avustralya ve Yeni Zelanda'da yapılmış, sepsisten korunmada etkili bulunmamıştır ( $P=0.29$ ).

Sonuç olarak şimdiye kadar elde edilen veriler prematüre bebeklerde Evre II ve üzerindeki NEK'i azalttığını net olarak göstermektedir. Sepsisten korunmada ise yeterli kanıt oluşmamıştır.

6 Mart 2015

PANEL 4  
SALON A

Saat: 15.00-16.15

Oturum Başkanı: Sertaç ARSLANOĞLU

**İNFRNTİL KOLİKTE PROBİYOTİK KULLANIMI**

Dr. Merve USTA

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji

İnfrntil kolik, sağlıklı büyüyen çocukların % 3-40'ını etkileyebilen, çoğunlukla iki haftalık-dört aylık arası çocuklarda görülen, kendini sınırlayan selim bir problemdir<sup>1</sup>. İlk olarak defa Wessel ve ark.<sup>2</sup> tarafından ilk haftalarda başlayan en az üç haftadır süren, günde üç saatten, haftada üç günden fazla ataklar halinde olan, belirli bir sebep olmaksızın öğleden sonra ve akşam saatlerinde görülen aşırı ağlama olarak tanımlanmıştır. Güncel tanımı, Roma III kriterlerine göre doğumdan 4 aylağa kadar bebeklerde, şiddetli ağlama, huzursuzluk periyotları olması, nedeni olmadan ağlamanın başlayıp bitmesi gün içinde episotların 3 saat veya daha fazla sürmesi, en az bir haftada üç gün olması ve bebeklerde büyüme gelişme geriliğinin olmamasıdır. Kendini sınırlayan bir durum olmasına rağmen bebek, ebeveynleri ve bakıcıları için streslidir. Uykusuzluğa, anne sütünün erken kesilebilmesine, formül mamaya erken geçişe, ya da mama değişimine, katı gıdalara erken geçişe, çocuk istismarına uzun dönemde davranışsal problemlere neden olabilir<sup>3</sup>. Etiolojisi hala tam olarak bilinmemektedir. Fazla intestinal gaz üretimi, güçlü bağırsak kasılması, inek sütü protein aşırı duyarlılığı, geçici laktaz eksikliği, negatif veya yetersiz anne-bebek bağı veya fazla ebeveyn uyarısı, zor bebek mizacı ve güvensiz ebeveyn bağlanması ve son zamanlarda intestinal mikrobiyota kompozisyonu bağımsız risk faktörü olarak belirtilmektedir<sup>4</sup>. Kolikli bebeklerde ve kolik olmayan bebeklerde intestinal mikrobiyota farklı bulunmuştur. Hayatın ilk aylarında lactobasillerin yetersiz olması intestinal yağ asit profilini etkilediği, kolikli bebeklerde Clostridium difficile, Escherichia spp, and Klebsiella spp. gibi gaz oluşturan bakterilerle kolonizasyon daha sık olduğunun bulunduğu çalışmalar olduğu gibi sadece atipik kolonizasyona bağlı değil mikrobiyal çeşitliliğin hayatın ilk günlerinde az olması infantil kolik etiyojisinde suçlanmıştır. Kolikli bebeklerde kontrollere kıyasla fekal Clostridium difficile konsantrasyonları fazla bulunmuş. Kolikli bebeklerin dışkılarında Escherichia coli artmış Lactobacillus türleri düşük bulunmuş<sup>5-9</sup>. Bu mikrobiyota değişikliği kolikğin nedeni mi sonucu mu henüz bilinmemektedir. Etiolojisinin multifaktöryel olduğu düşünülmektedir.

Probiyotikler, uygun miktarda verildiğinde konakçıda yararlı değişiklikler sunan canlı mikroorganizmalardır<sup>10</sup>. Gözlemsel çalışmalar ve klinik çalışmalarda probiyotiklerin kolik tedavisinde faydalı olabilecekleri bildirilmiştir<sup>11</sup>. Lactobacillus reuteri ATCC 55730 ve Lactobacillus reuteri DSM 17938 anne sütü alan bebeklerde iyi tolere edilmiş ve simetikon veya plasebo ile karşılaştırıldığında infantil kolik semptomlarının düzeldiği gözlenmiş<sup>11-12</sup>.

Szajewska ve ark.<sup>13</sup> çalışmasında sadece anne sütüyle beslenen veya daha fazla oranda anne sütü ile beslenen infantil kolikli bebeklerde *L.reuteri* DSM 17938 verilmesi plaseboya kıyasla faydalı bulunmuştur. Sung ve ark.<sup>14</sup> tarafından yapılan bir derleme ve meta-analizde kolikli ve sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde *L. Reuteri* ağlama süresini azaltmada etkili bulunduğunu, ancak formüla ile beslenen bebeklerde faydalı bulunmadığı bildirilmiştir. İlk üç ayda *L reuteri* DSM 17938 profilaktik kullanımı ile fonksiyonel gastrointestinal hastalık (kolik/kabızlık/gastroözofageal reflü) olma durumu daha düşük bulunmuştur<sup>15</sup>. Sung ve ark.<sup>16</sup> çalışmasında *L reuteri* DSM 17938, kolikli olan anne sütü ve formüla ile beslenen bebeklerde faydalı bulunmamıştır. Anne sütü ile beslenen kolik belirtileri olan Kanadalı bebeklerde *L reuteri* DSM 17938 içeren probiyotik kullanımı ağlama ve huzursuzluk sürelerinde azalma yaparak kolik belirtilerinde belirgin düzelmeye sağlamıştır.<sup>4</sup>

Sonuç olarak randomize kontrollü çalışmalar ve metaanalizlerde, anne sütü ve daha ön planda anne sütü alan bebeklerde *L. Reuteri* ile kolik semptomlarında düzelmeye gözlemlendiği, ancak formüla ile beslenen kolikli bebeklerde probiyotik önerilmesi için daha fazla çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulanmaktadır.

#### **Kaynaklar**

1. Lucassen PL, Assendelft WJ, Van Eijk JT, Gubbels JW, Douwes AC, Van Geldrop WJ. Systematic review of the occurrence of infantile colic in the community. Archives of Disease in Childhood 2001;84(5):398–403.
2. Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB, Harris GS Jr, Detwiler AC. Paroxysmal fussing in infancy sometimes called colic. Pediatrics 1954;14(5):421-34.
3. Waddell L. Management of infantile colic: an update. J Fam Health Care 2013;23(3)17-22.
4. Chau K, Lau E, Greenberg S, Jacobson S, Yazdani-Brojeni P, Verma N, Koren G. Probiotics for Infantile Colic: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Investigating Lactobacillus reuteri DSM 17938. J Pediatr 2015;166: 74-8.
5. Lehtonen L, Korvenranta H, Eerola E: Intestinal microflora in colicky and noncolicky infants: bacterial cultures and gas-liquid chromatography. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994, 19:310–314.
6. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Calabrese R, Palumeri E, Matteuzzi D Molecular identification of coliform bacteria from colicky breastfed infants. Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics 2009, 98:1582–1588.
7. Savino F, Cresi F, Pautasso S, Palumeri E, Tullio V, Roana J, Silvestro L, Oggero R: Intestinal microflora in breastfed colicky and non-colicky infants. Acta Paediatr 2004, 93:825–82.

8. Savino F, Bailo E, Oggero R, Tullio V, Roana J, Carlone N, Cuffini AM, Silvestro L: Bacterial counts of intestinal *Lactobacillus* species in infants with colic. *Pediatr Allergy Immunol* 2005, 16:72–75.
9. Partty AKM, Endo A, Salminen S, Isolauri E: Compositional development of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* microbiota is linked with crying and fussing in early infancy. *PLoS One* 2012, 7:e32495. 1-5.
10. World Health Organization 2001. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. A joint FAO/WHO expert consultation, 2001. [http://www.who.int/foodsafety/publications/fs\\_management/probiotics/en/](http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/probiotics/en/). Accessed June 30, 2014.
11. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, Calabrese R, Oggero R, Roos S, Matteuzz D. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in Infantile Colic: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial *Pediatrics* 2010;126:e526-e533.
12. Savino F, Pelle E, Palumeri E, et al: *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics* 2007, 119:e124–e130.
13. Szajewska H, Gyrczuk E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the Management of Infantile Colic in Breastfed Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial *J Pediatr* 2013, 162:257–262.
14. Sung V, Collett S, de Gooyer T, Hiscock H, Tang M, Wake M. Probiotics to Prevent or Treat Excessive Infant Crying Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2013;167(12):1150-1157.
15. Sung V, Hiscock H, Tang ML, Mensah FK, Nation ML, Satzke Z, et al. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: doubleblind, placebo-controlled randomised trial. *BMJ* 2014;348:g2107.
16. Sung V, Hiscock H, Tang ML, Mensah FK, Nation ML, Satzke Z, et al. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: doubleblind, placebo-controlled randomised trial. *BMJ* 2014;348:g2107.

7 Mart 2015

PANEL 5  
SALON A

Saat: 09.00-10.15

Oturma Başkanı: Tanju ÖZKAN, Reha ARTAN

**OBESİTE – METABOLİK SENDROM VE PRE-PROBİYOTİKLER**

Prof. Dr. Nur ARSLAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Gastroenteroloji ve Beslenme Bilim Dalı, Metabolizma Bilim Dalı, İzmir

Obesite, enerji alımı ve harcanması arasındaki dengesizlikten dolayı vücutta aşırı yağ birikmesidir. Obesite vücutta enflamasyonla giden bir süreçtir ve tip 2 diyabet, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, hiperlipidemi, yağlı karaciğer hastalığı ve kanser gibi çok sayıda komplikasyonu da beraberinde getirir. Genetik ve çevresel faktörler (yaşam tarzı) en önemli risk faktörleridir ancak, bunlar tüm dünyada obesite prevalansının çok hızlı artışını açıklayamamaktadırlar. Vücut kütle indeksi ile ilişkili 32 gen belirlenmiştir, ancak bu genlerdeki değişimler popülasyonun %2'sinden azını etkilemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda barsak mikrobiyotasının obesite ve metabolik komplikasyonlarının gelişiminde önemli rol oynayabileceği anlaşılmıştır.

Obes insanların barsaklarında *Bacteroidetes* azalması ve *Firmicutes* artışı olduğu; ayrıca barsaklarda bakteriyel çeşitlilikte azalma gözlemlendiği saptanmıştır. Bu değişimin, dışkı ile her gün atılması gereken yaklaşık 150 kcal enerjinin vücuda alınması anlamına geldiği hesaplanmıştır. Barsak bakterilerinin, sindirilmiş besinlerden enerji alınması, daha sonra kullanılmak üzere bu enerjinin vücudun yağ depolarında depolanması ve mikrobiyal büyüme ve çoğalma için gerekli olan besin öğelerinin sağlanması şeklinde metabolik aktiviteleri bulunmaktadır. Çok sayıda hayvan çalışması enerji dengesi ve vücut yağlanmasında barsak flora bakterilerinin bu etkilerini farklı mekanizmalarla (diyetten kısa zincirli yağ asitleri üretilmesi ve bunlardan yeni enerji eldesi; lipopolisakkarit aracılı kronik enflamasyon; lipoprotein lipaz inhibitörü olan FIAf'ın (fasting-induced adipocyte factor) inhibe edilmesi ve böylece yağlanmanın daha fazla uyarılması; dokularda yağ asidi birikimini düzenleyen karaciğer ve barsak kaynaklı peptid salgılanması gibi) gerçekleştirdiklerini göstermiştir.

Obeslerde barsak florasında değişimler olduğunun gösterilmesi nedeniyle probiyotiklerin obesite tedavisinde kullanılabileceği fikri ortaya çıkmış ve son yıllarda probiyotik etkili bakterilerin, özellikle de Laktobasiller ve Bifidobakterlerin, kilo kaybına etkisini araştırmak amacıyla çok sayıda deneysel çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, probiyotik kullanımının florayı değiştirdiği, enerji ile ilgili protein ekspresyonlarını olumlu yönde etkilediği ve ağırlık artmasını önlediği gözlenmektedir. Hayvanlara probiyotik verilmesinin

tokluk üzerine ve enerji alımı üzerine pozitif etkileri olduğu da saptanmıştır. Hem erişkinler hem de çocuklarda prebiyotiklerin ve probiyotiklerin obesite ve komplikasyonlarında etkinliğini inceleyen çok az sayıda randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. Özellikle erken dönemde probiyotik desteği verilmesinin çocukluk ve erişkinlik döneminde vücut kompozisyonu ve metabolik parametreler üzerine etkileri ile ilgili yeni araştırmalar mevcuttur ve sonuçları çelişkilidir. Günümüzde bir dünya sorunu olan obesitenin tedavisinde prebiyotik ve probiyotiklerin etkinliğinin tüm dünyaya uygulanması için bu konuda farklı tür, doz, süre ve kombinasyonlarla yapılacak daha fazla araştırmanın sonuçlarına ihtiyaç bulunmaktadır.

---

**7 Mart 2015**

---

**PANEL 6  
SALON A****Saat: 10.45-12.00****Oturum Başkanı: Ali Bülent CENGİZ****SIK ENFEKSİYON VE PROBİYOTİKLERİ**

Nazan DALGIÇ

Çocuklarda enfeksiyon, çocuk acil ve poliklinik başvurularında en sık nedendir. Hayatın ilk beş yılı immünitesi normal olan çocuklar sonbahar ve kış mevsimi boyunca 6-8 solunum yolu enfeksiyonu ve ya 1-2 basit gastroenterit geçirebilir. Anaokuluna gitmek, okula giden kardeş öyküsü olması, pasif sigara maruziyeti, atopi öyküsü, anatomik faktörler, yabancı cisim, kalıtsal hastalıklar ve gastroözefageal reflü gibi risk faktörlerinin varlığını öncelikle sorgulamak gerekir. Eğer hastada sık enfeksiyon nedeni bir risk faktörü yoksa bu hastalarda ayrıntılı bir anamnez, fizik muayene ve tanısız tetkiklerle altta yatan olası bir immun yetmezlik mutlaka ekarte edilmelidir. Sık enfeksiyon geçiren çocukların çoğunda enfeksiyon lokalize olup çoğunluğunu viral üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) oluşturur. Genel durumu iyi, tedaviye çok iyi yanıt veren, komplike olmayan, normal büyüme ve gelişimde takip edilen bu çocuklar enfeksiyon aralarında sağlıklıdır. ÜSYE'leri hafif seyirli ve kendi kendine iyileşme özelliği olmasına rağmen, gerek semptomatik tedavi için reçetelenen ilaçlar, gerekse uygunsuz antibiyotik kullanımı dolayısıyla oldukça yüksek bir tedavi maliyetine sahiptir. Hastalarda hastalık oluşmadan, hastalığı önleme yöntemlerini uygulamanın hastaların yaşam konforuna ve hastalık masraflarını azaltıcı etkisi yadsınamaz bir gerçektir. Bu amaçla sık solunum yolu enfeksiyonlarından korunmak için çinko, C vitamini, echinesia türevleri, D vitamini ve çeşitli gıda takvileri denenmiş ama hiç birinde istenilen sonuca ulaşılammıştır.

Probiyotikler, "yeterli miktarda alındığında konakçının bağırsaklarında mikrobiyal dengeyi düzenleyerek konakçı sağlığı üzerinde olumlu etkileri olan canlı mikroorganizmalardır" şeklinde tanımlanmaktadır. Probiyotiklerin immun sistemin gelişimi ve düzenlenmesi üzerine olumlu etkilerinin pek çok hastalıkta gösterilmesi ile solunum sistemi üzerine etkilerine yönelik çalışmalar da hız kazanmıştır. Çalışmalarda bağırsaktaki mikroorganizmaların ortak mukozal immun yanıtı aktive ederek solunum sistemi gibi bağırsağa uzak bölgelerde de etkili olabileceğine dair bulgulara ulaşılmış ve hayvan çalışmalarında patolojik olmayan bakterilerin güçlü "immünomodülatör" etkileri gösterilmiştir. Probiyotikler solunum yollarında bulunan mevcut lokal immüniteyi artırarak

ve akciğerlerde fagositik hücre sayısı ve aktivitesini etkileyerek solunum sisteminin patojenlerden korunmasına yönelik olumlu etkide bulunurlar. *Lactobacillus* türü probiyotiklerin enfeksiyonlara karşı vücudu hücresel/humoral immun mekanizmalar veya nonspesifik immun mekanizmalarla koruduğu ve immün sistemi stimüle ettiği bilinmektedir. Bu immünstimülan etkinin tekrarlayan enfeksiyonlarda da etkili olduğu gösterilmiştir. Hojsak ve ark.'ları Hırvatistan'da 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada, 281 çocuğa 3 ay boyunca *Lactobacillus* GG vermişler ve bu probiyotiği alan çocuklarda plasebo grubuna göre ÜSYE geçirme sıklığını belirgin şekilde azalmış olarak bulmuşlardır. Weizman ve ark.'ları, 2 farklı probiyotik (*Lactobacillus* ve *Bifidobacteri*) ajanın küçük çocuklardaki enfeksiyonlar üzerine olan olumlu etkilerini göstermişlerdir. Yine Taipale ve ark.'ları 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada çocuklarda günlük probiyotik alınmasıyla daha az sayıda ÜSYE'ü oluştuğunu belirtmişlerdir. Hattaka ve ark.'larının Finlandiya'da 571 çocukta yaptıkları çalışmada, 1-6 yaş arasındaki çocuklara 7 ay boyunca *Lactobacillus* GG içeren süt verilmiş ve yedi ayın sonunda *Lactobacillus* GG içeren süt içen çocuklarda plasebo grubuna göre anlamlı düzeyde ÜSYE'ları daha az oranda saptanmıştır. Viral enfeksiyonların yanında bakteriyel tonsillo-farenjitlerde de oral verilen probiyotiklerin Grup A streptokok tonsillofarenjiti ve akut otitis media sıklığını belirgin derecede azalttığını gösteren çok sayıda birden çok merkezi kapsayan çalışmalar mevcuttur. Cochrane' de yayınlanan bir sistematik derlemede, probiyotiklerin ÜSYE geçiren kişi sayısını, hastalık sıklığını ve antibiyotik kullanımını azalttığı ancak kanıtların yaşlılar için yeterli veriyi sağlamadığı belirtilmiştir.

Sonuç olarak, yaklaşık bir yüzyıldır birçok iyileştirici, tedavi edici etkileri bilimsel olarak ortaya koyulan probiyotikler gelecekte de solunum yolu enfeksiyonları da dahil pek çok hastalıktan korunmada umut vaat etmektedirler. Bu nedenle ülkemizde ve dünyada probiyotik etkili yeni mikroorganizmaların keşfi, probiyotiklerin etki mekanizmalarının aydınlatılması, kullanım şekilleri ve terapötik dozları gibi birçok konularda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### **Kaynaklar**

1. Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011; 377: 228-241.
2. Hao Q, Lu Z, Dong BR, Huang CQ, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 9: CD006895.

- 3.** Hojsak I, Snovak N, Abdović S, Szajewska H, Misak Z, Kolacek S. Lactobacillus GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2010; 29: 312-316.
- 4.** Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005; 115: 5-9.
- 5.** Taipale T, Pienihäkkinen K, Isolauri E, Larsen C, Brockmann E, Alanen P, Jokela J, et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr* 2011; 105: 409-416.

7 Mart 2015

PANEL 3  
SALON B

Saat: 13.45-15.00

Oturum Başkanı: Figen GÜRAKAN

**PROBİYOTİK VE ALERJİ**

Koray HARMANCI

Hijyen hipotezi gelişmiş ülkelerde alerjinin prevalansındaki hızlı artışı açıklamak için formüle edilmiştir. Bu formüle göre kişi ne kadar enfeksiyonsuz, steril bir ortamda kalırsa T hücreleri TH2 yolağını aktifleştirerek alerjik inflamasyona maruz kalacak, tersine ne kadar enfeksiyon veya endotoksinlerle temas ederse de TH2 yolağını inhibe ederek TH1 yolağını aktifleştirerek enfeksiyonlara karşı mücadele edecektir.

Gastrointestinal sistem aktif immunolojik bir organdır. Bağırsak florası immun sistemin mikrobiyal stimülasyonunun en önemli postnatal kaynağıdır. Farelerde yapılan deneysel çalışmalarda, bağırsağın bakteriyel kolonizasyonunun Th1 immun yanıtın postnatal maturasyonu için gerekli olduğu gösterilmiştir. Bu hipotezden yola çıkarak annelere gebe iken veya bebeklere verilen probiyotiklerin TH2 yolağının inhibisyonu ile alerjik hastalıkların önlenmesinde etkili olduğu ileri sürülmüştür.

Probiyotiklerin Etki Mekanizması:

Patojen mikroorganizmaların üremelerine engel olur.

- Bakterisidal proteinler salgılar
- Epitel hücrelerinde defensin yapımını uyarır.
- Nitrik oksit yapımını artırır.

B. Patojenlerin epitele tutunma ve epiteli istila etmesine engel olur.

C. Epitel ve mukozanın engel oluşturma işlevini güçlendirir.

D. Konakçının immün yanıtını değiştirir

- IL-10 ve TGF- $\beta$  ekspresyon ve salınımını artırır, IL-4'ü baskılar.
- Salgısal IgA yapımını artırır.
- IFN- $\gamma$  sekresyonunu artırır.
- Regülatuar T hücrelerini aktive eder.
- Natural killer hücre aktivitesini artırır.

- Dendritik hücre fenotip ve işlevlerini düzenler.

Probiyotiklerin alerjik hastalıkların önlenmesi ve tedavisi ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar birbirlerinden farklı sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Bu farkın en önemli nedeni ise farklı bakteriler verilmiş olması ve de farklı tedavi protokolleri uygulanmış olması olarak özetlenebilir. Metaanalizlerde bu çalışmaların net etkilerini ortaya çıkarmaya çalışmış ve rehberlerde topluma bu metaanalizler eşliğinde önerilerde bulunmuşlardır. Bu anlamda rehberlerin genel olarak söyledikleri:

- 1- Probiyotikler, prebiyotikler ve sinbiyotikler alerjik hastalıkların önlenmesi ya da standart tedavisinde endike değildir.
- 2- Meta-analizler probiyotiklerin ekzemanın gelişimini önlemede etkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak diğer alerjik hastalıklar için bu halen geçerli değildir
- 3- Prebiyotikler ve sinbiyotikler allerjinin önlenmesinde potansiyel bir role sahip olabilir. Ancak bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim vardır
- 4- Alerjik hastalıkların tedavisi: Probiyotikler ekzema ya da astım bulgularını azaltmıyor. Alerjik rinitteki etkisi için kesin yargıya varmak için erkendir.

7 Mart 2015

PANEL 3  
SALON B

Saat: 13.45-15.00

Oturum Başkanı: Figen GÜRAKAN

**PROBİYOTİKLER-İNFANTİL KOLİK**

Prof. Dr. S. Songül YALÇIN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı

İnfantil kolik (İK), üç aydan küçük bebeklerde görülen, herhangi bir nedeni olmayan, ani başlayıp saatlerce süren yatıştırılamayan/durdurulamayan ağlama ataklarıdır. Ağlama atakları genellikle doğumdan sonra ikinci-üçüncü haftalarda başlar, dördüncü-altıncı haftalarda artar ve üçüncü-dördüncü aylarda kendiliğinden düzelir. İK görülme sıklığı, tanı kriterlerine ve farklı çalışma tiplerine bağlı olarak değişkendir (%3-40). Ağlama nöbetleri aylar içinde çoğunlukla kendiliğinden iyileşse de bir kısmında emzirmenin erkenden bırakılmasına, annede ruhsal sorunlara, aile-çocuk ilişkisinde sorunlara yol açtığı ve çocuk istismarı olasılığını arttırdığı bildirilmiştir. İnfantil kolik patogenezi tam olarak bilinmemektedir ve birçok faktörün etkileşimi sonucu ortaya çıkan kompleks bir tablo olarak kabul edilmektedir. Besin alerjisi, bağırsak fonksiyon immatüritesi, bağırsak dismotilitesi, davranış hipotezi (yetersiz anne bebek ilişkisi, annede anksiyete, zor çocuk mizacı), hormon değişiklikler, annenin sigara içimi, bağırsak mikroflorası gibi birçok faktör tartışılmaktadır. Patogenezde nörogelişimsel, biyopsikososyal, gastrointestinal hipotezler öne sürülmektedir. İK tedavisinde henüz kanıta dayalı bir tıbbi tedavi yöntemi yoktur ve çok farklı tedaviler denenmektedir. Bu sunumda, probiyotik ve prebiyotiklerin İK profilaksisinde ve tedavisinde etkinliği, mevcut çalışmalar ışığında, bebeğin beslenme şekli, probiyotik tipi, suşu, uygulama şekli (kaşe, mama içinde) ve doz farklılıkları ile özetlenecektir.

## *POSTER BİLDİRİ*

6-7 Mart 2015

**BAZI PREBİYOTİKLERİN YUMURTA TAVUKLARINDA  
YUMURTA KALİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**Suzan YALÇIN<sup>1</sup>, Sakine YALÇIN<sup>2</sup>, Handan ESER<sup>3</sup>, Aydın ŞAHİN<sup>4</sup><sup>1</sup>Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Konya, 42075, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, Dışkapı, Ankara, 06110, Türkiye.

<sup>3</sup>Abant İzzet Baysal Üniversitesi Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Bolu, 14280, Türkiye<sup>4</sup>Et ve Süt Kurumu Sincan Et Sanayi İşletmesi ve Tavuk Kombinasi Müdürlüğü,  
Sincan, Ankara, 06934, Türkiye

Bu araştırma yumurta tavuğu karma yemlerinde prebiyotik olarak maya otolizati ve sarımsak tozu kullanımının yumurta kalite özellikleri üzerine etkilerini belirlemek için yapılmıştır. Araştırmada 33 haftalık toplam 112 adet yumurta tavuğu 4 gruba ayrılmıştır. Grup karma yemlerinin formülasyonunda 2 maya otolizati düzeyi (0 ve 2g/kg *Saccharomyces cerevisiae*, InteWall) ve 2 sarımsak düzeyi (0 ve 10 g/kg) kullanılmıştır. Her bir grup 4 tavuklu 7 alt gruba ayrılmıştır. Gruplara ait rasyonlar enerjisi ve proteini eşit olacak şekilde formüle edilmiştir. Karma yemlere prebiyotik olarak maya otolizati ve sarımsak tozu ilavesi yumurta şekil indeksi, kırılma mukavemeti, kabuk kalınlığı, ak indeksi, sarı indeksi, Haugh birimi ile yumurta kabuğu, yumurta akı ve yumurta sarısı ağırlık yüzdeleri bakımından farklılık yaratmamıştır. Yumurta ağırlığı karma yemlere maya otolizati ve sarımsak tozu ilavesiyle artmıştır, yumurta kolesterol düzeyi ise azalmıştır. Sonuç olarak yumurta tavuğu karma yemlerine prebiyotik katkısı olarak 2 g/kg maya otolizati veya 10 g/kg sarımsak tozu ilavesi yumurta ağırlığı ve yumurta sarısı kolesterol düzeyinde yararlı etkilere sahip olduğu kanısına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Maya otolizati, prebiyotik, sarımsak, yumurta kalitesi