

Probiyotikler ve Çocuklarda Bağışıklık Sistemi

Probiotics and Immune System in Childhood

Öz

Probiyotiklerin ilk (patojenlerle ilk karşılaşma sonucu ortaya çıkan yanıt) ve adaptif (hatırlananlara karşı gelişen immün yanıt) immünite üzerine etkileri vardır. İlk non-spesifik immünitede mün üretimini arttırmaları, olası patojenlerin büyümesini inhibe ederler, bağırsak geçirgenliğini azaltırlar ve doğal öldürücü hücre aktivitesini, makrofaj aktivasyonunu ve fagositozu arttırmaları. Adaptif immünitede ise IgA, IgG ve IgM salgılayan hücreleri arttırmaları, serum ve bağırsak lümenindeki total ve spesifik sekretuar IgA'yı arttırmaları, inflamatuvar bağırsak immün yanıtını düzenlerler.

Abstract

Probiotics have effects on both innate (the initial immune system to pathogens) and to adaptive (immune system recognizes) immune systems. In non-specific immunity, they increase mucin production, inhibit growth of potential pathogens, decrease intestine permeability and increase activity of natural killers and macrophages, and increase phagocytosis. In adaptive immunity, they increase the number of cells secreting IgA, G and M; increase specific secretory IgA in serum and intestine and regulate intestinal immune response.

İnsan bağışıklık sisteminde birçok organ rol alır. Örneğin kemik iliği ve timus değişik tip immün hücrelerin ontogenezini sağlarken, periferik lenf organları olan dalak, lenf nodları, mukozal lenfoid doku gibi organlar da bu hücrelerin yanıtını ayarlar. Vücuda giren birçok patojen, mukoza aracılığı ile girdiği için konakçının mukozal immünitesi çok önemlidir ve insan sağlığına etki eden en önemli mikrobiyal uyarı bağırsak mukozası aracılığı ile olmaktadır. Doğum sırasında ve sonrasında elde edilen mikrobiyolojik çevrenin yenidoğanın sistemik ve mukozal immünitesinde çok önemli olduğu düşünülmektedir.

Bağırsağa ait bağışıklık dokusu, insandaki bağışıklık sistemi hücrelerinin %80'ini oluşturur. Sağlıklı bireylerde mukozal immün sistemin artması veya aktive olması için mikrobiyal flora gereklidir (1). Mikrofloranın olmadığı durumlarda (mikrop-yoksun hayvanlarda olduğu gibi) mukoza atrofikleşir ve hücrel bağışıklık sistemi gelişemez. Özellikle de IgA yapımı azalır (2). Bağırsakta yeterince ve uygun dozda ba-

Prof. Dr.

Hacer YAPICIOĞLU YILDIZDAŞ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Yazışma Adresleri /Address for

Correspondence:

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Adana

Telephone: +90 322 338 6060

mail: hyapicioglu@cu.edu.tr

Anahtar Kelimeler:

Probiyotikler, çocuk.

Keywords:

Probiotics, children.

Geliş Tarihi - Received

13/03/2016

Kabul Tarihi - Accepted

19/04/2016

ğışıklık yanıtı oluşabilmesi için bağırsak bakteri ile karşılaşmalıdır. Humoral bağırsak mukozal immün yanıtının ve hücrel yanıtın gelişimi için bağırsak mikroflorası önemlidir (3).

İntestinal mikroflora hem kalıcı hem de geçici olarak oral alınabilen bakterilerden oluşur. Probiyotikler, bağırsak mikrobiyal ekolojisini değiştirerek etki eden non-patojenik yararlı bakterilerdir. Bağırsakta bulunan bakteri sayısı (prokaryotik organizmalar) insanlarda bulunan ökaryotik hücre sayısından 10-100 kat daha fazladır ve mevcut 500'den fazla çeşit bakterinin birçoğu patojendir. Bağırsak kalınlığı bir milimetreden daha azdır, buna rağmen insanlarda enfeksiyon gelişimi, bağırsaktaki bağışıklık mekanizmaları etkin olduğu için fazla değildir.

Bağışıklık sisteminde yanıt iki şekilde olur; birincisi ilk savunma basamağı olan non-spesifik immün sistem; diğeri ise hatırlanan antijene karşı geliştirilen adaptif sistemdir. Non-spesifik immün sistemin hücreleri patojenlere karşı ilk savunma basamağıdır, ancak hedeflerini tam olarak belirleyebilme özelliğı yoktur. Konağın ilk yanıtında yer alırlar, yanıt hızlıdır. Nötrofil, monosit ve makrofaj gibi fagositik hücreleri içerir ve inflamatuvar bir yanıt başlatır. Doğal öldürücü hücreler (NK) de olaya katılır. Profesyonel "antijen-sunan hücreler (APC)" olan dendritik hücreler de non-spesifik immün sistem ve adaptif immün sistem arasında köprü görevi görürler. T hücreleri serbest antijenlere karşı yanıt veremedikleri için, T hücrelerin adaptif yanıt oluşturabilmesi için bu antijen sunan hücrelerin olması gerekir. Non-spesifik immün sistemin ürettiğı sitokinler de adaptif yanıt için gereklidir, zira sitokinler hücreler arası iletişimi sağlar ve hem ilk, hem de adaptif düzeylerdeki immün yanıtın düzenlenmesinde çok önemlidirler.

Adaptif immün sistemin en önemli özelliğı ise özgüllüğü ve hatırlanmasıdır. Adaptif immün sistemin en önemli bileşenleri T ve B lenfositleri olup, T hücreler T helper (CD4+) ve T sitotoksik (CD8+) olarak alt gruba ayrılır. B hücreleri antijenlerini spesifik antijen reseptörleri (BCR) ile tanır; T lenfositlerin antijenleri tanınması için "Major histocompatibility complex (MHC)" molekülü gerekir. CD8+ hücreler antijenlerini peptid/MHC Class I kompleksi şeklinde; CD4+ hücreler ise antijenlerini peptid/MHC Class II kompleks şeklinde görürler. MHC Class I molekülü tüm nükleuslu hücrelerde; MHC Class I molekülü ise sadece bazı profesyonel antijen sunucu hücrelerde bulunur. Makrofajlar ve B lenfositler de profesyonel antijen sunucu hücreler olarak görev yapabilirler. İlk immün yanıtta rol alan hücreler adaptif immün yanıt için de gereklidir. Adaptif immün yanıt için antijen sunan hücrelerin aktivasyonu gereklidir. En önemli antijen sunan hücre olan dendritik hücreler antijeni (çoğunlukla mikrobiyal bileşenler) alır, aktive olur ve olgunlaşır;

antijeni en yakın lenf dokusuna götürür. T hücrelerinin olgunlaşmaları için hem antijenlerini peptid-MHC kompleksi olarak görmeleri gerekir, hem de aktive olmuş antijen sunucu hücrelerden uyarı gelmelidir. T hücreleri aktive olduğunda çoğalır ve etkin hücrelere dönüşürler. CD8+ hücreler sitotoksik hücreler olur ve enfekte hücreye hedeflenir. CD4+ olan hücreler ise T helper'a dönüşür ve makrofaj ve B hücreleri aktive ve regüle ederek immün yanıtı düzenler.

CD4+ T hücrelerin farklılaşması esas olarak Th1 ve Th2 şeklinde olur. Th1 pro-inflamatuvar sitokinler (IFN γ , TNF α , IL2) salarken, Th2 hücreler IL4, IL5 ve 6, 13 salarlar. Th1 fagositozu uyarır, mikrobiyal patojenleri yıkar ve otoimmün hastalıklarda etkilidir. Th2 hücreler ise ekstrasellüler parazitlere karşı antikor üretir ve alerji gelişiminde etkilidir. Kök T hücrelerin Th1 mi, Th2 mi olacağı genellikle çevresel faktörlere bağlıdır (örn.dendritik hücreler, çevredeki sitokinler, antijenin dozu ve şekli gibi). Th1/Th2 sitokin üretimi arasında bir denge olmalıdır (Th1/Th2 dengesi). Th1 yönünde aşırılık olursa otoimmün hastalıklar olabilir. Th2 yönünde aşırılık olursa alerjik reaksiyonlar olabilir. Her iki hücrenin de saldığı sitokinler bir diğlerinin artışı engellemektedir (4,5).

Mukozal İmmün Sistem

Gastrointestinal yolak 300 m²'lik bir alandır. 100 milyon nöron vardır ve 20'den fazla nörotransmitter salınır. İmmün sistem hücrelerinin %75-85'ini üretir, 100 milyar bakteri bulunur. Sindirim sisteminin immün özellikleri bağırsak-ilişkili lenfoid doku (GALT) tarafından sağlanır. GALT'ta lenfoid agregatlar: Peyer plakları (özellikle distal ileumda bulunur) ve mezenterik lenf nodları vardır. Ayrıca lamina propria ve mukoza epitelyumunda birçok immün hücre bulunur. Mukozal sistemdeki bu kadar antijenden hangisi güvenilir ve tolere edilebilir? Hangisine karşı immün yanıt oluşturulmalıdır?

Enterositler bir antijeni intestinal lümeninden lamina propriaya taşıyabilir. Enterositler de MCH II molekülleri taşıdıkları için antijen sunan hücre konumundadır. Antijen örnekleme (antigen sampling) Peyer plaklarında da görülür. Zira Peyer plaklarında foliküler ilişkili epitelyum (FAE) diye bilinen özelleşmiş bir epitelyum vardır ve makrofaj, dendritik hücreler, B ve T hücresi içeren bir veya çok sayıda lenfoid folikülüne sahiptir. Foliküler ilişkili epitelyum, enterositler ve M hücrelerinden oluşur. M hücrelerinde enterositlerde olduğu gibi fırçası kenar yoktur, mukus üretmezler ve dome (kubbe) epitelyumu denilen epitelyumdan antijen alarak lenfoid folikülüne iletir. Dendritik hücreler de dendritlerini kullanarak intestinal lümeninden antijeni alır ve bir gardiyan gibi

görev yapar. Ayrıca enterositler arasında intraepitelyal lenfositler (IEL) vardır, çoğu CD8+ özelliindedir. İntestinal mukozada da CD4+ T helper hücreler (Th1 ve Th2), sitotoksik CD8+ T hücreler ve Th3, Tr1 ve timik kaynaklı CD4+ CD25+ hücreler vardır (4,5).

B hücreleri, bağırsakta bulunan CD4+ T hücreler ve sitokinlerin (IL-10, TGF- β) yardımı ile dimerik IgA isotip antikor üreten plazma hücrelerine dönüşür. IgA, enterositlerden bağırsak lümenine salgır ve antijenleri bağlar, virüsleri, bakterileri ve toksinleri nötralize eder.

İntestinal Mikrofloranın Bebeklik Çağında Oluşması ve Rolü

Yenidoğan bağırsağı doğumda sterildir. Bağırsak, doğum olayı sırasında ve yaşamın ilk birkaç gününde, bakteriler ile inoküle olur. Bu nedenle vajinal yolla doğan çocuklar annenin florası ile çok erken karşılaşır. Mikroflora doğumdan hemen sonra hızlıca gelişir ve belirgin olarak genetik faktörler, doğum şekli (vajinal veya sezeryan seksiyon), annenin florası, beslenme şekli ve erken çevresel faktörlerden etkilenir. Hayatın ilk iki gününde, bebeğin bağırsağı özellikle de *Enterobacteria* türü bakteriler ile kolonize olur. Anne sütü ile beslenen bebeklerde total floranın %80-90'ını *Bifidobacteria* türü bakteriler oluşturur. *Lactobacilli* ve *Bacteriodes* miktarı artarken, *Enterobacteria* azalır. Mama ile beslenen bebeklerde ise *Bifidobacteria* çok daha az iken daha çok koliform bakteriler ve *Bacteroides* türü hakimdir (6,7). Weaning ile birlikte mikroflora erişkinlere benzemeye başlar ve *Bacteroides*, *Veillonella* ve *Fusobacterium* artmaya başlar. Aynı zamanda kültüre edilemeyen mikroplarda da artış olur. Kişiden kişiye mikroflora çok değişkenlik göstermesine rağmen, aynı kişide uzunca bir süre aynı mikroflora sebat eder. Metabolizma 10^{10-12} prokaryotik organizma içerir ve 500'den fazla tür vardır, çoğu da patojendir. Bu derecede fazla miktarda mikroorganizmanın bağırsak yüzeyinden kana geçişini önleyen sadece birkaç kat hücre tabakasıdır. Bu durumda özellikle bebeklerin ve çocukların enfeksiyondan korunmaları immünolojik olarak aktif olan hücrelerin % 80'inin bağırsak ilişkili lenfoid dokuda bulunmasına bağlıdır. Mikroorganizmalar ve GALT arasındaki ilişkili GALT gelişimi için çok önemlidir.

Mikropsuz farelerde Peyer plaklarının gelişmediği ve germinal merkezlerin olmadığı, lamina propriada IgA plazma hücrelerinin veya CD4+ hücrelerinin olmadığı, T hücre alanlarının küçük olduğu ve intraepitelyal lenfositlerin çok nadir olduğu görülmüştür. İnsanlarda da benzer sonuçlar yenidoğan bağırsağında yapılan çalışmalar so-

nucunda elde edilmiştir. Sağlıklı bebeklerde mukozal immün sistem gelişimi için bağırsak luminal mikroplar önemlidir. İntestinal bakterilerin toll-like reseptör gibi bazı reseptörleri uyarak epitelyum hücre fonksiyonunu etkilediği, T hücre farklılaşmasını sağladığı ve T hücre-bağımlı antijenlere antikor yanıtını belirlediği bilinmektedir. Kolonizasyon da IgA yapımı için önemlidir. Bağırsak lümen proteini ve patojen antijenlere karşı antikor yapımı IgA şeklindedir. Kolonizasyon ayrıca Th2'nin (proalerjik) Th1'e oranını düzenler ve immün hiperaktivite şansını azaltır (8,9).

İntestinal bakteri tipi ile immün fonksiyon arasında ilişki vardır. Kalıcı bakterilerden, özellikle de *Lactobacilli* ve *Bifidobacteria* hem lokal hem de sistemik immüniteyi etkileyerek antimikrobiyal etki gösterir (9). Anne sütü ile beslenen bebeklerde enfeksiyon insidansının ve gastrointestinal rahatsızlıkların farklı olmasının nedeni bu olabilir. *Bifidobacteria* ve *Lactobacilli* kompetisyon veya inhibisyon yoluyla patojenik bakterilerin çoğalmasını engelleyebilir. Ayrıca MUC 2 ve MUC 3 genlerini aktive ederek patojenik bakterilerin yapışmasını inhibe eden müsin salınımını ve antimikrobiyal özellik gösteren bazı maddelerin salınımını artırabilirler (10). Ağızdan alınan bazı *Bifidobacteria* ve *Lactobacilli*'nin dengelemiş Th hücre yanıtını artırdığı gösterilmiştir, IL 10 üretimini artırabilirler ve TGF- β 'yi artırabilirler (11). Bu ikisi de bakteri antijenlere karşı immünolojik tolerans gelişiminde rolü olan sitokinlerdir ve alerjik tip immün yanıtı azaltabilirler.

Sekretuar IgA bağırsakta antijen, olası patojen, toksin ve virulan faktörlere karşı koruyucudur. Bağırsaktan IgA sentezi mikroflora ile etkilenir. İntestinal mukozada IgA üreten plazmoblastların gelişimi (sekretuar IgA'nın öncüleridir) esasen mikroflora ile olur (3). Anne sütünde sIgA oldukça fazladır. Ayrıca anne sütü alan bebeklerde baskın olan *Bifidobacteria*'lerin de sIgA üretimini uyardıkları bilinmektedir (12). Mama ile beslenen bebeklerde gaitada sIgA neredeyse hiç yoktur (13,14). Birkaç hayvan çalışmasında *Bifidobacteria* ve *Lactobacilli* oral verilmiş ve sIgA üretimini artırdığı görülmüştür. Bebeklerde yapılan çalışmalarda da bu sonuçlar elde edilmiştir.

Hastalıklar ile bağırsak mikroflorası arasında ilişki vardır. Mikrobiyal popülasyon bağırsak immünitesi üzerine etkili olduğu için floradaki kalıcı floranın değişmesi ile immün yanıtın değişmesi arasında ilişki olabilir. Örn. fekal *Bacteroides* ve *Clostridia* artışı olan ve atipik *Bifidobacteria* veya *Lactobacilli* miktarı azalmış olan çocuklarda atopik hastalıklar artmıştır (15,16). Prematüre bebeklerde hem normal beslenme yapılamadığı hem de an-

tibiyotik kullanımları çok olduğu için mikrobiyal çevre çok anormaldir. Bağırsaklarında non-bifidobakteri türevi bakteriler yoğundur ve probiyotik kullanımı ile NEK sıklığını araştıran çalışmalar yapılmıştır (17). İnflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda *Lactobacillus* ve *Bifidobacteria* türlerinin azalması ve *Bacteroides* suşlarının artışı ile hastalığın ciddiyeti arasında ilişki vardır (18). Bağırsak mikroflorasının dengesinin değişmesi, özellikle de immün ve inflamasyon hastalıklarda hijyen hipotezini doğrulamıştır. Bu teoriye göre özellikle endüstriyelleşmiş toplumlarda erken çocukluk çağında enfeksiyonlara az maruz kalma ile bağışıklık sisteminin gelişimi ve matürasyonu tamamlanamamakta ve astım ve alerji gibi hastalıklar artmaktadır. Artık konakçı mikrop ilişkisinin atopik hastalıklar üzerine bir etkisi olduğu bilinmektedir. Bebekler Th2 lenfosit aktivitesinin dominant olduğu bir durumdadır ve alerjenlere karşı aşırı yanıt verirler, IgE üretimi artar. Diğer yandan bağırsağın bakteriler ile karşılaşması Th1 aktivitesini uyarır. Sonuç olarak ister kalıcı ister geçici olsun bağırsak bakterileri immün dengeyi Th2 baskınlığından Th1 yanıtına yönlendirebilirler, böylece aşırı alerjik yanıt oluşumu önlenmiş olur. Ayrıca, düzenleyici hücreler olan TReg hücrelerden TGF- β gibi Th1 veya Th2'nin fazla ekspresyonunu engelleyen sitokinler salgılar ve konakçının bakteriyel ve besin alerjenlerine karşı yanıtı dengelenir (19).

Probiyotiklerin bağırsak florasına etkisi vardır. Oral verildiğinde spesifik *Bifidobacteria* ve *Lactobacilli*'nin bebeklerde ve çocuklarda geçici bir şekilde kolonize olduğu gösterilmiştir. Sadece bir hafta sonra bile fekal *Bifidobacteria*'nin arttığı gösterilmiş ve bazı çocuklarda anne sütü ile beslenenlerdekine benzer düzeylere eriştiği gösterilmiştir (20). Prematüre bebeklere verilen *Bifidobacteria*'nin bebeklerin ince bağırsaklarının mikroflorasını pozitif yönde değiştirdiği gösterilmiştir (21). Gaitada kısa zincirli yağ asitlerinin arttığı, gaita pH'ında azalma olduğu ve fekal amonyak ve indollerin azaldığı görülmüştür. *Bacteriodes* ve *E.coli* konsantrasyonu azalmıştır (20). Sonuç olarak probiyotikler yararlı bakteri sayısını arttırmış, zararlı bakteri sayısını azaltmıştır. Probiyotik bakterilerin alımı durdurulduğunda, bu bakterilerin sayısı azalmakta veya kaybolmaktadır.

Probiyotiklerin Bağırsak Bariyeri ve İmmün Fonksiyon Üzerine Etkileri

Hem insan hem de hayvan modellerinde *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus* ve *Lactobacillus acidophilus*'un makrofaj oluşumunu arttırdığı ve fagositozu

yükselttiği gösterilmiştir. İmmünolojik matürasyonun bir markırı olan sCD14'ün probiyotik verilen yenidoğanlarda arttığı gösterilmiştir. Pediatrik yaş grubunda *Bifidobacteria* ve *Lactobacilli* grubunun etkileri arasında en önemlileri humoral immünite, özellikle de sekretuar IgA ve Ig'ler üzerine olan etkileridir. Hem kanda IgA, M ve IgG salgılayan hücrelerin arttığı, hem de fekal IgA konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde aşıdan sonra antipolio antikoru ve enfeksiyondan sonra spesifik rotavirus IgA antikoru artmaktadır (12). *B.lactis* alan prematüre bebeklerde de IgA artışı gösterilmiştir.

Probiyotikler NK hücrelerinin aktivitesini de düzenler. *L.rhamnosus* HN001 ve *B.lactis* HN109, NK hücrelerinin sitotoksik potansiyellerini arttırmaktadır. Bu özellik her ne kadar bazalin üstünde kalmaya devam etse de; kullanım kesildikten sonra azalmıştır (22). Probiyotikler, NK hücresinin aktivitesini arttıran IL 15 ve IL 12 üretimini arttırarak NK aktivitesini arttırabilirler (23). Ayrıca probiyotik bakterilerin pro ve anti-inflamatuvar sitokin sekresyonu üzerine yararlı etkileri vardır (12). Fekal alfa-1 antitripsin, üriner eozinofil protein X, TNF- α 'daki azalmaların olması ve TGF- β ve diğer sitokinlerde değişiklik olması bu ajanların özellikle de aşırı immün yanıtı olan bebeklerde inflamatuvar mediyatörleri azalttığını göstermektedir. Bazı *Bifidobacteria* ve *Lactobacilli*'lerin T helper hücrelerin Th1 veya Th2'e farklılaşmasını etkileyebildiği gösterilmiştir. Tüm bu bilgiler bağırsak bariyeri bozulmuş veya sitokin ve bağışıklık hücre popülasyonu arasında dengesizlik olan hastalarda probiyotiklerin olası yararını düşündürmektedir.

Fermanteler

Fermentasyon ürünleri gibi yararlı mikroorganizmalar tarafından yapılan veya bunları barındıran ancak canlı bakteri içermeyen ürünlerdir (1,16). Postbiyotik yaklaşım ayrıca bebeklerde bağırsak mikrobiyotasının bileşimini yararlı bir şekilde değiştirmenin bir yolu olarak ilgi çekmektedir 16 çünkü bu bileşenlerin bağışıklık düzenleyici özellikler sunduğu düşünülmektedir (1).

Her bireyin özgün bir mikrobiyotası vardır ve çok sayıda genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Çevresel faktörlerin başında beslenme gelmektedir. Anne sütü bebeğin mikorflorasının desteklenmesi ve sindirimin kolaylaşmasında etkin bir formülasyona sahiptir. Ancak anne sütü yetersizliğinde sindirimi kolay fermente formül sütler, bebek beslenmesine yeni bir bakış açısı getirmektedir.

Pediatride Probiyotik Bakımın Klinik Yararları

Alerji: Yukarıda anlatıldığı gibi bağırsak mikrobiyal çevre; bağırsak geçirgenliğini azaltarak, olası antijenlere bağlanmayı azaltarak, antijenlerin sistemik etkilerini azaltarak ve GALT immün yanıtını düzenleyerek bağırsak bariyerinin kuvvetini artırır (15). Atopik çocuklarda daha düşük miktarda *Bifidobacteria* olduğu gösterilmiştir. *Bifidobacteria*'lerin non-bakteriyel antijenlere toleransı daha etkin arttırdığı, bunu da Th2 tip yanıtının (pro-alerjenik) gelişimini inhibe ederek sağladığı görülmektedir. *Lactobacillus rhamnosus* ile zenginleştirilen hidrolize mama ile beslenen atopik dermatitli bebeklerde klinik gelişimin, sadece hidrolize mama ile beslenenlere göre daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu çocuklarda gaitadaki TNF- α 'nın ve α 1-antitripsin daha düşük olduğu ve bu durumun da probiyotiklerin bağırsak inflamasyonunu azalttığına göstergesi olduğu düşünülmektedir. *L.rhamnosus* veya *Bifidobacterium lactis* ile desteklenen hidrolize mamalar ile beslenen bebeklerdeki cilt lezyonları, sadece hidrolize mama ile beslenen çocuklarla karşılaştırıldığında çok daha çabuk düzelmektedir (24). Ayrıca bu çocuklarda serum solübl CD4'de (T hücre aktivasyonunun işareti) azalma ve serum TGF- β 1'de (IgA üretimi veya oral toleransı başlatma yoluyla oluşan inflamatuvar yanıtı baskılamada etkin) artma söz konusudur. Bebeklerde ve çocuklarda yapılan çalışmalarda düzenli probiyotik uygulamasının bağırsak bariyer fonksiyonunu stabilize ettiği ve atopik semptomları azalttığı, özellikle de inek sütüne bağlı atopik dermatite etkili olduğu gösterilmiştir. Kalliomaki ve ark.'larının (15) çalışmasında (çift kör) bebeklerinde atopik dermatit riski olabilecek gebelere, emziren annelere ve 6 aylıktan küçük çocuklara *L.rhamnosus* GG verilmiş ve 4 yaşa dek atopik egzamanın azaldığı gösterilmiştir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada *B.lactis* ile desteklenen atopik çocuklarda gaita kolonizasyonunda pozitif değişiklikler olduğu, *Bacteriodes* ve *E.coli*'de azalma olduğu gösterilmiştir. Daha da ilginç olanı serum IgE'nin *E.coli* sayısı ile hayli korele olduğu ve çok sensitize çocuklarda IgE'nin *Bacteriodes* sayısı ile korele olduğudur. Bu nedenle probiyotikler bağırsakta alerjene bağlı inflamatuvar yanıtı etkiliyor görünmektedir ve sistemik alerjik semptomlara (örn. egzama) yol açan antijenlere karşı bariyer etki göstermektedir.

Nekrotizan Enterokolit: Yenidoğan bağırsağı immün sistemin gelişmesi için, beslenme ve vitamin üretimi için çok önemlidir. Prematüre bebeklerin önemli bir sorunu olan nekrotizan enterokolit (NEK) özellikle beslenmenin hızlı artırılması sonucu genellikle hayatın

ikinci haftasında gelişmektedir. Hızlı beslenmenin yanı sıra bağırsak mikroorganizmaları da NEK gelişiminde etkilidir. Bağırsağında mikrop olmayan farelerde NEK gelişmediği görülmüştür. Prematüre bebeklerin beslenmelerinin geç olması, çoğunun sezaryen ile doğurtulup annenin normal vajinal florası ile kolonizasyon yerine yenidoğan yoğun bakım üniteleri mikrobiyal çevresi ile kolonize olması ve birçok antibiyotiğe maruz kalmaları nedeni ile yararlı bakteri sayısının bağırsakta azalması da NEK açısından risk faktörleri arasındadır. Bu nedenle prematüre bebeklerde probiyotik kullanımı teorik olarak yararlı olabilir düşüncesi ile yapılan çalışmalarda probiyotik kullanımı ile NEK ve NEK'e bağlı mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (25).

Probiyotiklerin alınmasından sonra bu bakteriler ile bağırsak enterositleri arasında bir ilişki oluşur, bağırsak hücreleri bakteri ile uyarıldıklarında değişik immün modülatör moleküller üretirler. Probiyotikler ve enterositler arasındaki ilişki, kontrollü sitokin ve kemokin salınımı için önemlidir. Bazı probiyotikler türe bağlı olarak in vitro pro ve anti-inflamatuvar molekül ekspresyonunu düzenleyebilmektedir. Örneğin *Lactobacillus sakei* IL-1 β , IL-8 ve TNF- α ekspresyonunu artırırken, *Lactobacillus johnsonii* TGF- β üretimini arttırmaktadır. Bu işlem epitelyum hücreleri ile alttaki lökositler arasında iletişimi gerektirir. Probiyotikler ve Peyer plakları M hücreleri arasında bir ilişki vardır. Farelere verilen oral floresan boyalı *Lactobacilli*'lerin 10 dakika sonra Peyer plaklarında, lamina propriada ve kolon lenf nodları ve kriptalarındaki immün hücrelerde görüldüğü gösterilmiştir. Ayrıca floresanlı *L.casei*'lerin Peyer plaklarında 2-3 gün sonra bile gösterilebildiği görülmüştür (26). Tüm bu bulgular probiyotiklerin ya da en azından onların bakteriyel ürünlerinin intestinal mukozal sistemine geçtiğini, bir süre mukozal immün sistemde kaldığını ve spesifik bir immün yanıt başlattığını göstermektedir. Sonuç olarak, bağırsak mikroflorasının gelişimi ve kazanımı, bağırsak bariyer fonksiyonu ve immün yanıt için çok önemlidir. *Lactobacilli* ve *Bifidobacteri* gibi kalıcı bakterilerin bazıları tipik olarak patojen değildir ve konakçı bağışıklık gelişimi ve yanıtı için yararlı görünmektedir.

Kaynaklar

1. MacDonald TT, Spencer J. Ontogeny of the gut-associated lymphoid system in man. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 83: 3-5.
2. Pickard KM, Bremner AR, Gordon JN, MacDonald TT. Microbial-gut interactions in health and disease. *Immune responses. Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 271-85.
3. Cebra JJ. Influences of microbiota on intestinal immune system development. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1046S-1051S.

4. Delcenserie V, Martel D, Lamoureux M, Amiot J, Boutin Y, Roy D. Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. *Curr Issues Mol Biol* 2009; 10: 37-54.
5. Cummings JH, Antoine JM, Azpiroz F, et al. PASSCLAIM--gut health and immunity. *Eur J Nutr* 2004; 43: Suppl III 118-III 173.
6. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 61-67.
7. Yoshioka H, Iseki K, Fujita K. Development and differences of intestinal flora in the neonatal period in breast-fed and bottle-fed infants. *Pediatrics* 1983; 72: 317-21.
8. MacDonald TT, Gordon JN. Bacterial regulation of intestinal immune responses. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 401, vii.
9. Servin AL. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens. *FEMS Microbiol Rev* 2004; 28: 405-40.
10. Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol* 1999; 276: G941-950.
11. Pessi T, Sütas Y, Hurme M, Isolauri E. Interleukin-10 generation in atopic children following oral *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1804-808.
12. Fukushima Y, Kawata Y, Hara H, Terada A, Mitsuoka T. Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin A production in healthy children. *Int J Food Microbiol* 1998; 42: 39-44.
13. Bakker-Zierikzee AM, Tol EA, Kroes H, Kok FJ, Bindels JG. Faecal SIgA secretion in infants fed on pre- or probiotic infant formula. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 134-40.
14. Köhler H, Donarski S, Stocks B, Parret A, Edwards C, Schrotten H. Antibacterial characteristics in the feces of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 188-93.
15. 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; 357: 1076-79.
16. Björkstén B. Allergy prevention. Interventions during pregnancy and early infancy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004; 26: 129-38.
17. Millar M, Wilks M, Costeloe K. Probiotics for preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F354-358.
18. Linskens RK, Huijsdens XW, Savelkoul PH, Vandembroucke-Grauls CM, Meuwissen SG. The bacterial flora in inflammatory bowel disease: current insights in pathogenesis and the influence of antibiotics and probiotics. *Scand J Gastroenterol* 2001; (Suppl): 29-40.
19. Rautava S, Ruuskanen O, Ouwehand A, Salminen S, Isolauri E. The hygiene hypothesis of atopic disease--an extended version. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 378-88.
20. Kirjavainen PV, Arvola T, Salminen SJ, Isolauri E. Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: a target of bifidobacterial therapy at weaning? *Gut* 2002; 51: 51-55.
21. Mohan R, Koebnick C, Schildt J, et al. Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on intestinal microbiota of preterm infants: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 4015-31.
22. Gill HS, Rutherford KJ, Cross ML. Dietary probiotic supplementation enhances natural killer cell activity in the elderly: an investigation of age-related immunological changes. *J Clin Immunol* 2001; 21: 264-71.
23. Ogawa T, Asai Y, Tamai R, et al. Natural killer cell activities of synbiotic *Lactobacillus casei* ssp. *casei* in conjunction with dextran. *Clin Exp Immunol* 2006; 143: 103-109.
24. Rinne M, Kalliomäki M, Arvilommi H, Salminen S, Isolauri E. Effect of probiotics and breastfeeding on the bifidobacterium and lactobacillus/enterococcus microbiota and humoral immune responses. *J Pediatr* 2005; 147: 186-91.
25. Lin HC, Su BH, Chen AC, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005; 115: 1-4.
26. Galdeano CM, Pergidon C. Role of viability of probiotic strains in their persistence in the gut and in mucosal immune stimulation. *J Appl Microbiol* 2004; 97: 673-81.