

Sayın Editör,

Çocuk Enfeksiyon Dergisi (Journal of Pediatric Infection) nin 2009 yılı 3. (Haziran) sayısı 75–78 sayfalarında Dr. Kültürsayın 'Bebeklikte Barsak Florası Gelişimi ve İmmün Sisteme Etkileri' başlıklı makalesini (*Çocuk Enf Derg* 2009; 3: 75-8) ilgiyle okudum. Bu çalışmada probiyotiklerin alerjik hastalıkların gelişiminin azaltılmasında yararına ait bazı klinik çalışmalar sunulmakla beraber, bunlar sadece gebelik esnasında kullanımına ait verileri içermektedir. Son zamanlarda, bu konudaki araştırmalar ve yayınlar her geçen gün artmaktadır. Biz de bu konuyla yakından ilgilendiğimizden; özellikle, değişik alerjik hastalıklardaki kullanımına ait bazı yeni verilere ve probiyotik kullanımda dikkat edilmesi gereken bazı noktalara genel olarak değinmek istedik.

Basitçe; probiyotikler, konağın yararına barsak florasını değiştirebilen canlı mikroorganizmalar olup, kökenleri yoğurt kültürlerine kadar dayanmaktadır. Hatta yoğurt da içerik olarak probiyotik kapsamına sokulmaktadır. Öncelikle, atopik dermatit (AD) de kullanımına özetle değinelim. Finlandiya ve Avustralya'da yapılan çalışmalar birbirini doğrulamasına da, bu çalışmalar probiyotiklerin belki her AD' de değil ama IgE ile duyarlanmış (pozitif cilt testi ve spesifik IgE yüksekliği olan) hastalarda etkili olabileceğini göstermiştir (1). Özellikle gıda alerjisi olanlarda bu pozitif etki saptanmıştır. Ayrıca bu etki *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) ve *Lactobacillus reuteri* türleri ile daha iyi gösterilmiştir. 13 randomize kontrollü çalışma ve 11 değişik çalışmayı değerlendiren derleme yazılarında probiyotiklerin AD' de etkinliği vurgulanmıştır (2). Alerjik rinit de ise, randomize kontrollü çalışmaların çoğunluğu hastalarda belirtilerin şiddeti ve ilaç kullanımındaki azalmayı göstermiştir. Özellikle değişik süt ve yoğurt ürünleri ile verilen probiyotiklerin etkinliği bildirilmiştir (3). Gıda alerjisi, anafilaksi ve de astımda kullanımı konusunda literatürde veri az sayıdadır ve sonucu varmaya elverişli değildir. Sonuç olarak; çoğu araştırmacı alerjik rinit ve IgE ile duyarlılığı saptanmış olan AD' li hastalarda faydasını vurgulamaktadır.

FAO/WHO raporlarında; probiyotikler genel olarak güvenilir kabul edilmektedir (4). Probiyotik kullanımda dikkat edilmesi gereken en önemli nokta ise; immün yetmezliği ya da defekti olan hastalarda kullanımında dikkatli olunmalıdır. Örneğin; prematüre bebekler, santral kateter taşıyanlar, değişik nedenlerden ötürü bağışıklık sistemi baskı altında olanlar (kemoterapi ya da immunosupresif tedavi görenler vb) ve ayrıca otoimmün hastalığı olanları bu grupta sayabiliriz. İlginç olarak bazı çalışmalarda, wheezing episodlarında; alerjik/atopik hastalık sıklığında artış da bildirilmiş ama bunlar istenmeyen etkilerindedir (5). Yine, solunum yolu enfeksiyon sıklığında azalmayla beraber bazı aşılara (rotavirus ve polio aşılı vb) karşı gelişen bağışıklık cevabında artma da istenen etkilerindedir.

Özet olarak; alerjik rinit ve IgE duyarlılığı olan AD'li hastalarda faydası kabul edilmesine rağmen, probiyotiklerin rutin olarak kullanımı konusunda ihtiyatlı olunmalı ve verilen hastalarda bağışıklık sisteminin sağlam olmasına özen gösterilmelidir. Yeni araştırmalar daha güçlü immunomodulasyon potan-

siyeline karşın yan etkileri az olan probiyotikleri ve bunların uygun gıda içeriği ile tüketilmesini sağlayacaktır. Alerji pratiğinde, atopik / alerjik hastalığın gelişimini engelleyen ve/veya hastalığın iyileşmesinde kullanılabilecek olan probiyotiklerin önemi bilinmeli ve gelişmeler yakından takip edilmelidir.

Dr. Öner Özdemir

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü,
Allerji ve İmmünoloji Ünitesi
Sahil Sok. 16, Dragos, Maltepe, 34844
İstanbul, Türkiye
Tel: + 90 216 458 90 00
Faks: +90 216 352 83 59
E-posta: ozdemir_oner@hotmail.com

Kaynaklar

1. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 2005; 60: 494-500.
2. Betsi GI, Papadavid E, Falagas ME. Probiotics for the treatment or prevention of atopic dermatitis: a review of the evidence from randomized controlled trials. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9: 93-103.
3. Vliagoftis H, Kouranos VD, Betsi GI, Falagas ME. Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 570-9.
4. Salminen S, von Wright A, Morelli L, Marteau P, Brassart D, de Vos WM, et al. Demonstration of safety of probiotics: a review. *Int J Food Microbiol* 1998; 44: 93-106.
5. Kopp MV, Isabell Hennemuth, Andrea Heinzmann, Radvan Urbanek. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: No clinical effects of *Lactobacillus GG* supplementation. *Pediatrics* 2008; 121: e850-6.

Yanıt:

Sayın Editör,

Batı toplumlarında giderek artan alerjik hastalıklar daha steril doğum ve yaşam tarzı, azalan enfeksiyonlar, anne sütü yerine formula kullanılması, gıdaların daha steril hazırlanması nedeniyle barsak kolonizasyonunda değişiklikler ve immün yanıtın erken dönemde tolerans yerine sensitizasyon geliştirecek şekilde programlanmasına bağlanmaktadır. Makalede temel olarak bu erken değişiklikler vurgulanmış ve immün yanıtın erken ve uygun gelişmesini sağlayacak yöntemlerden bahsedilmiştir. Bu nedenle probiyotiklerle alerjinin önlenmesinden bahsedilmesine rağmen tedaviye değinilememiştir.

Anne sütü ile beslenen bebeklerden farklı olarak formula ile beslenen bebeklerde gaitada bifidobakterialarda azalma ve *Clostridium* türlerinde ise artma saptanmıştır (1). Geniş bir prospektif kohort çalışmada gaitasında azalmış oranda bifidobakteri ve artmış miktarda *E.coli* ve *C. difficile* bulunan bebeklerde artan allerji insidensini gösteren ilk epidemiyolojik veriler ile elde edilmiştir (2).

Probiyotiklerle barsak forasının modifikasyonu ile alerjinin engellenmesi gebelikte ve erken bebeklikte yapılan suplementasyon çalışmaları ile desteklenmektedir. Kalliomaki ve ark. nin gebelikte ve ilk 6 ayda bebeklere probiyotik vererek atopik dermatitin önlenmesindeki

başarılı sonuçları da başka çalışmacılar tarafından doğrulanmayı beklemektedir (3,4). Zira Abrahamsson ve ark. Kalliomaki ile benzer bir çalışma yürüttüklerinde *L. jreuterii* ile egzema sıklığında azalma konusunda başarılı bir sonuç alamadılar. Ancak ikinci yılın sonunda *L. reuterii* suplementasyonu yapılan grupta IgE aracılıklı egzemada azalma rapor ettiler (5). Taylor ve ark. ise ilk 6 ay kullanılan *L. acidophilus* ile atopik dermatit riskinde azalma olmadığı gibi inek sütü allerjisinde de artma saptadılar (6).

Probiyotiklerin atopik dermatitli hastalarda kullanılması ile allerji tedavisi yapılması konusunda da son yıllarda artan sayıda makale olmakla birlikte tam bir görüş birliğine ulaşılamamıştır. *L. rhamnosus* ile suplemante edilen hidrolize formullarla beslenen atopik dermatitli bebeklerde yalnızca hidrolize formula kullanılan gruptaki bebeklere göre klinik iyileşme daha iyi bulundu ve gaitada daha az α -1 antitripsin ve TNF- α varlığı ile azalmış barsak inflamasyonu gösterildi (7). Atopik dermatitli 56 bebekte probiyotik olarak *L. fermentum* VRI-003 PCC eklenmesi ile yapılan çalışmalarda 4 ayda SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) indeksinde anlamlı azalma saptandı ancak plasebo grubundan anlamlı farklılık gösterilemedi (8). Viljanen ve ark. yalnızca IgE aracılıklı atopik dermatitli bebeklerin probiyotiklerden ve özellikle de *L. rhamnosus* GG suplementasyonundan yarar gördüklerini belirtti (9). Brouwer ve ark. ise *L. rhamnosus* ve *Lactobacillus* GG uygulaması ile atopik dermatit tedavisinde başarı sağlayamadıklarını rapor ettiler (10). Mektupta sözedilen derlemede Betsi ve arkadaşları 10 tedavi çalışmasını ve biraz önce sözedilen 3 profilaksi çalışmasını değerlendirmişlerdir. Tedavi amaçlı çalışmaların yarısında atopi semptomlarının ağırlığında azalma saptanmakla beraber inflamatuvar mediatörlerde azalma gösterilememiştir. Bu konuda yeni çalışmaların yapılması uygun olduğunu ifade etmişlerdir (11). Allerjik rinitte bulgulara hafifleme olduğu belirlenmiştir, ancak astımda yararı yoktur (12).

Çalışmalardaki farklı sonuçlar farklı probiyotik suşları ve farklı dozlarla ve farklı bulgularla seyreden allerjik reaksiyonların patogenezindeki ve host reaksiyonunda farklılıklara ve diyet-probiyotik etkileşimlerine bağlı olabilir (13).

Probiyotiklerle allerji ilişkisinin moleküler düzeyde açıklanması gerekmektedir. *L. rhamnosus* suplementasyonu ile intestinal mukozada ve sistemik olarak oluşan düşük düzeyde bir inflamasyonun allerjiden koruyucu olduğu ileri sürülmüştür (14).

Barsak florası-barsak epiteli etkileşimleri barsak epitel bütünlüğünün korunması, antijenik moleküllerin tutunup sistemik dolaşıma geçmelerinin engellenmesi GALT immun yanıtının antijen toleransına yönelik modüle edilmesini sağlar. Bifidobakterilerden zengin intestinal mikrofloranın T helper 1 yanıtını uyararak T helper 2 allerjik yanıtını bloke ettikleri ileri sürülmektedir (15).

Probiyotiklerin özellikle immun sistemi baskılanmış kişilerde kullanımı ile ilgili bazı sıkıntıları göz önünde bulundurduğumuzda makalede sözü edildiği gibi prebiyotiklerle immun sistemin modülasyonu çalışmaları da ümit verici görünmektedir. Bu nedenle son yıllarda gerek probiyotik ve gerekse prebiyotiklerle ilgili yeni çalışmaların sonuçları klinisyenleri yakından ilgilendirmektedir. Çünkü amaç infeksiyonlarla daha iyi baş ederken daha az allerji riski geliştirebilmektir.

Dr. Nilgün Kültürsay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Neonatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: + 90 232 390 10 11
E-Posta: nilgun.kultursay@ege.edu.tr

Kaynaklar

1. Guarner F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, Gill HS, McGuirk P, van Eden W, Versalovic J, Weinstock JV, Rook GA. Mechanisms of disease: the hygiene hypothesis revisited. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006; 3: 275-84.
2. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, Adams H, van Ree R, Stobberingh EE. GUT microbiota composition and development of atopic manifestation in infancy: the KOALA Birth Cohort Study Gut 2007; 56: 661-7.
3. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2001; 7: 357: 1076-9.
4. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003; 31: 361: 1869-71.
5. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Böttcher MF, Fredrikson M, Jenmalm MC, Björkstén B, Oldaeus G. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1174-80.
6. Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation fort he first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high risk children: a randomised controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 184-91.
7. Isolauri E. Studies on Lactobacillus GG in food hypersensitivity disorders. Nutr Today Suppl 1996; 31: 285-315.
8. Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott SL. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. Arch Dis Child 2005; 90: 892-7.
9. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Kuitunen M. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double blind, randomised, placebo-controlled trial. Allergy 2005; 60: 494-500.
10. Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE, van der Heide S, Jansen DF, Hoijer MA, Kauffman HF, Duiverman EJ. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. Clin Exp Allergy 2006; 36: 899-906.
11. Betsi GI, Papadavid E, Falagas ME. Probiotics for the treatment or prevention of atopic dermatitis: a review of the evidence from randomized controlled trials. Am J Clin Dermatol 2008; 9: 93-103.
12. Vliagoftis H, Kouranos VD, Betsi GI, Falagas ME. Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials. Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 101: 570-9.
13. Isolauri E, Salminen S; Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology, and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group Report. Probiotics: use in allergic disorders: a Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology, and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group Report. J Clin Gastroenterol 2008; 42 (Suppl 2): 91-6.
14. Marschan E, Kuitunen M, Kukkonen K, Poussa T, Sarnesto A, Haahtela T, Korpela R, Savilahti E, Vaarala O. Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are characteristic for chronic low-grade inflammation. Clin Exp Allergy 2008; 38: 611-8.
15. Ruemmele FM, Bier D, Marteau P, Rechkemmer G, Bourdet-Sicard R, Walker WA, Goulet O. Clinical evidence for immunomodulatory effects of probiotic bacteria. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 48: 126-41.