

Murat DOĞAN

**PROBİYOTİK BAKTERİLERİN BİYOKİMYASAL ETKİ
MEKANİZMASI VE ALLERJİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN META
ANALİZ ARAŞTIRMASI**

**Biyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

Murat DOĞAN

Haziran 2011

Haziran - 2011

**PROBİYOTİK BAKTERİLERİN BİYOKİMYASAL ETKİ
MEKANİZMASI VE ALLERJİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN META
ANALİZ ARAŞTIRMASI**

Murat DOĞAN

Biyoloji

Haziran 2011
İstanbul, Türkiye

ONAYLAMA SAYFASI

Bu tezin şekil ve içerik açısından Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tez Yazım Kılavuzunda belirtilen kurallara uygun formatta yazıldığını onaylıyorum.

Yrd. Doç. Dr. Sevim IŞIK
Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Biyoloji Anabilim Dalı 50230820 numaralı öğrencisi Murat DOĞAN tarafından hazırlanan bu tezin Yüksek Lisans Tezinde bulunması gereken yeterliliğe, kapsama ve niteliğe sahip olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Fatih ÖZKARAGÖZ
Tez Danışmanı

Tez Sınavı Jüri Üyeleri
Prof. Dr. Fatih ÖZKARAGÖZ

Yrd. Doç. Dr. M. Serdal SAKÇALI

Yrd. Doç. Dr. M. Fatih ABASIYANIK

Bu tezin Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tez Yazım Kılavuzunda belirtilen kurallara uygun formatta yazıldığını onaylıyorum.

Doç. Dr. Nurullah ARSLAN
Müdür

Haziran 2011

PROBİYOTİK BAKTERİLERİN BİYOKİMYASAL ETKİ MEKANİZMASI VE ALLERJİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN META- ANALİZ ARAŞTIRMASI

Murat DOĞAN

Biyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi
Haziran 2011

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fatih ÖZKARAGÖZ

ÖZET

Probiyotik bakteriler insan bağırsak mikroflorasının doğal üyeleridir. Genellikle laktik asit üreten bakterilerdir. Bu tür bakteriler gastrointestinal sistemde enerji kazanımı için fermentasyon işlemi gerçekleştirir. Böylece ortam pH'sını düşürürler. Düşük pH amonyağın kana geçişini azaltır. Biyokimyasal tepkimeler sonucu oluşan laktik asit, asetik asit, baktoriyosin, protein, protein kompleksleri, yağ asitleri vb. elementler intestinal sistemde probiyotik bakterilerin baskın koloni oluşturmasını sağlar. Bağırsaktaki epitel ve mukozal yüzeylere probiyotik mikroorganizmaların yapışması patojenlerin kolonizasyonunu azalttığı, immün sistemi düzenlediği için önemli olmaktadır. Probiyotik bakterilerin regülatuar T hücrelerini aktive etmesi, IgA yapımını artırması ve IL-10, TGF- β ve PGE2 salınımını artırması bağışıklık sisteminin düzenlenmesini sağlamaktadır. Bağışıklık sisteminin düzenlenmesi alerjik hastalıkların tedavisinde olumlu bulunmaktadır. Yapılan birçok in vivo çalışma da probiyotiklerin alerjik hastalıkların tedavisinde olumlu etkisi olabileceği veya herhangi bir etkisinin olmadığı yönünde sonuçlar alınmıştır. Çalışmaların hiç birinde probiyotiklerin alerjiye olumsuz etkisine rastlanmamıştır. Konu ile ilgili olarak 150 adet araştırma tespit edilmiş; meta analizine dahil edilme kriterlerine uygun olan 25 adet çalışma seçilerek meta analiz yöntemiyle birleştirilmiştir. Tutarlı çıkarsamalar yapılmıştır. Yapılan çalışmada odds oranı 1.331 çıkmıştır. Bu oran probiyotiklerin alerjik hastalık tedavilerinde olumlu etkisi olabileceğini göstermiştir. Ayrıca hesaplanan etki büyüklüğü $E=+0,158$ 'dir. Elde edilen etki büyüklüğü küçük ölçekte, pozitif ve anlamlı bir etki büyüklüğüdür. Sonuç olarak probiyotik bakterilerin alerjik hastalıklarda uygulaması tedavi edici yönde etkili olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: (Probiyotik Bakteri, Biyokimyasal Etki Mekanizması, Alerji, Meta analiz.)

ABSTRACT

PROBIOTIC BACTERIA BIOCHEMICAL EFFECT MECHANISM AND EFFECT ON ALLERGY OF META-ANALYSIS

Murat DOĞAN

M. S. Thesis - Biology
June 2011

Supervisor: Prof. Dr. Fatih ÖZKARAGÖZ

ABSTRACT

Probiotic bacteria are members of the human intestinal natural microflora. Generally, probiotic bacteria produce lactic acid. This type of bacteria for the fermentation process of the gastrointestinal system performs energy recovery. Thus lowers the pH of the environment. Low pH also reduces the passage of ammonia into the blood. Biochemical reactions as a result of lactic acid, acetic acid, baktoriyosin, proteins, protein complexes, fatty acids and other elements provides the dominant colony in the intestinal system for probiotic bacteria. Adhesion of probiotic microorganisms in the gut epithelium and mucosal surfaces, it reduces the colonization of pathogens, the immune system is important for regulating. Probiotic bacteria provides the regulation of the immune system with activated regulatory T cells, increase the production of IgA and increase of secretion IL-10, TGF- β and PGE 2. Regulation of the immune system was the positive for treatment of allergic diseases. Probiotics in the treatment of allergic diseases in most of the in-vivo study results were to be a positive influence or no effect. None of the studies the negative effect of probiotics was found to allergies. 150 pcs of research were identified as related to the subject. Criteria for inclusion in a meta-analysis of the 25 pcs work were selected and combined with meta-analysis method. Inferences were consistent. Odds ratio was 1.331 as a result of the study. This ratio may be a positive effect of probiotics in the treatment of allergic disease has shown. In addition, effect size was calculated $E = +0.158$. The resulting effect size is small scale, positive and significant. As a result, the therapeutic application of probiotic bacteria in allergic diseases was found positive direction.

Keywords: (Probiyotic Bacteria, Biochemical Effect Mechanism, Allergy, Meta analysis)

Eşim Betül'e

TEŞEKKÜR

“ Probiyotik Bakterilerin Biyokimyasal Etki Mekanizması ve Alerji Üzerine Etkilerinin Meta Analiz Araştırması” başlıklı yüksek lisans tezimin oluşmasında çok değerli fikirleri ve eleştirileriyle bana yol gösteren saygıdeğer hocam, tez danışmanım Sayın Prof.Dr. Fatih Özkaragöz’e teşekkür ederim.

Yüksek Lisans çalışmalarım sırasında ders dönemimde her türlü desteği veren hocalarım Sayın Prof Dr.Fahrettin GÜCİN, Sayın Yrd. Doç.Dr. Sevim Işık, Sayın Yrd. Doç.Dr. M.Serdal Sakçalı, ve Sayın Yrd. Doç.Dr. Lokman Alpsoy’a teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca bana destek ve sevgilerini esirgemeyen, daha başarılı bir kariyere ulaşmam için beni sürekli destekleyen canım annem Nevriye DOĞAN’a ve özellikle sevgili babam Hamdi DOĞAN’a en derin saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Bana her zaman destek olan canım kardeşlerim Turgay DOĞAN ve Fatih DOĞAN’a teşekkür ederim.

Her konuda desteklerini yanımda hissettiğim sevgili eşim Betül DOĞAN’a, bu çalışma süresince gösterdiği sabır ve anlayış için sonsuz teşekkür ederim.

Yoğun çalışma tempomda sevimlilikleri ve gülücükleri ile beni rahatlatan, çok sevdiğim canım oğlum Ahmet Emir DOĞAN’a ve canım kızım Şevval DOĞAN’a teşekkür ederim.

Tezin hazırlanma sürecinde bana destek olan sevgili arkadaşlarım Zekai BAŞA, Kudret ATEŞ, Erdal ALSANCAK, Ercan DEĞİRMENCİ ve Bülent KARADENİZ ‘e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İTHAF	vi
TEŞEKKÜR SAYFASI	vii
İÇİNDEKİLER	viii
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLERLER LİSTESİ.....	xv
RESİMLER LİSTESİ.....	xvi
BÖLÜM 1	1
BÖLÜM 2	3
2.1 PROBİYOTİK BAKTERİLERİN TANIMI.....	3
2.1.1 Probiyotik Bakteri Olarak Kullanılan Mikroorganizmalar	5
2.1.2 Probiyotik Bakterilerin Morfolojik Özellikleri	7
2.1.2.1 Fizyolojik pH Düşüklüğünde Bile Lactococcus Laktis CO ₂ Üretimine Devam Edebilmektedir.....	8
2.1.2.2 Probiyotik Bakterilerin Oksijen Varlığında Metabolik ve Biyokimyasal Yanıtı.....	8
2.1.3 Lactobasillus Ve Bifidobakterilerin Bazı Probiyotik Özelliklerinin Belirlenmesi	9
2.1.3.1 Lactobasillerin Tanısı Glikozdan Gaz Oluşturma.....	9
2.1.3.2 Arjininden Amonyak Oluşturma.....	10
2.1.3.3 15 °C ve 45°C’de Gelişme.....	10
2.1.3.4 Karbonhidrat Fermentasyon Testleri.....	11
2.1.3.5 pH 9,6’da Gelişim	11
2.1.4 Probiyotik Bakterilerin Aktivite Mekanizması	12
2.1.4.1 Probiyotik Bakterilerin Biyokimyasal Aktivitesi.....	12
2.1.4.2 Probiyotik Bakterilerin Biyokimyasal Etkileri.....	13
2.1.4.3 Bifidobakterilerin Enzimatik Aktivitesi	14

2.1.5 Probiyotik Bakterilerin Aranan Özellikleri.....	14
2.1.6 Probiyotik Bakterilerin Biyokimyasal Etki Mekanizması	15
2.1.6.1 Probiyotik Bakterilerin Etki Mekanizmasının Özellikleri	15
2.1.7 Önemli Probiyotik Bakterilerin Gastrointestinal Sistemdeki Etki Mekanizması	18
2.1.7.1 Lactobasillus Probiyotik Bakterisi Üzerine Çalışmalar	19
2.1.7.2 Gastrointestinal Sistem Florası ve Önemi.....	19
2.1.7.3 Probiyotik Bakterilerin İntestinal Mikroflora Üzerindeki Etki Mekanizması	22
2.1.8 Probiyotik Bakterilerin İntestinal Kanlarda Epitel Yüzeyle Yapışması	22
2.1.8.1 Yapışma Mekanizması.....	23
2.1.8.2 Mukusa Yapışma.....	25
2.1.8.3 Bifidobacterilerin İntestinal Mukusa Yapışma Yeteneği.....	26
2.1.8.4 Probiyotik Bakterilerin Epitelyum Yüzeye Yapışmasının Önemi	27
2.1.8.5 Yapışmaya Etki Eden Faktörler	29
2.1.9 Probiyotikler Tarafından Üretilen Esas Maddeler	30
2.1.9.1 Laktik Asit.....	30
2.1.9.2 Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)	31
2.1.9.3 Diasetil ve Asetaldehit	32
2.1.9.4 Proteolitik Aktivite.....	32
2.1.9.5 Lipolitik Aktivite.....	32
2.1.9.6 Bakteriyosin Üretimi.....	33
2.1.9.7 Konjuge Linoleik Asit.....	34
2.1.9.8 Galacto-Oligosaccharide	34
2.1.10 Probiyotiklerin İnsan Sağlığı Üzerine Yararlı Etkileri.....	35
2.1.10.1 Bağırsak Hastalıklarına Yararlı Etkileri.....	37
2.2. ALERJİ	37
2.2.1 İMMÜN YANITIN DÜZENLENMESİ.....	41
2.2.2 TANI	42
2.2.3 HASTALIK TERMİNOLOJİSİ.....	43
2.2.3 .1 Astım.....	43

2.2.3.2 Alerjik Astım.....	43
2.2.3.3 Atopic Dermatit.....	44
2.2.3.4 Alerjik Rinit	44
BÖLÜM 3	46
3.1 ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ.....	46
3.2 META ANALİZ.....	49
3.2.1 Meta Analizin Tarihsel Gelişimi.....	51
3.2.2 Meta Analizde Birden Çok Çalışmanın Bulgularını Birleştirmenin Avantajları	52
3.2.3 Meta Analiz Prosedürleri	53
3.2.4 Meta Analizde İstatistiksel Model Seçimi	54
3.2.4.1 Sabit Etki Modeli	54
3.2.4.2 Rastgele Etki Modeli.....	55
3.2.5 Verilerin Çözümlemesi, Etki ve Etki Genişliğinin Hesaplanması	55
3.2.6. 7 Etki Büyüklüğü Hesabı	56
3.2.6 Meta Analizin Uygulama Aşamaları.....	60
3.2.6.1 Araştırma Problemi İncelenir ve Problem Tanımlanır.....	60
3.2.6.2 Kabul Koşullarını Sağlayan Tüm Çalışmaların Bulunup, Taranıp ve Derlenmesi	61
3.2.6.3 Meta Analize Temel Oluşturacak Bireysel ve Seçimde Kullanılacak Ölçütlerin Belirlenmesi (Kodlama Yöntemi).....	62
3.2.6. 4 Meta Analize Alınacak Çalışmalar İçin Kabul Veya Ret(Dahil Etme Veya Hariç Tutma) Koşullarının Belirlenmesi.....	63
3.2.6. 4.2 Hariç Tutma	64
3.2.6 .5 Verilerin Yeniden Toplanması	65
3.2.6.6 İstatistiksel Sonuçlara Analizin Uygulanması	65
3.2.6.7 Comprehensive Meta Analysis Programı Kullanımı	66
SONUÇ	70
4.1 META ANALİZ SONUÇLARI VE YORUMLANMASI.....	70
4.1.1 GİRİŞ	70
4.2. ARAŞTIRMA PROBLEMİ TANIMLANMASI VE İNCELENMESİ.....	72

4.2.1 Ön Kabul Koşullarını sağlayan Çalışmalar.....	72
4.2.2 Çalışmalar İçin Dahil Etme Koşulları.....	73
4.2.3 Çalışmalar İçin Hariç Tutma Koşulları.....	73
4.2.4 Verilerin Toplanması	74
4.2.5 İstatistiksel Model Seçimi.....	89
4.2.6 Çalışma Verilerinin Analiz Edilmesi ve Etki Büyüklüğünün Hesaplanması..	89
BÖLÜM 5 TARTIŞMA.....	115
REFERANSLAR	124

ÇİZELGE LİSTESİ

ÇİZELGE

2.1	Probiyotik olarak kullanılan bakteriler.....	5
2.2	Probiyotiklerin potansiyel etki mekanizmalarının temeli	36
4.1	Meta Analiz Çalışması İçin Toplanan Çalışmalar	74
4.2	Probiyotik Bakterilerin Allerjik Hastalıklara(Atopik Dermatit,Egzema vd.) Plasebo - Kontrol Gruplu 2001-2011 Yılları Arası Rastgele Seçilmiş Klinik Uygulamaların Sonuçları	80
4.3	Probiyotik Bakterilerin Allerjik Hastalıklara(Atopik Dermatit,Egzema vd.) Plasebo - Kontrol Gruplu 2001-2011 Yılları Arası Rastgele Seçilmiş Klinik Uygulamaların Sonuçları	81
4.4	Probiyotik Bakterilerin Allerjik Hastalıklara(Atopik Dermatit,Egzema vd.) Plasebo - Kontrol Gruplu 2001-2011 Yılları Arası Rastgele Seçilmiş Klinik Uygulamaların Sonuçları	83
4.5	Probiyotik Bakterilerin Allerjik Hastalıklara(Atopik Dermatit,Egzema vd.) Plasebo - Kontrol Gruplu 2001-2011 Yılları Arası Rastgele Seçilmiş Klinik Uygulamaların Sonuçları	84
4.6	Çalışmaların yıllarına ait frekans ve yüzdesi	84
4.7	Çalışmaların yıllarına ait yüzdesi.....	85
4.8	Çalışmaların uygulandığı hafta aralığına ait frekans ve yüzdesi	86
4.9	Çalışmaların uygulandığı hafta aralığına ait yüzdesi.....	86
4.10	Çalışmaların yapıldığı allerjik hastalık türlerine ait frekans ve yüzdesi.....	87
4.11	Çalışmaların yapıldığı allerjik hastalık türlerine ait yüzdesi	87
4.12	Çalışmaların probiyotik türlerine ait frekans ve yüzdesi	88
4.13	Çalışmaların probiyotik türlerine ait yüzdesi.....	88

4.14 Çalışmalardaki örneklemlerin odds oranına göre etki büyüklükleri (Fixed Effect)	91
4.15 Çalışmalardaki örneklemlerin odds oranına göre etki büyüklükleri (Random Effect)	92
4.16 Meta Analiz (Hedges's g ve % 95 güven aralığı kullanılarak oluşturuldu).Sabit Etki Modeli	97
4.17 Meta analizi yapılan Çalışmaların etki büyüklüğü yönüne ait frekans ve yüzde ..	98
4.18 Meta analizi yapılan Çalışmaların etki büyüklüğü yönüne ait yüzde ..	98
4.19 Çalışmaların etki büyüklüğünün daha ayrıntılı (Thalheimer ve Cook) sınıflandırmasına ait frekans ve yüzdesi ..	99
4.20 Çalışmaların etki büyüklüğünün daha ayrıntılı (Thalheimer ve Cook) sınıflandırmasına ait yüzdesi ..	99
4.21 Çalışmalardaki örneklemlerin Probiyotik Bakteri Türlerinden Lactobasillus göre etki büyüklükleri ..	101
4.22 Çalışmalardaki örneklemlerin Probiyotik Bakteri Türlerinden Lactobasillus dışındaki probiyotiklere göre etki büyüklükleri ..	102
4.23 Çalışmalardaki örneklemlerin Probiyotik Bakteri Türlerinden göre etki büyüklükleri ..	103
4.24 Çalışmalardaki örneklemlerin Probiyotik Bakteri Türlerinden göre etki büyüklükleri ..	103
4.25 Çalışmalardaki örneklemlerin alerjik hastalıklardan atopik dermatit ve egzemaya göre etki büyüklükleri ..	105
4.26 Çalışmalardaki örneklemlerin alerjik hastalıklardan atopik dermatit ve egzema dışındakilere göre etki büyüklükleri ..	106
4.27 Çalışmalardaki örneklemlerin alerjik hastalık çeşitlerine göre etki büyüklükleri	107
4.28 Çalışmalardaki örneklemlerin alerjik hastalık çeşitlerine göre etki büyüklükleri grafiği ..	107
4.29 Çalışmalardaki örneklemlerin yaş gruplarında 0-2 yaşa göre etki büyüklükler ..	109

4.30 Çalışmalardaki örneklemelerin 0-2 yaş grubunun dışındakilerin etki büyüklükleri	110
4.31 Çalışmalardaki örneklemelerin yaş gruplarına göre etki büyüklükleri.....	111
4.32 Çalışmalardaki örneklemelerin yaş gruplarına göre etki büyüklükleri grafiği	111
5.1 Çalışmalardaki örneklemelerin çeşitli gruplara göre etki büyüklüklerinin karşılaştırılması.....	116
5.2 Çalışmalardaki örneklemelerin çeşitli gruplara göre etki büyüklükleri.....	117

ŞEKİLLERLER LİSTESİ

ŞEKİLLER

- 2.1 Bağırsak florasını etkileyen faktörler..... 21
- 2.2 İnsan bağırsak *L.acidophilus* BG2FO4'ün yapışması için önerilen model 25
- 5.1 *S. aureus*'in yol açtığı duyarlanma ve enflamasyon fazları 121

RESİMLER LİSTESİ

RESİMLER

3.1	Pub Med	48
3.2	Google Scholar	48
3.3	Science Direct	49
3.4	Comprehensive Meta-Analysis Programı	66
3.5	Comprehensive Meta-Analysis Veri Girişi.....	67

KISALTMALAR LİSTESİ

AD	:	Atopic dermatitis
ADP	:	Adenosine diphosphate
AP-1	:	The activator protein
ATP	:	Adenosine triphosphate
Caco-2	:	Colon Adeno Carcinoma Cell
CD25	:	The cluster of differentiation 25
CD4	:	The cluster of differentiation 4
CI	:	Güven Aralığı
CTLA4	:	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
DNA	:	Deoxyribonucleic Acid
E	:	Etki Büyüklüğü
ES	:	Effect Size
f MLP	:	N-formyl-methionine-leucinphenylalanine
F6PKK	:	Fruktoz- 6-Fosfat Fosfoketolaz
FOXP3	:	Forkhead Box Protein 3
GALT	:	Gut-associated lymphoid tissue
GİS	:	Gastrointestinal sistem
İE-DAP	:	Gamma-D-glutamyl-meso-diaminopimelic acid
IgA	:	Immunoglobulin A
IgE	:	Immunoglobulin E
IL-10	:	Interleukin 10

INF- γ	:	Interferon-gamma
LGG	:	Lactobacillus rhamnosus GG
LPS	:	lipopolisakkarid
MDP	:	Muramyldipeptide
MRS Broth	:	Lactobacillus Broth acc. to De Man, Rogosa and Sharpe
MUC2	:	Musin 2,oligomerik mukus geni
NADH	:	Nicotinamide adenine dinucleotide
NF- κ B	:	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
OR	:	Odds Ratio
PGE2	:	Prostaglandin E2
Pi	:	Fosfat
PNC	:	Platelet nötrofil kompleksi
PPAR	:	Peroxisome proliferator-activated receptor
RR	:	Risk ratio
RR	:	Relative Risk
SCFA	:	Short-chain fatty acids
SCORAD	:	Scoring Atopic Dermatitis
SD	:	Standart Sapma
S-layer	:	Surface layer
SPT	:	Skin prick tests
TGF- β	:	Transforming growth factor
Th1/Th2	:	Type 1 and Type 2 helper T cells
TNF- α	:	Tumor necrosis factor-alpha
VFA	:	Short chain volatile fatty acids

X_c : Kontrol Grubu
 X_e : Deney grubu
 Z : Standard score

BÖLÜM 1

1.1 GİRİŞ

Probiyotik bakterilerin insan vücudunda özellikle gastrointestinal yollardaki biyokimyasal etki mekanizmaları anlaşıldıkça farklı hastalıkların tedavisinde kullanılma yolları açılacaktır. Özellikle alerji tedavi yöntemlerinin kısıtlı olması nedeniyle; alternatif tedavi uygulamalarının geliştirilmesinde probiyotik bakterilerden yararlanılması söz konusu olabilecektir. Alerjik hastalıkların tedavisinde kullanılabilmesi için öncelikli olarak etki mekanizmasının çok iyi anlaşılması gerekmektedir.

Probiyotik bakteriler insan bağırsak mikroflorasının doğal üyeleridir. Genellikle laktik asit üreten bakterilerdir. Koloni oluşturarak patojen bakterilerin varlığını engelleyebilirler. Bağırsak yüzeyine tutunarak istenmeyen bakterilerin tutunmasını ve çoğalmasını engelleme yönünde rol alırlar. İnsan bağırsak hücrelerine yapışmanın bakteri yüzeyinde bulunan protein ve karbohidratların farklı birleşimlerinden oluşan mekanizmadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Probiyotik bakteriler insan bağırsak sisteminde tutunarak bir bariyer oluştururlar. Böylece alerjik hastalıklarda özellikle egzama ve atopik dermatit'le bağırsak bariyerinin ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden probiyotiklerin gastrointestinal sistemdeki biyokimyasal etki mekanizmasının tamamen anlaşılması gerekmektedir. Bu tür bakteriler gastrointestinal sistemde enerji kazanımı için fermentasyon işlemi gerçekleştirir. Özellikle Bifidobakteriler biyokimyasal reaksiyonlar sonucu asetat ve laktat oluştur. Fermentasyon ürünü olarak laktik asit ve asetik asit oluşur. Böylece ortam pH'sını düşürürler ve patojen bakterilerin üremesini olumsuz yönde etkilerler. Ayrıca düşük pH amonyağın kana geçişini azaltır. Biyokimyasal tepkimeler sonucu oluşan laktik asit, asetik asit, baktoriyosin, protein, protein kompleksleri, yağ asitleri vb. elementler intestinal sistemde probiyotik

bakterilerin kolonizasyonunu güçlendirerek patojen bakteri varlığını engeller. Probiyotik bakterilerin regülatuar T hücrelerini aktive etmesi, IgA yapımını artırması ve IL-10, TGF- β ve PGE2 salınımını arttırması bağışıklık sisteminin düzenlenmesini sağlamaktadır. Bağışıklık sisteminin düzenlenmesi alerjik hastalıkların tedavisinde olumlu bulunmaktadır

Yapılan birçok in vivo çalışma probiyotiklerin alerjik hastalıkların tedavisinde olumlu etkisi olabileceği yönünde sonuçlar alınmıştır. Bunun yanında probiyotiklerin alerjik hastalıklar üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı yönünde de birçok çalışma vardır. Yapılan çalışmaların hiç birinde alerjiye olumsuz etkisine rastlanmamıştır. Bu araştırmada gereç ve yöntem bölümünde detaylı anlatılacak olan meta-analiz yöntemi kullanılmıştır. Bilimsel olarak araştırılmak istenilen herhangi bir konuda yapılan tek bir çalışmanın önemli çözüm getirmeyeceği bilinen bir gerçektir.

BÖLÜM 2

PROBİYOTİK BAKTERİLER

2.1 PROBİYOTİK BAKTERİLERİN TANIMI

Probiyotik bakteriler; yaşayan mikroorganizmalar olup mukozal ve sistemik bağışıklığı ayarlayarak konağa etki ederler. Ayrıca intestinal sistemdeki mikrobiyal dengeyi sağlarlar. Sağlıklı bir insan vücudunda probiyotik mikroorganizmalar belli oranlarda bulunmaktadır. Probiyotik bakteri florası, vücudun mukoz membranlarında ve sindirim bölgelerinde kolonize olan bakterilerdir. Vücuttaki mikroorganizma florasında 400 ile 500 arasında farklı türde, sindirim bölgesinde yerleşmiş durumda bulunmaktadır. Gerek patojen gerekse sağlığa yararlı mikroorganizmalar mevcuttur. Sindirim sisteminin önemli bir parçası olan bağırsaklarda, ilaç kullanımı veya hastalıklar sırasında açığa çıkan zararlı bakteriler, aynı ortamda bulunan yararlı bakterilere karşı atağa geçerler ve bağırsağa yerleşmeye çalışırlar. Probiyotik bakteri suşları ise bağırsak duvarına tutunarak, bu zararlıların içeriye girmesini engellerler. (Timmerman, ve ark. 2004). Probiyotik bakteriler, sindirim sisteminde belli sayılarda bulunan ve sağlık açısından çok yararlı olan canlı organizmalardır. Probiyotik, kullanıcının bağırsak mikrobiyal dengesini düzelterek yararlı bir şekilde etkileyen canlı organizmalardır. Probiyotik kelimesi Yunancada “Pro Biyo” köklerinden gelir ve “Pro Yaşam” anlamına gelir. Son yıllarda birçok değişik tanımla anılmıştır. Probiyotik bakteri, kullanıcının bağırsak mikrobiyal dengesini düzelterek yararlı bir şekilde etkileyen canlı organizmalardır. Bakterilerin etkili olabilmeleri için intestinal sistem de ve epitelyum hücre yüzeylerinde kolonize olması gerekir. Laktik asit üreten bakteriler mukozadan salgılanan mukoz madde içerisinde çoğalabilmekte ve bu salgı içerisindeki müsin maddesini enerji kaynağı olarak kullanabilmektedir. Bağırsağa geçen

mikroorganizmaların canlı kalabilmeleri için sindirim enzimlerine ve safra tuzuna dayanıklı olması gerekir. (Kahraman, 1993)

Probiyotik kelimesi bugün kullanıldığı anlamı ile ilk kez 1974 yılında Parker tarafından kullanılmıştır. Dr. R.Fuller ve Dr. C.B. Cole tarafından “Bağırsaklarda mikrobiyal dengeyi olumlu yönde arttırıcı etkileri olan canlı besin kaynağı” olarak tanımlanmıştır. Fuller, probiyotikleri yeniden “konakçının intestinal mikroflorasının gelişimini teşvik eden canlı mikrobiyal katkı maddeleri” olarak tanımlamıştır. Bu tanımda güçlü bir probiyotik etki için canlı hücre varlığının önemi özellikle vurgulanmaktadır. Bu araştırmacılar probiyotikleri insan ya da hayvan tarafından alınan canlı tek ya da karışım mikroorganizma kültürleri olarak tanımlamaktadırlar(Yiğit, 2009).Yaşam için anlamına gelen probiyotik terimi Yunancadan türetilmiştir. İlk olarak 1965 yılında Lilly ve Stillwell tarafından “Bir mikroorganizma tarafından salgılanıp başka birinin büyümesini destekleyen bileşiklerin” tanımlanmasında kullanılmıştır. 1971’de Sperti, bu terimi mikrobiyal üremeyi destekleyen doku ekstraları için kullanmıştır.

Parker ise probiyotikleri “İntestinal mikrobiyal dengeye katkıda bulunan organizmalar ve bileşikler” olarak tanımlamıştır. Parker’ın probiyotik tanımındaki bileşikler ifadesi çıkarıldığında, antibiyotiklerin de dahil edildiği kapsamlı bir yan anlam ortaya çıkmıştır. Salminen ve Schaafsma probiyotik tanımlamasını, önerilen sağlık etkilerini sadece endojen mikroflora üzerindeki etkilerle kısıtlamayıp daha da genişletmişlerdir.

Salminen’e göre bir probiyotik “Konakçının sağlığını ve beslenmesini olumlu yönde etkileyen canlı bir mikrobiyal kültür veya kültüre edilmiş süt ürünüdür”. Schaafsma’ya göre “Oral probiyotikler, ağız yoluyla belirli sayıda alındıklarında özgün temel beslenmenin ötesinde sağlık etkileri olan canlı mikroorganizmalardı (Yaşar, ve Kurdaş,2009).Mide bağırsak sistemindeki mikrobiyal dengeyi sağlarlar. Probiyotik mikroorganizmalar vücut mukozal yüzey ve sindirim bölgelerinde yerleşmiş bakteri ve mantarlardan ibarettirler. Vücutta mevcut flora topluluğunda yerleşik mikroorganizmalar hem olumlu hem de olumsuz yönde etki gösterebilecek canlı etkenler olup belirli bir dengede bulunmaktadırlar. Probiyotik bakteri suşları ise bağırsak duvarına tutunarak, bu zararlı etkenlerin içeriye girmesini önlerler (Gönülateş,2008).

2.1.1 Probiyotik Bakteri Olarak Kullanılan Mikroorganizmalar

Probiyotik bakteriler esas olarak laktik asit bakterileridir. Bunun yanında araştırmalar mayaların da probiyotik özelliğe sahip olduğunu göstermiştir. Yoğurt yapımında kullanılan mikroorganizmalar (*Lactobacillus bulgaricus* ve *Streptococcus thermophilus*) dışında tüm laktik asit bakterileri bağırsak florası üyeleridir. Bir probiyotik ürün bu mikroorganizmalardan birini ya da birkaçını içerebilir. İçerdiği mikroorganizma sayısı arttıkça probiyotik bakterinin kullanım alanı genişlemektedir(Timmerman ve ark.2004,Yaşar ve Kurdaş,2009)

<i>Lactobacillus bulgaricus</i> (probiyotik bakteri olarak değerlendirilmemektedir.)
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>
<i>Lactobacillus lactis</i>
<i>Lactobacillus acidophilus</i>
<i>Lactobacillus reuteri</i>
<i>Lactobacillus brevis</i>
<i>Lactobacillus casei</i>
<i>Lactobacillus curvatus</i>
<i>Lactobacillus fermentum</i>
<i>Lactobacillus plantarum</i>
<i>Lactobacillus johnsonii</i>
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>
<i>Lactobacillus helveticus</i>
<i>Lactobacillus salivarius</i>
<i>Lactobacillus turleri</i>
<i>Lactobacillus gasseri</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>
<i>Bifidobacterium bifidum</i>
<i>Bifidobacterium breve</i>
<i>Bifidobacterium infantis</i>
<i>Bifidobacterium longum</i>

<i>Bifidobacterium turleri</i>
<i>Bifidobacterium thermophilum</i>
<i>Bacillus subtilis</i>
<i>Bacillus pumilis</i>
<i>Bacillus lentus</i>
<i>Bacillus licheniformis</i>
<i>Bacillus turleri</i>
<i>Bacillus coagulans</i>
<i>Pediococcus cerevisiae</i>
<i>Pediococcus acidilactici</i>
<i>Pediococcus turleri</i>
<i>Pediococcus pentoseceus</i>
<i>Streptococcus cremoris</i>
<i>Streptococcus thermophilus</i> (probiyotik bakteri olarak değerlendirilmemektedir.)
<i>Streptococcus intermedius</i>
<i>Streptococcus lactis</i>
<i>Streptococcus turleri</i>
<i>Streptococcus diacetylactis</i>
<i>Bacteriodes capillus</i>
<i>Bacteriodes juis</i>
<i>Bacteriodes ruminicola</i>
<i>Bacteriodes turleri</i>
<i>Bacteriodes amylophilus</i>
<i>Propionibacterium Propionibacterium türleri shermanii</i>
<i>Propionibacterium freudenreichii</i>
<i>Leuconostoc turleri Leuconostoc mesenteroides</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Enterococcus turleri Enterococcus faecalis</i>

Çizelge 2.1. Probiyotik olarak kullanılan bakteriler.

Probiyotik süt ürünlerinin hazırlanmasında en çok kullanılan bakteri türleri *L. acidophilus* ile *Bifidobacterium bifidus*, *Bifidobacterium longum* ve *Bifidobacterium breve*'dir. Kf ve Mayalar: *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*, *Candida torulopsi* (Turabian, 1996. Yiğit,2009).

2.1.2 Probiyotik Bakterilerin Morfolojik zellikleri

Probiyotik bakteriler Gram (+), sporsuz, basil Őeklinindedir. *L. acidophilus*'un üreme sıcaklığı 35 – 38⁰C 'dir. Probiyotik bakteriler mide asitliğine diğer bakterilere göre daha dayanıklıdır. Safra tuzuna ve lizozim enzimine daha dirençlidir. *Lactobacillus* türleri, ince bağırsakta fazla sayıda bulunurken, *Bifidobacterium*'lar kalın bağırsaktadırlar. Bifidobakteriler, glikoz metabolizmasının yıkım ürünleri olarak asetik asit ve laktik asit üretirler. Probiyotik bakterilerden *Lb. acidophilus*, gram pozitif, uğları yuvarlak, 0,6-0,9 ile 1,5-6,0 mm uzunluğunda, ubuk Őekilli, anaerob ya da fakültatif anaerob, hareketsiz, katalaz negatif bir bakteridir. Probiyotik bakteriler laktik asit, asetik asit, bakteriyosin gibi antimikrobiyal maddeler üreterek, bağırsaklarda istenmeyen mikroorganizmaların çoğalma hızını kontrol ederler ve doğal floranın denge içinde bulunmasını sağlarlar. Gram (+) bakteriler, bakteriyosinlere çok duyarlıdır. Sağlıklı kiŐilerin bağırsak florasında probiyotik bakterilerin (rneğin *Bifidobacterium*'ların) sayısı zaman içerisinde sabitleŐmekte; ancak günlük yaŐamın getirdiği; antibiyotik kullanımı, stres, sinirsel yorgunluk, dengesiz beslenme, fazla alkol alımı, hastalık ve bağırsak ameliyatları gibi sonuçlar, bu bakterilerin azalmasına neden olur. Bunun sonucunda bağırsaklarda enterik bakteriler çoğalır ve enterik rahatsızlıklar ortaya çıkar. Probiyotik bakterilerin önemli özelliklerinden biri de, bağırsak duvarına tutunabilme yeteneğine sahip olmalarıdır. Bu tutunma en önemli ve hatta biyolojik etki gösterebilmeleri için mutlaka olması gereken bir özellik olarak belirtilmiştir. Probiyotik bakteriler, bağırsak duvarına tutunarak patojen mikroorganizmaların tutunmasını engellerler. Ayrıca sindirim sırasında bağırsak hareketlerinden çok fazla etkilenmeden hızla üreyerek orijinal populusyonda azalmayı engellerler(Timmerman;2004,Yaşar. ve

Kurdaş,2009). Glikozu, kendilerine has bir yolla, asetat ve laktata fermente etmeleri açısından heterofermantatifirler. Bu yüzden, bu özel mekanizmanın bir enzimi, fruktoz-6-fosfat fosfoketolaz (F6PKK), rutin olarak bifidobakterilerin diğer mikroorganizmalardan ayırt edilmesinde kullanılır. Bifidobakteriler anaerobik olarak kabul edilmelerine rağmen, oksijene karşı toleransları açısından oldukça değışkendirler. Bir kısmı obligant anaerob iken bir kısmı CO₂ varlığında oksijeni tolere edebilmektedir. Bifidobakteriler için optimum büyüme sıcaklığı ve pH değerleri sırasıyla, 37-43°C ve 6.5-7.0 pH arasındadır. Ortam pH'ının 4,5-5'den düşük ve 8-8,5'dan yüksek olduğu durumlarda büyümeleri azalmaktadır. Ancak bazı bifidobakteriler mide asitleri ve safra tuzlarına karşı iyi direnç gösterirler(Yaşar ve Kurdaş,2009)

2.1.2.1 Fizyolojik pH Düşüklüğünde Bile Lactococcus Laktis CO₂ Üretimine Devam Edebilmektedir.

Lactococcus lactis glikoz fermentasyonun sonucu CO₂ üretimi yapmaktadır. pH değerindeki küçük azalmalar bile glycolytic enzimlerin aktivitesini olumsuz etkilememektedir(Andersen ve ark. 2005).

2.1.2.2 Probiyotik Bakterilerin Oksijen Varlığında Metabolik ve Biyokimyasal Yanıtı

Lactobacillus acidophilus and *Bifidobacterium* türleri ile 0, 5, 10, 15, and 21% Oksijen varlığında çalışılmıştır. Her bir türün her koşul için laktik asit üretim düzeyleri ve laktat ve asetat oranları tespit edilmiştir. Biyokimyasal değışimlere NADH oxidase, NADH peroxidase, ve superoxide dismutase aktivitesi ve hidrojen peroksit düzeyi ölçülerek bakılmıştır. Sonuçta oksijen oranı artıkça *L. Acidophilus*'un laktik asit ve üretimi düşmüştür. Bifidobacteria'da ise laktat ve asetat oranı düşmüştür.% 21 'lık Oksijen varlığında NADH oxidase ve NADH peroxidase spesifik aktivitesi % 0 'lık Oksijen varlığına göre yüksektir. Her bir oksijen varlığında hidrojen peroksit üretimi değışmemiştir. *L. acidophilus* ve *Bifidobacterium* türlerinde NADH oxidase ve NADH

peroxidase pH 5'te fonksiyonu en optimaldir. Farklı oksijen varlıklarında bu optimal pH değişmemektedir(Talwalkar, A. ve K. Kailasapath,2003).

2.1.3 Lactobasillus Ve Bifidobakterilerin Bazı Probiyotik Özelliklerinin Belirlenmesi

Morfolojik ve biyokimyasal testlerle ön tanımlanmaları yapılan suşların *L.monocytogenes*, *E coli O157: H7*, *Salmonella spp.*, *Enterobacter sp. BF2*, *Leuconostoc sp. K2*, *L. helveticus* ve *L. plantarum*'un da aralarında bulunduğu bir grup mikroorganizmaya karşı antimikrobiyel aktiviteleri incelenmiştir. Antimikrobiyel aktivitenin kaynağı tespit edilmiştir. Sonra bu mikroorganizmaların pH 2,5, pH 3,0.%0,3 safra tuzu, % 0,5 safra tuzu ile pH 2,5 + %0,3 safra tuzu ve pH 3,0 + %0,5 safra tuzu ortamlarında gelişme durumları incelenmiştir. Araştırma sonuçlarına göre, *E. faecium B20*, *P. acidilactici S1*, *L. helveticus S57* ve *L. reuteri T17* yerel suşları ile *L. plantarum AS2*, *L. acidophilus DC1*, *L. pontis H3*, *L. reuteri PBC2* indikatör mikroorganizmalara karşı antimikrobiyel aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.S1, T17 ve DC1 suşlarının gösterdiği antimikrobiyel aktivitenin de bakteriyosin üretiminden kaynaklandığı gösterilmiştir. Asitlik ve safra tuzlarına direnç bakımından ise; *P. acidilactici S1*, *S. salivarius subsp. thermophilus FYC1*'in asitliğe, *B. longum PBC1* ve *L. rhamnosus UCPI*'in safra tuzlarına, *C. glutamicum R17* ve *L. rhamnosus UCPI*'in ise hem asitlik hem de safra tuzlarına karşı dirençli oldukları belirlenmiştir. (Çakır,1996).İzole edilen tüm laktobasil suşları için tanımlama testleri yapılabilmektedir. Klasik tanımlamada; glikozdan gaz oluşturma, arjininden amonyak oluşturma, 15°C ve 45°C'de gelişme testleri yapılabilmektedir. Ayrıca früktoz, galaktoz, laktoz, maltoz, mannitol, mannoz, rafinoz, riboz, sükroz ve trehalozun karbon kaynağı olarak kullanımı testleri uygulanmaktadır (Sönmez ve ark. 1999; Başyigit, 2004).

2.1.3.1 Lactobasillerin Tanısı Glikozdan Gaz Oluşturma

İzole edilen laktobasillerin glikozdan gaz oluşturma özelliklerinin belirlenmesi için Durham tüpleri içeren MRS sıvı besiyeri kullanılmaktadır(Schillinger ve

Lücke, 1987). Steril besiyerine aseptik koşullarda taze kültürden %1 oranında inokülasyon yapılmış ve 37°C’de 24-48 saat inkübasyona bırakılır. Süre sonunda Durham tüpleri içinde gaz oluşumu incelenir. (Başyiğit, 2004).

2.1.3.2 Arjininden Amonyak Oluşturma

Arjininden amonyak oluşturma yeteneğinin saptanmasında arjinin MRS sıvı besiyeri kullanılır. MRS sıvı besiyerine %0,3 oranında L-arjinin monohidroklorit eklenir. 5'er ml besiyeri tüplere dağıtıldıktan sonra 121°C’de 15 dakika sterilize edilir. Arjinin MRS sıvı besiyerine aseptik koşullarda aktif kültürden %1 oranında inoküle edildikten sonra, 37°C’de 24 saat inkübasyona bırakılır. Süre sonunda Nessler reaktifi kullanılarak renk değişimi incelenir.

Nessler Reaktifi 1000 ml
Potasyum iyodür 70 g
Civa iyodür 100 g
Potasyum hidroksit 100 g

Arjinin MRS sıvı besiyerinde geliştirilmiş 24 saatlik kültürlerden beyaz bir zemin üzerine bir miktar 1 ml aktarılır. Üzerine aynı miktarda Nessler reaktifi eklenir. Renk kırmızı-kavuniçine dönüşmüşse reaksiyon pozitif, renk limon sarısı olmuşsa reaksiyon negatif olarak değerlendirilir (Sönmez ve ark., 1999; Başyiğit, 2004).

2.1.3.3 15 °C ve 45°C’de Gelişme

Aktif kültürlerden steril MRS sıvı besiyerine %1 oranında inokülasyon yapılır ve 15°C ve 45°C’de 48 saat inkübe edilir. Süre sonunda MRS sıvı besiyerinde

bulanıklık oluşumuna göre değerlendirilir. Bulanıklık görülen tüpler pozitif, görülmeyenler ise negatif olarak değerlendirilir (Sönmez ve ark., 1999; Başyigit, 2004).

2.1.3.4 Karbonhidrat Fermentasyon Testleri

MRS sıvı besiyerinden D-Glikoz ve et ekstraktı çıkarılarak temel besiyeri hazırlanır. Besiyeri bileşimine %0.004 oranında klorofenolred indikatörü ilave edilir. Besiyeri 5'er ml olacak şekilde tüplere dağıtıldıktan sonra 121°C'de 15 dakika sterilize edilir. Test edilecek karbonhidratların (früktoz, galaktoz, laktoz, maltoz, mannitol, mannoz, rafinoz, sakkaroz ve trehaloz) %10'luk çözeltisi hazırlanmış, tinalizasyondan sonra son konsantrasyon %2 olacak şekilde besiyerine eklenir. Hazırlanan besiyerine aktif kültürlerden %1 oranında inokülasyon yapılır ve 37°C'de 24-48 saat inkübasyona bırakılır. İnkübasyon sonunda tüplerdeki kırmızı-pembe renk sarıya dönüşmüşse karbonhidrat fermentasyonunun meydana geldiği söylenmektedir. Rengin değişmemesi halinde ise fermentasyonun gerçekleşmediği anlaşılmaktadır (Çakır, 1996; Sönmez ve ark. 1999; Başyigit, 2004).

2.1.3.5 pH 9,6'da Gelişim

Bu test için Glikoz Fenol Fitaleyn sıvı besiyeri hazırlanır. 5'er ml steril besiyeri içeren tüplere aktif kültürden %1 oranında inokülasyon yapılır ve 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakılır. Pembe besiyeri renginin açık sarıya dönüşmesi ve oluşan bulanıklığa göre değerlendirme yapılır (Durlu-Özkaya, 2001).

Glikoz Fenol Fitaleyn Besiyeri

Nutrient broth 425 ml

%20'lik glikoz çözeltisi 25 ml

Glisin tampon çözeltisi 50 ml

%0.2 lik fenol fitaleyn çözeltisi. 25 ml

0.6 g glisin (glikokol) ve 0.35 g NaCl 60 ml suda çözülmüş ve 0.1 N NaOH ile 100 ml'ye tamamlanarak glisin tampon çözeltisi hazırlanmıştır. %20'lik glikoz çözeltisi dışındaki maddeler ayrı ayrı 121°C'de 15 dakika sterilize edilir, glikoz ise steril filtreden geçirilerek (0.45 µl) sterilize edilir. Sterilizasyondan sonra glikoz besiyerine ilave edilir ve pH 9.6'ya ayarlanır. Daha sonra aseptik koşullarda 10'ar ml olacak şekilde steril tüplere dağıtılır (Durlu-Özkaya, 2001).

2.1.4 Probiyotik Bakterilerin Aktivite Mekanizması

Birçok araştırma sonucu; ağız yoldan alınan probiyotik bakterilerin bağırsak sisteminde aktivasyon mekanizması için şu tespitlerde bulunulmuştur. Antimikrobiyal maddelerin bağırsak sistemde serbest kalması sonucunda,

- Diğer mikroorganizmaların reseptörüyle probiyotik bakteriler rekabet oluştururlar.
- Bağırsak dokularda epitel bariyer fonksiyonunu geliştir.
- Gut-associated lymphoid tissue (GALT) ;Bağırsak ilişkili lenfoid doku etkileşimini güçlendir(Celia,2008).

Aktivasyon Mekanizması bağırsak sistemde diğer mikroflara bakterileriyle kimyasal inhibasyon ve düzenleme, besin öğeleri için rekabet ve intestinal dokulara yapışma rekabeti içerisinde olmasıyla açıklanmaktadır.

2.1.4.1 Probiyotik Bakterilerin Biyokimyasal Aktivitesi

Bifidobacteriler ve laktik asit bakterileri havyasal (% 1) 'lik safra ortamında aktivitelerine devam ettiği tespit edilmiştir. Bakteriler tarafından Proteolytic enzimlerin

(pH 2,5–9,0 Aralığı) üretildiği gözlemlenmiştir. Böylece normal bağırsak mikroflorasında bu bakterilerin proteinleri metabolize ettiği sonucuna varılmıştır. Özellikle kan serumundaki toplam protein seviyesinin, globülin arttığı ve albümin seviyesinin azaldığı tespit edilmiştir(Novik, ve ark. 2006).

2.1.4.2 Probiyotik Bakterilerin Biyokimyasal Etkileri

Bakteriyosin üretimiyle diğer mikroorganizmaları engelleme işlevi görür. Probiyotik bakteriler tarafından üretilen protein ve protein kompleksleri diğer türler için antogonistik (engelleme) etki mekanizmasını doğuran nedenlerdendir. Bazı bifidobacteria türleri pH etkisi olmaksızın patojenik bakterileri engellediği bulunmuştur. B. bifidum bakterisi enteropatojen besin bozucu bakterilerine (*Listeria*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Lactobacillus*, *Leuconstoc* ve *Pediococcus spp.*) karşı antogonistik potansiyeli kanıtlanmıştır. Bakteriyosin üreten diğer probiyotik bakterilerden lactobacilli'lerde sayabiliriz. Lactobacilli ve bifidobacteria'lar Short-chain fatty acids (SCFA) Kısa zincirli yağ asidi metabolik olarak üretmektedirler. Bunlar diğer organizmalar için antogonistik etki oluşturmaktadır. Bu bakterilerin metabolik işlevleri sonucu çevre pH değerleri düşmektedir. Buda patojenik mikroorganizmalar için gelişimini engelleyici etki oluşturmaktadır. Lactobacilli and bifidobacteria'lar fermentasyon sırasında saccharolytic (şeker parçalayan) yol izlerler. Lactobacilli'ler metabolik yol açısından iki ana gruba ayrılmıştır. Homofermentative veya heterofermentative yolla glikozu metabaolize eden türler. Bifidobacteria intestinal mikroflorada baskın populusyona sahip olduğunda; intestinal sistemde karbonhidrat fermentasyonunda önemli rol oynar. Bifidobacteria heksosu fructose-6-fosfata fermente eder. Bu fermentasyon sırasında anahtar enzim fructose- 6-phosphate phosphoketolase'dir. Bu enzim fructose-6-phosphate into acetyl-1-phosphate and erythrose- 4-phosphate 'a parçalanır. Daha sonra pürivata dönüşür.

Prensip olarak fermentasyon sonucunda asetat ve laktat oluşur.

2 $\text{Glucose} \rightarrow 5\text{ADP} + 5\text{Pi} \rightarrow 3 \text{Acetate} + 2 \text{Lactate} + 5\text{ATP}$ (Fooks ve ark. 2002).

2.1.4.3 Bifidobacterilerin Enzimatik Aktivitesi

Tüm bifidobacteri'lerde leucine arylamidase ve β - galactosidase aktivite gösterirken; trypsin, α -chymotrypsin, β -glucuronidase, α - mannosidase and α - fucosidase aktive değillerdir. İstisna olarak bazı türlerde α -galactosidase aktivitesi gözlemlenmiştir. Bunun dışında bifidobacteri türleri arasında enzimatik aktivite farkı söz konusu değildir (Briczinski,2007).

2.1.5 Probiyotik Bakterilerin Aranan Özellikleri

- Normal insan bağırsağı kökenli olmalıdır.
- Stabil olmalıdır, düşük pH ve safra tuzları gibi olumsuz çevre koşullarından etkilenmeden bağırsakta metabolize olmalıdır.
- Güvenilir olmalıdır, kullanıldığı insan ve hayvanda yan etki oluşturmamalıdır.
- Bağırsak hücrelerine tutunabilmeli ve kolonize olabilmelidir.
- Karsinogenik ve patojenik bakterilere ters etkili olmalıdır.
- Antimikrobiyal maddeler üretmelidir.
- Konakta hastalıklara direnç artışı gibi yararlı yeteneğinde olmalıdır.
- Antibiyotiklere dirençli olmalıdır. Antibiyotiğe bağlı diyare ortaya çıkan hastalıklarda bağırsağın mikrobiyolojik içeriğini düzeltmek amacı ile kullanılabileceğinden, bağırsaktaki antibiyotiklerden etkilenmemelidir
- Minimum etki dozları bilinmediğinden, canlı hücrelerde büyük miktarda bulunabilmelidir.
- Üretim ve depolama sırasında canlılığını ve aktivitelerini koruyabilmelidir.

- Ayrıca, probiyotik bakterilerin kesinlikle patojenler ile kontamine olmaması ve patojenik özelliğe sahip olmaması gerekmektedir (Gönülateş,2008; Timmerman ve ark.,2004)

2.1.6 Probiyotik Bakterilerin Biyokimyasal Etki Mekanizması

Bifidobakteriler, laktobasiller ve enterokok gibi probiyotikler laktulozu fermente ederek laktik ve asetik asit oluşturmakta, bu asitlerde bağırsak pH'sını düşürmektedir. Bilindiği gibi amonyak iyonize olmayan formda (NH_3) pasif difüzyon yolu ile absorbe edilmektedir. Düşük pH'da amonyağın büyük bir bölümü bağırsak tarafından absorbe edilemeyen amonyum iyonu (NH_4^+) formundadır. Bu durum amonyağın kana geçişini azaltır. Laktulozun Bifidobakteriler ile kombine bir şekilde verilmesi söz konusu koruyucu etkiyi destekleyebilmektedir. Probiyotik bakterilerin olumlu etkileriyle ilgili son olası mekanizma olan amonyak dışındaki diğer toksinlerin alımını inhibe etmeleri konusundaki detaylar tam olarak belirlenememiştir. Buna karşın olası mekanizma hemodiyaliz uygulanan ilerlemiş böbrek rahatsızlığına sahip hastalarda yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır. Söz konusu hastalar sıklıkla diyaliz ile temizlenemeyen fenol gibi kısmen bağırsak kaynaklı bazı toksik bileşikler nedeniyle zihinsel sorunlar yaşamaktadırlar. Bu hastalarda probiyotiklerle yapılan çalışmalarda, probiyotiklerin bağırsak mikroflorasını değiştirerek söz konusu toksinlerin üretimini büyük ölçüde inhibe ettiği görülmüştür. Probiyotik bakteriler konakçı intestinal bozukluklara karşı koruduğunu açıklamaya çalışılan bir mekanizma bulunmaktadır. Ancak yinede proteinlerin patojenlere karşı etkili olduğunun tam olarak belirlenmesi için daha çok çalışmaya gereksinim vardır (Gürsoy ve Kınık 2006;Çakır,2004).

2.1.6.1 Probiyotik Bakterilerin Etki Mekanizmasının Özellikleri

Probiyotik bakteriler, insan ve hayvanların bağırsak sisteminin mikrobiyal dengesini düzenleyerek yararlı etkiler göstermektedir.

Probiyotiklerin etkileri 3 mekanizma üzerinden gerçekleşmektedir

- Patojen bakterilerin sayılarını azaltmak
 1. Antimikrobiyal bileşikler üretmeleri
 2. Besin elementleri için rekabet etmeleri
 3. Kolonizasyon bölgeleri için rekabet etmeleri

- Mikrobiyal metabolizmayı (enzimatik aktiviteyi) değiştirmek
 1. Sindirim sistemini düzenleyen enzimlerin üretimi
 2. Amonyak, amin veya toksik enzimlerin üretiminin azalması
 3. Bağırsak duvarının fonksiyonlarının iyileştirilmesi

- Bağışıklık sistemini iyileştirmek
 1. Antikor düzeyinin artması
 2. Makrofaj aktivitenin artması (Yaşar,2009).

Probiyotik bakterilerin olası etki mekanizmaları aşağıda özetlenmiştir.

- İnhibe edici maddeler üretirler. Gram pozitif ve Gram negatif mikroorganizmalar üzerinde etkili birçok madde üretmektedir. Bunlardan bazıları organik asitler, hidrojen peroksit, bakteriyosin benzeri maddelerdir.
- Tutunma bölgelerini bloke ederler: probiyotik bakteriler tutunma bölgeleri için patojenlerle rekabete girerek, intestinal sistemde yerleşmelerini engellerler.
- Besin maddeleri için rekabet ederler: probiyotikler patojenler için de gerekli olan besin maddelerini tüketerek, onların sistemde uzun süre kalmasını engellemektedir.
- Toksin reseptörleri yıkıma uğratırlar:
- Bağışıklık sistemini, güçlendirirler: Bu mekanizma tam olarak aydınlanamamıştır. Buna rağmen Hücre yüzeylerinin yardımcı etki gösterdiği ve bağışıklık yanıtı güçlendirdiği düşünülmektedir. (Çakır,2004).

Probiyotik Bakterilerin Etki Mekanizmaları Listesi

- Patojen mikroorganizmaların üremelerine engel olur.
- Bağırsak pH'sını düşürür.
- Bakterisidal proteinler salgılar.
- Paneth hücreleri ve epitel hücrelerinde defensin yapımını uyarır.
- Kolonizasyonlarına direnç gösterir (ekolojik nişleri kaplayarak).
- Nitrik oksit yapımını artırır.
- Patojenlerin epitele tutunma ve epiteli istila etmesine engel olur.
- MUC2'yi uyararak tutunmalarına engel olur.
- Müküs yapımını uyarır.
- Rho'ya bağımlı ya da bağımsız yollarla epitelin istilasını önler.
- Epitel ve mukozanın engel oluşturma işlevini güçlendirir.
- Bütirat da dâhil kısa zincirli yağ asitleri oluşturur.
- Müküs yapımını artırır.
- Engel oluşturan kısımların bütünlüğünü artırır.
- Konakçının immün yanıtını değiştirir.
- IL-10, TGF- β ve PGE2 ekspresyon ve salınımını artırır.
- Salgısal IgA yapımını artırır.
- TNF- α ve INF- γ ekspresyonunu azaltır.
- Regülatuar T hücrelerini aktive eder
- Natural killer hücre aktivitesini artırır.
- Dendritik hücre fenotip ve işlevlerini düzenler.
- NF- κ B ve AP-1 yolaklarını düzenler.
- PPAR- γ 'yi uyarır.
- Apoptozu düzenler.
- IL-10 ekspresyon ve salgılanmasını sağlar (Gönülateş, 2008).

Konu ile ilgili olarak yapılan bazı çalışmalarda probiyotik bakterileri içeren süt ürünlerinin *H. pylori* üzerine etkileri incelenmiştir. Amerika'da üretilip tüketilen geleneksel yoğurdun (1:8 dilüsyonlarının dahi) 24 saat süre ile aynı ortamda inkübe ettikleri 10 farklı *H.pylori* suşunun tamamının gelişimini inhibe ettiğini belirlemişlerdir. İlgili yoğurttan *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus kefir*, *Lactobacillus fermentoshensis*, *Kluyveromyces lactis*, *Issatchenkia orientalis* isimli mikroorganizmalar izole edilmiş ve bu mikroorganizmaların farklı mekanizmalarla (laktik asit ve diğer organik asitlerin üretimi, etanol üretimi, bakteriosin üretimi gibi) *H. pylori* gelişimini inhibe ettikleri bildirilmiştir. Aynı şekilde *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türü bakteri karışımını içeren yoğurdun *H. pylori* inhibisyonunda oldukça etkin olduğunu ve bu yoğurt ile beslenmenin tedaviden sonra intestinal sistemdeki *Bifidobacterium* kolonizasyonuna yardımcı olabileceğini rapor etmişlerdir (Gürsoy ve Kınık,2006).

2.1.7 Önemli Probiyotik Bakterilerin Gastrointestinal Sistemdeki Etki Mekanizması

Probiyotik bakteriler O₂ toleransına göre iki ana grupta değerlendirilebilir. Anaerobe'lar ve facultative anaerobe'lar. Yapılan çalışmalarla *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus gibi* probiyotik bakteriler bağırsak kanalında redoks potansiyelini düşürdüğü bilinmektedir. Bu tür bakteriler substratlar transfer ederek karbonhidratı ve proteinleri metabolize etmektedir. Oksijen yoksunluğunda fosforilasyonunda elektron alıcı olarak rol oynayan metabolitler üretmektedirler. Anaerobe fermentasyon sonucu üretilen mikrobiyal metabolitler son ürünlerine bazı örnekler: lactate, succinate, acetate, propionate ve butyrate (short chain volatile fatty acids; VFA), H₂, CO₂, CH₄ bununla birlikte birçok bakteriyel biomass vb.*Bifidobacterium* patojenik bakterilere karşı mikrobiyal bariyer olmaktadır. Bağırsak kanalında karbonhidrat fermentasyonu gerçekleştirmektedir. Hekzozlar fructose-6-phosphate'a fructose-6-phosphate phosphoketolase enzimi yardımıyla fermente olurlar. Fermentasyon sonucu 3:2 oranında asetat ve laktat son ürünü çıkar. *Bifidobacterium* antimikrobiyal peptidler

içermektedir. *Lactobacilli*: Homolaktik fermentasyon gerçekleştirir. Bu süreç sonunda iki pürivat molekülü oluşur daha sonra laktata dönüşür. Bu tip fermentasyonda her mol glikoza karşılık iki mol ATP üretilir. Heterolaktik fermentasyonda pentoz fosfat yolu izlenir. Sonuçta laktat, CO₂ ve etanol her bir glikoz için 1 ATP üretilir. Bu proseste Phosphoketolase enzimi kilit rol oynar (Chichlowski, 2006). Ayrıca *Lactobacillus* türleri biyokimyasal özelliklerinin araştırılması sonucu; *Aeromonas*, *Vibrio* türlerine karşı antogonistik etkisi tespit edilmiştir (Dharumaduari ve ark. 2008).

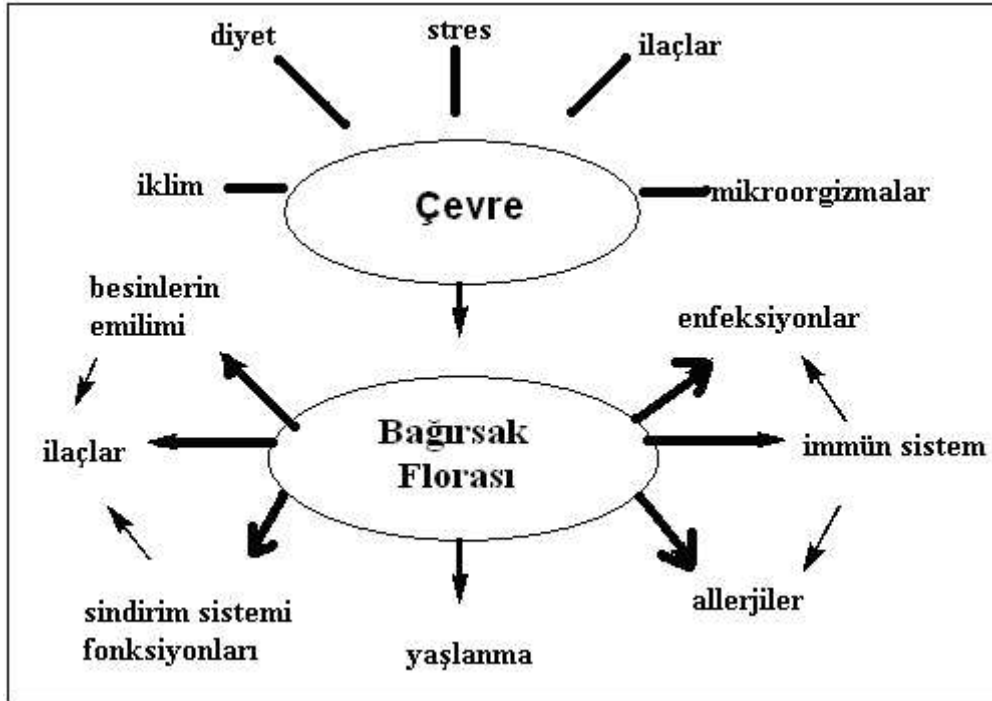
2.1.7.1 Lactobasillus Probiyotik Bakterisi Üzerine Çalışmalar

Lactobacillus türü bakterilerin patojen mikroorganizmaların gelişimini engelleyen mekanizmasının olduğu bilinmektedir. İzole edilen *Lacto. plantarum*, *Lacto delbruekii*, *Lacto. acidophilus*, *Lacto. Brevis* kullanılmıştır. Bu tür bakterilere biyokimyasal testler uygulanmıştır. Antibakteriyal etkisi blank disk metoduyla görülmüştür. Hücre kültüründe α -amylase, lysozyme and trypsin enzimlerinin aktivitesi bulunmuştur. Bu enzimlerin antibakteriyal etkisinin olduğu bilinmektedir (Nowroozi ve ark. 2004)

2.1.7.2 Gastrointestinal Sistem Florası ve Önemi

İnsanlarla karşılıklı yarar sağlama çerçevesinde canlılıklarını devam ettiren çok sayıda mikroorganizma olduğu, hatta yoksunluklarında çeşitli hastalıkların meydana gelmesini sağladıkları bilinmektedir. İnsan vücudunda ökaryotik hücre sayısının 10–20 katı mikroorganizma bulunmaktadır. Sağlıklı bireylerde gastrointestinal sistem (GİS) sindirim ve boşaltım fonksiyonları yanında, oluşabilecek sistemik veya lokal enfeksiyonların en önemli giriş yollarından biridir. GİS'in anatomik, kimyasal ve

biyolojik bariyerleri enfeksiyon oluşumunu engelleyen en önemli savunma mekanizmalarıdır. Bu mekanizmalar direkt ve indirekt yollarla enfeksiyonun gelişimini engellerler. GİS normal florası doğumda steril iken, doğumdan hemen sonra doğum sırasında yutulan annenin vajinal ve fekal florasına bağlı olarak *Lactobacillus spp.* ve az miktarda *E. coli* ve *Streptococcus* yer almaktadır. Bebek anne sütü ile beslenmeye başladığında Bifidobacteria türleri artmaya başlar. Bebek anne sütü almaya devam ettiği süre boyunca Bifidobacter'ler floraya hâkimdir. GİS bağışıklık sistemi kullanıma hazırlayan bu bakterilerdir. Bunlar olmaksızın bağışıklık sistemin normal fonksiyon göremeyeceği kanıtlanmıştır. Sağlıklı bebeklerde, ikinci yılın sonuna doğru, erişkin florasının benzeri flora oluşmaya başlar. Normal mikroflora, antimikrobiyal ajanların kullanımı başta olmak üzere, yaşlılık ve hastalık gibi etkenler ile değişikliklere uğrayabilmektedir. Probiyotiklerin bu değişime karşı çıktığı patojenik bakterilerin kolonizasyonu riskini azalttıkları düşünülmektedir. Flora bakterilerinin metabolizmasıyla oluşan lokal pH veya redoks potansiyeli değişiklikleri ve bazı bakterilerce oluşturulan hidrojen sülfür ve kısa zincirli yağ asitleri, patojen mikroorganizmaları inhibe edici özellik sağlamaktadır. Gastrointestinal sistem, intestinal mikroflora ve konakçı arasında hassas bir dengede olan kompleks bir ekosistemdir. Mikroflora, başlıca fakultatif anaerob ve zorunlu anaeroblardan oluşmaktadır İnsanlarda bağırsak bakteriyel popülasyonunun yaklaşık olarak %95'i *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* ve *Bacteroides* türlerinin içinde bulunduğu zorunlu anaeroblardan oluşmaktadır. Bağırsak popülasyonunun yaklaşık olarak %1-10'nunda ise *Lactobacillus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* ve *Bacillus* türlerinin dâhil olduğu fakultatif anaeroblar bulunmaktadır. Gastrointestinal mikrofloranın işlevleri günümüzde, normal insan mikroflorasının ekzojen patojen mikroorganizmaların kolonizasyonuna karşı bir bariyer olarak önemli olduğu bilinmektedir. Normal mikroflora; özellikle çok yoğun ve farklı bakterinin bulunduğu gastrointestinal sistem florası, konağın birçok biyokimyasal, fizyolojik ve immünolojik özelliklerini etkilemektedir.



Şekil 2.1 Bağırsak florasını etkileyen faktörler (Çakır,İ. 2003)

Sindirim sisteminde bulunan mikroorganizmalar, lipidlerin sindiriminde ya direkt olarak lipid içeren besinler üzerinde lipolitik aktiviteleriyle veya endojen lipidler indirekt olarak safra tuzlarını ve kolesterol metabolizmasını modifiye ederek iş görürler. Son yıllarda insan gastrointestinal sistemindeki karmaşık mikrobiyal ekosistemine ilgi artmıştır. Bu artıştaki en büyük neden mikrobiyal ekosistemin koloni yapısının insana zararlı veya sağlıklı olmasıyla ilişkilendirilmesidir. Bununla birlikte gastrointestinal mikrobiyal popülasyonla ve onların biyokimyasal etkileri ilişkilendirilmemiştir. Bu yüzden biyokimyasal etki mekanizması için çok fazla in vivo çalışmaların yapılması gerekiyor(Delgado ,2004; Kavas, 2007)

2.1.7.3 Probiyotik Bakterilerin İntestinal Mikroflora Üzerindeki Etki Mekanizması

Probiyotik bakteriler bağırsak yüzeyine tutunarak istenmeyen bakterilerin tutunmasını engelleyerek, ürettikleri antimikrobiyal maddelerle de bu bakterilerin çoğalmalarını kontrol altına almaktadırlar. Probiyotik bakterilerin antimikrobiyal etkisi laktik asit, hidrojen peroksit ve antibiyotik benzeri maddelerin üretiminden kaynaklanmaktadır. Laktik asit ortamın pH'sını düşürerek diğer bakteriler için uygun olmayan bir durum yaratmaktadır. *L. acidophilus* Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı etkili olan asidofilin ve laktosidin adı verilen antimikrobiyal bileşikler üretmektedir. *Bf. bifidum*'un bifidin adı verilen bir antimikrobiyal madde ürettiği belirlenmiştir(Yiğit,2009).*Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bifidobacterium animalis* veya *Lactobacillus casei türü* probiyotik bakteriler karbonhidatları metabolize eder. Probiyotik *L. Salivarius* türleri *H. Pylori* türünü gelişimini inhibe ettiği gözlenmiştir. Bu engelleme mekanizması laktik asit üretimi henüz bilmediğimiz mekanizmalar ile gerçekleşmektedir. *L. Salivarius* e *Listeria monocytogenes* enfeksiyonunu engellediği görülmüştür.İntestinal epitel doku hücrelerine etki mekanizmasında; enflamasyona karşı proinflammatory sitokin üretimini azalttığı saptanmıştır(Paul ve ark.,2008)Lactobacillus acidophilus M92 probiyotik aktivitesinin S-Layer protein üretimindeki önemi vardır. Probiyotik bakteri türlerinden Lactobacillus acidophilus M92 yüzey tabaka proteinleri üretiminde (S-layer) 'inde fonksiyonel rol oynadığı ortaya atılmıştır. Özellikle intestinal mukoza epitel hücrelerini etkilediği saptanmıştır(Frece ve ark, 2005).

2.1.8 Probiyotik Bakterilerin İntestinal Kanlarda Epitel Yüzeyle Yapışması

En çok kullanılan probiyotik bakteriler laktobasillerin ve bifidobakterilerin seçilmiş suşlarıdır. Bağırsak yüzeyine bu bakterilerin yapışması yararlı sağlık etkilerinden dolayı önemlidir. Bakterilerin bağırsaktaki epitel yüzeyle yapışması;

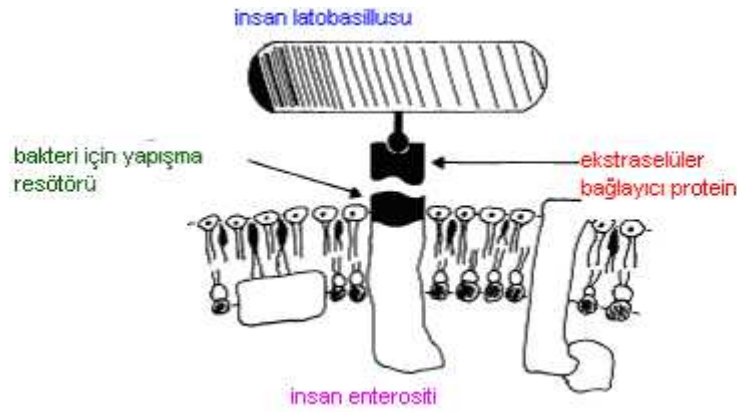
kolonizasyon, bağımsızlık sistemin aktive edilmesi ve patojenlere karşı antogonistik aktivitenin ön koşuludur. Bu nedenle de yapışma probiyotik bakteri seçiminin asıl ölçütüdür. Laktik asit bakterilerinin yapışma yeteneğini araştırmada in vitro yapışma modelleri geliştirilmiştir. En çok kullanılan modeller; enterositlere benzeyen caco-2 (kolon adeno carcinoma hücresi) doku kültür hücreleri, bağırsak mukusu ve ileostom glikoproteinleridir. Yapışmaya etki eden faktörler in vitro olarak belirlenmesine rağmen yapışmanın asıl mekanizması tam anlamıyla anlaşılamamıştır(Turabian, 1996).

2.1.8.1 Yapışma Mekanizması

Son yıllarda araştırmacılar tarafından, bazı *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* bakterilerinin epitel yüzeye tutunma mekanizması araştırılmıştır. Araştırmacılar ilk olarak, *Bifidobacterium bifidum* subsp. *pennsylvanicum*' un lipoteikoik asitinin insan kolon epiteline kolayca bağlanıp ayrılabilceğini bulunmuştur. Ancak, yapılan araştırmalar sonucunda *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* bakterilerinin epitel yüzeye tutunmasının mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Buna karşın, birçok enfeksiyon hastalıklarına neden olan patojen mikroorganizmaların epitel yüzeye tutunması ile ilgili çok fazla araştırma bulunmaktadır. Patojen mikroorganizmaların fimbrial adezinleri sıklıkla lektin benzeri aktiviteye ve epitelyum glukokonjugat reseptörlerine bağlanabilme özelliğine sahiptir. Patojenik bakterilerle ilgili olarak son zamanlarda yapılan çalışmalarda bu tutunma mekanizmasından başka bir tip daha keşfedilmiştir. Çoğu patojenik bakteriler fibronektin, proteoglikanlar, laminin, kollojenler ve ekstrasellüler matriks moleküllerine benzer yüzey bileşenlerine sahiptir. Bu bileşenler sayesinde epitelyum yüzeye ve mukozaya tutunabilmektedirler. Probiyotik bakterilerin epitel yüzeye yapışma çalışmalarında birçok araştırmacının odak noktası bakteriyel adezinler ve reseptörler olmuştur. Bununla birlikte, araştırmacılar göstermişlerdir ki, tutunma bakterilerin yüzey ile etkileşimleri sonucu gerçekleşmektedir. Yapılan araştırmalar sonucunda tutunmayı gerçekleştiren yüzey yapıları belirlenmiştir. Bu yapılar hücre duvarı yüzeyinde yer alan asidik

mukopolisakkaritler, karbonhidrat kapsül polimerleri, glikoproteinler ve karbonhidratlar, karbonhidrat kombinasyonları ve “proteinaceous” faktördür. Bifidobakterilerin epitel yüzeylere yapışmasında “proteinaceous” olarak adlandırılan bir protein bileşiminin aracılık ettiği bulunmuştur. Bu nedenle bifidobakterilerin epitel yüzeylere yapışma mekanizması laktobasillerden farklılık göstermektedir. Bifidobakterilerin yapışkan-benzeri proteinlerinin türe özgü olduğu gösterilmiştir. Genellikle, bifidobakterilerin bağırsak bölgesinde hücreye tutunması bakterilerin kolonizasyonu ve proliferasyonu için ön koşuldur. Bifidobakteri suşlarının kolon yüzeyine tutunması, epitelin altına tutunarak veya mukusa bağlanarak gerçekleşmektedir. Hücre adezyonu yüzey ile hücre arasında gerçekleşen çok adımlı bir süreçtir. Bu süreci hücre membranının yapısı ve bileşimi ile yüzey etkileşimi belirlemektedir (Alp, 2008). Patojen bakterilerin mukozal yüzeylere yapışması bağırsak enfeksiyonlarının ilk aşaması olarak düşünülmektedir. Patojenlerin yapışmasına, özel mukozal resöptör gibi tanımlanan bakteri yapışkanları aracı olmaktadır. Patojenlerin yapışmasının engellenmesi, patojenlerin bağırsağa kolonizasyonunu, sayesinde enfeksiyonu önleyebilir. Patojenlerin yapışması özel yapışma analogları ya da sterik engel tarafından inhibe edilebilir. Yararlı sağlık etkileriyle bazı probiyotik bakterilerin bağırsak mukozasına yapıştığı bulunmuştur. Böylece yapışan probiyotikler aracılığıyla rekabetle dışarıda bırakılma olarak tanımlanan patojen yapışmasının önlenebileceği düşünülmüştür. Bazı *Lactobacillus* türlerinin yalnızca hücreleri ya da bunların kültür supernatant kombinasyonları patojenlerin yapışmasını inhibe ettiği bulunmuştur. Örneğin özel *Lactobacillus* türlerinin domuz enterositlerine *E. coli*'nin yapışmasını inhibe ettiği bulunmuştur. Probiyotik bakteriler için ilk gereksinim, transfer olduğu aktif alanlarda hayatta kalabilmesidir. Yararlı bağırsak işlevleri olan probiyotik bakterilerin midenin asidik ortamından geçerken hayatta kalması gerekmektedir. Sağlıklı insanlarda gastirik pH yaklaşık 2-2.5' dir. *Lactobacillus acidophilus* ve *Lactobacillus gasseri*'de gösterildiği gibi asidik şartlar altında en az 90 dakika kalır, buda bağırsaktaki aktif yere ulaşması için yeterlidir. Bakteri hücre yüzeyindeki bileşimler, bakterilerin bağırsak epitel hücrelerine yapışmasına aracılık edebilir. *Lactobacillus gasseri* ile yapılan bir yapışma çalışmasında protein ve karbonhidratların yapışmada gerekli olduğu ayrıca

divalent katyonların (Ca^{+2}) da yapışmada etkili olduğu görülmüştür. Lactobasiller' in insan bağırsak hücrelerine yapışmasının, bakteri yüzeyinde bulunan protein ve karbonhidratların farklı kombinasyonlarından oluşan mekanizmadan kaynaklandığı düşünülmüştür. Probiyotik bakterilerin yapışma aktiviteleri için gerekli mekanizmalar türler arasında farklılık göstermiştir. Bifidobacteria' ların epitel yüzeylere yapışmasında proteinaceous olarak adlandırılan bir protein bileşiğın aracılık ettiği bulunmuştur. Bu nedenle Bifidobacteria' ların epitel yüzeylere yapışma mekanizması Lactobacillus' lardan farklılık gösterir. Bifidobacteri' lerin yapışkan-benzeri proteinlerinin türe özgöldüğü gösterilmiştir(Önal ve ark,2005)



Şekil 2.2 İnsan bağırsak hücrelerine L. acidophilus BG2FO4'ün yapışması için önerilen model. Yapışan Lactobacillus' lar tarafından üretilen ekstraselüler bağlayıcı protein bakterinin bağırsak hücrelerine bağlanmasında köprü görevi görür (Bernet,1993;Önal ve ark,2005)

2.1.8.2 Mukusa Yapışma

Mukus, intestinal sistem epitelyumunu kaplayan mukozal bezler ve goblet hücreleri tarafından salgılanan jel benzeri bir yapıdır. Mukusun gerçek yapısal bileşimi,

disülfid bağları ile birbirine bağlanan musin; yüksek glikolizatlı protein monomerlerinin polimeri gibi büyük moleküllerdir. Musinin diğer bileşenleri; epitel hücrelerinin bileşimi olan, protein, lipit ve DNA' yı içerir. İntestinal sistem epitel tabakalarını kaplayan mukus, sindirim sistemi mikroorganizmaları için intestinal sistemdeki ilk yüzeysel temas yeridir, bakteriyel yapışma ve kolonizasyon için önemli bir yer olarak göz önüne alınır. İntestinal sistemdeki epitel ve mukozal yüzeylere probiyotik mikroorganizmaların yapışması, patojenlere karşı antogonistik aktivite, geçici kolonizasyon, immün sistemin aktive edilmesi ve zarar gören mukozanın tamir edilmesi için önemli olduğu düşünülmektedir. Probiyotik bakteriler intestinal sistemdeki yapışma yüzeylerine ulaşmak için midenin asitli ortamından geçebilmelidir. Bağırsağa ulaşan probiyotik bakterilerin ilk temas yüzeyi mukus tabakasıdır. Mukus tabakasına ve epitel yüzeylere probiyotik mikroorganizmaların kolonize olabilmeleri için yapışmaları gerekmektedir. Yapışmadan sonra intestinal sistem yüzeyine kolonize olan probiyotikler patojen mikroorganizmalar için bariyer oluşturur. Kolonize olan probiyotikler ürettikleri antimikrobiyal maddelerle intestinal sistem yüzeyini patojenlerin zararlı etkilerinden koruyabilir(Turabian, 1996).İnsan intestinal mukoz dokularından yapılan çalışmalarda patojenik E.Coli ve salmonella türlerinin intestinal doku hücrelerine yapışma yeteneğinin probiyotik bakterilerle yaptığı rekabet sonucu azaldığı görülmüştür. *Lactobacillus GG* ve *L. rhamnosus* türleri patojenlerin intestinal dokulara tutunmasını azalttığı saptanmıştır (Tuomola,1993).

2.1.8.3 Bifidobacterilerin İntestinal Mukusa Yapışma Yeteneği

Bifidobacterinin intestinal mukosa yapışma yeteneği ile gastrointestinal sistemde kolonize olarak patojen enfeksiyonlarını engellediği düşünülmektedir. Yapılan araştırmalar bifidobacterilerin mukosda yapışma yeteneğinin olduğunu göstermektedir. Ayrıca Bifidobacterinin yapışma yeteneğinin kendinden toplanma yeteneği ve yüzey hidrofobisi ile ilişkisinin olduğu görülmüştür. Yüksek yapışma yeteneği yüksek toplama yeteneğini ve yüksek hidrofobiliği doğurmaktadır(Li-Qun ve ark.,2010).

Bifidobacteriler insan ve hayvan bağırsağının baskın mikroflorasını oluşturabilirler. Bifidobacteriler karbonhidrat fermentasyon gerçekleştirmektedirler. Hekzozun bozunumu fructose 6-phosphate ile karakterize edilmektedir. Bozunumda fructose 6-phosphate phosphoketolase (F6PPK) anahtar rol oynar. Böylece fructose 6-phosphate acetyl phosphate and erythrose 4-phosphate'a dönüştürülür. Çalışmalar sonucu *Bifidobacterium lactis*'te F6PPK proteinin aktive oluşu görülmüştür(Rohr, 2003).Bağırsaktaki epitel ve mukozal yüzeylere probiyotik mikroorganizmaların yapışması, patojenlere karşı antogonistik aktivite, geçici kolonizasyon, immün sistemin aktive edilmesi ve zarar gören mukozanın tamir edilmesi için önemli olduğu düşünülmektedir. Probiyotik bakteriler bağırsaktaki yapışma yüzeylerine ulaşmak için midenin asitli ortamından geçebilmelidir. Bağırsağa ulaşan probiyotik bakterilerin ilk temas yüzeyi mukus tabakasıdır. Mukus tabakasına ve epitel yüzeylere probiyotik mikroorganizmaların kolonize olabilmeleri için yapışmaları gerekmektedir. Yapışmadan sonra bağırsak yüzeyine kolonize olan probiyotikler patojen mikroorganizmalar için bariyer oluşturur. Kolonize olan probiyotikler ürettikleri antimikrobiyal maddelerle bağırsak yüzeyini patojenlerin zararlı etkilerinden koruyabilir. In vitro yapılan araştırmalar yapışma tampon bileşimlerini kalsiyum ve magnezyum gibi katyonların etkilediği gözlemlenmiştir. Doku kültürlerinde yapılan araştırmalar sonucunda pH'ın nötr olması gerekir. Düşük pH doku kültürlerinin canlılığını etkilemektedir(Ouwehandve ark. 2003).

2.1.8.4 Probiyotik Bakterilerin Epitelyum Yüzeye Yapışmasının Önemi

Probiyotiklerin bağırsak mukozasına yapışması, patojenlerin kolonizasyonunu azalttığı, immün sistemi modüle ettiği için ve zarar gören mukozanın iyileşmesini artırdığı için önemli olabilir. Lactobacillus kolonizasyonu aynı zamanda gastrointestinal hastalıkların önlenmesi için önemli olabilir. Örneğin, mukozal Lactobacillus' ların

miktarının azalması, ulseratif kolitle ve rotavirüs diyareye neden olabileceği düşünülmektedir. Probiyotik bakterilerin bağırsağa ulaşması halinde, peristaltik hareketler ile bağırsaktan kayıp gitmemesi için bağırsak lümenini örten mukus tabakasına ve epitel hücrelerine yapışması gerekmektedir. Bağırsak mukozasına probiyotik mikroorganizmaların yapışması, kolonizasyon ve enteropatojenlere karşı antagonistik etki göstermesi için gereklidir. Özellikle insanda, in vivo olarak bakteriyel yapışma çalışmaları sırasında karşılaşılabilecek zorluklar nedeniyle, insan bağırsak hücrelerine bakteriyel yapışma için in vitro model sistemi geliştirilmiştir. Araştırmacılar, insan bağırsak epitelinde bulunan çeşitli tipteki hücrelerin özelliklerine sahip, insan adenocarcinoma hücrelerini izole ettiler. Bakteriyel çalışmalarda çoğunlukla kullanılan hücrelerden biri Caco-2 (Colon Adeno Carcinoma Cell) hücresidir. Caco-2 hücreleri normal ince bağırsak villus hücrelerinin özelliklerine sahip olduğu için, *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogenes*, enteropatojenik ve enterotoksijenik *Escherichia coli* ve *Vibrio cholerae* ile yapılan yapışmaya yönelik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Caco-2 hücreleri yalnızca normal mikroorganizmaların yapışma mekanizmasıyla ilgili çalışmada değil, aynı zamanda bu bakterilerin patojenler ile aynı ekosistem için nasıl rekabete girebildiklerini gösteren çalışmalarda da kullanılmıştır (Önal ve ark.,2005). Bağırsak mukozasına tutunma kolonizasyon için önemlidir. Probiyotik mikroorganizmaların seçiminde gerekli olan ölçütlerden biridir. Probiyotik bakterilerin tutunması onların bağırsak sisteminde uzun süre kalabilmesi ve taşıdıkları yararlı özellikleri gösterebilmeleri için gereklidir. Probiyotik mikroorganizmaların tutunması ile patojenlerin kolonizasyonunun azaltıldığı, immün sistemin modüle edildiği ve zarar gören mukozanın iyileşmesinde artış görüldüğü bilinmektedir. Probiyotik kültürlerin bağırsağa ulaşması halinde, peristaltik hareketler ile bağırsaktan kayıp gitmemesi için bağırsak lümenini örten mukus tabakasına ve epitel hücrelerine yapışması gerekmektedir. Bu durum, enteropatojenlere karşı antagonistik etki göstermesi için gereklidir(Alp, 2008).

2.1.8.5 Yapışmaya Etki Eden Faktörler

Bilim adamları *Lactobacillus* türlerinin insan doku kültürü modellerine yapışması ve buradaki yapışma alanları için patojenlerle olan rekabetini araştırarak yapışmada aşağıda sıralanan faktörlerin etkili olduğunu bulmuşlardır. Bu faktörler:

- Üriner sistemdeki epitel yüzeylere yapışmaya hidrofobisite ve ekstraselüler protein, tripsin duyarsız hücre duvar faktörü caco-2 hücre tabakalarına yapışmaya aracılık eder.
- Bakteriyel hücrelerin proteaz ile muamelesi yapışmayı azaltır.
- Bakteri hücre yüzeyi karbonhidratlarının periodat oksidasyonu yapışmayı azaltır.
- Probiyotik bakteriler ile yapılan in vitro çalışmalarda, bağırsakta bulunan bileşimlerin ve endogenous floranın yapışmayı etkilemediği hatta çok az artırdığını göstermiştir.
- Mukus preparatları ve polisitrene yapışma arasındaki ilişki hidrofobik etkileşimlerin yapışmada da rol oynayabileceğini önerir.
- Probiyotik bakteriler pepsin ve düşük pH' ya maruz bırakıldıktan sonra yapışma önemli ölçüde azalır. Türler eşit olarak en iyi nötral pH' da yapışır.
- Yetiştirme ortamı ve gıda matriksi, test edilen türlerin yapışma yeteneğini ve hayatta kalmasını önemli bir şekilde etkilemiştir.
- Bakterilerin mannoz ile ön muamelesi, caco-2 hücrelerine yapışmayı kısmen inhibe eder.
- *Lactobacillus* türlerinin yapışmasının konsantrasyona bağlı olduğu, ilave edilen farklı bakteri konsantrasyonlarının yapışmasının da farklı olduğu bulunmuştur. Yüksek konsantrasyonda kullanılan bakteri caco-2 hücrelerinin bağlanma kapasitesini doyurmamıştır.

- Bakteri hücresi üzerinde bulunan karbonhidratlar, bakteri ile ekstraselüler yapışma artırıcı faktör arasındaki etkileşimden kısmen sorumludur.
- Serbest yağ asitleri linoleik, γ -linoleik, α -linoleik ve dokosaheksaenoik asitin yetiştirme ortamlarındaki fizyolojik konsantrasyonları probiyotik *Lactobacillus*'ların yetiştirilmesini ve yapışmasını inhibe eder.(Önal ve ark.,2005).

2.1.9 Probiyotikler Tarafından Üretilen Esas Maddeler

Vitaminler: K vitamini, folik asit, biotin, B1, B2, B12, Niasin ve priedoksin.

Enzimler: Laktaz gibi sindirim enzimleri, karbonhidrat enzimleri, sindirim ve protein enzimleri, yağ enzimleri. Uçucu Yağ Asitleri: Besinlere ait yağ asitlerinin kısa zincirleri yardımıyla üretilen bu yağ asitleri sayesinde, optimum düzeyde sindirim için gerekli olan pH dengesinin sağlanması. İnsan sağlığına yararlı etkilerinin olduğu düşünülen canlı bakteri hücreleri üç temel kaynaktan yenmektedir:

- Fermente süt ürünleriyle
- Gıdalara ve içeceklere bu bakterilerin canlı hücrelerinin eklenmesiyle (meyve suları, çikolata, et ürünleri v.b.)
- Probiyotik bakterilerin canlı hücrelerinden hazırlanan farmakolojik ürünler olarak tablet veya kapsüllerin hazırlanmasıyla(Timmerman ve ark.,2004).

2.1.9.1 Laktik Asit

Laktik asit kokusuz, ekşi tatta bir organik asit olup mikroorganizmaların üzerinde olumsuz etki yapmaktadır. Mikroorganizmaların membran yapısını bozarak, hücrenin substrat taşıma özelliğini yok etmektedir. Fermente süt ürünlerinin

antimikrobiyal özellikler taşıdığı ve bu özelliklerin ortamda yer alan ve gıdaları mikrobiyal bozulmalara karşı koruyan laktik asit üretimine bağlı olarak gerçekleştiği ve özellikle ince bağırsakta yaşayan Gram negatif bakterilere karşı daha etkili olduğu ortaya konulmuştur. Laktik asit bakterileri, laktozun bir kısmını L (+), bir kısmını ise D (-) formunda laktik aside dönüştürmektedirler. Fizyolojik olarak L (+) laktik asit, D (-) laktik asit formunda çok daha iyi metabolize edilmektedir. Bundan dolayı özellikle çocukların ve gençlerin beslenmesinde son derece önem kazanmaktadır. Yapılan araştırmalar sonucunda pH'nın düşmesine bağlı antimikrobiyal özelliğe sahip laktik asidin, Gram negatif bakterilerinin yaşamını kaybetmesine yol açan lipopolisakaritlerin serbest bırakılmasına ve bunun sonucunda dış membranın geçirgen olmasına neden olan bir madde olduğunu bildirmişlerdir. Lactobacillus türlerinin pH'yı 3,2-3,5'e kadar düşürebildiklerinden dolayı asitliğe karşı daha dayanıklı olduğu gerçeği ortaya çıkarılmıştır. Yapılan araştırmalar sonucunda araştırmacılar laktik asit bakterilerinde laktik asit üretiminin cins, tür ve suşlar arasında farklılık gösterdiğini tespit etmişlerdir(Yiğit ,2009).

2.1.9.2 Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Oluşturulan hidrojen peroksit miktarının laktik asit bakterilerinin cins, tür ve hatta suşlarına göre farklılık gösterdiği ve pek çok mikroorganizma üzerinde engelleyici etkisine sahip olduğu belirlenmiştir. Hidrojen peroksit termodinamik bakımdan kararsız bir bileşik olup su ve oksijene ayrılmaktadır. Bazı bakterilerin patojen mikroorganizmaların üremesini kontrol eden çeşitli antimikrobiyal maddeler oluşturmaktadır. Laktik asit bakterileri tarafından üretilen antimikrobiyal maddelerin intestinal ve üriner sistem enfeksiyonlarında koruyucu rol almaktadır(Yiğit, 2009).

2.1.9.3 Diasetil ve Asetaldehit

Asetaldehit üretimi *Lactobacillus* türlerine bağlı olarak değişmekle birlikte son derece önemlidir. Buna karşın *Streptococcus* türlerinde daha az asetaldehit üretilmektedir. Diasetilin bazı türler üzerindeki engelleyici etkisi üzerinde durulmaktadır. Probiyotik bakterilerin diğer organizmalarla rekabet için, savunma mekanizması olarak diasetil ürettiğini savunulmaktadır (Yiğit, 2009).

2.1.9.4 Proteolitik Aktivite

Laktik asit bakterilerinde proteolitik sistemlerin, büyüme için protein ve peptid N'ların yapımında, gıdalara karakteristik ve organoleptik özellikler kazandıran gıdayı hazırlamada ve olgunlaştırma aşamasında son derece önemli role sahip olduğu gerçeğini vurgulamışlardır. Laktik asit bakterilerinde peptit ve aminoasit metabolizması ile gerçekleştirilen proteolizis olayı çeşitli gıdalarda aroma oluşumunda ve straine özel antifungal metaboliklerin sentezinde anahtar rol oynamaktadır. Aminoasit katabolizmasında deaminasyon, dekarboksilasyon, transaminasyon ve dış zincir modifikasyonu gibi katabolik reaksiyonlarla keto asitler, amonyak, aminler, aldehitler, asitler ve alkoller gibi aroma ile ilgili bileşikler meydana gelebilmektedir (Yiğit, 2009).

2.1.9.5 Lipolitik Aktivite

Laktik asit bakterilerinde görülen lipolizis olayı metilketon ve çeşitli alkoller gibi aroma ile ilişkili bileşiklerin prekursorleri olan serbest yağ asitlerinin oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Laktik bakterilerin metabolik sistemleri ile ilgili olarak yapılan çalışmalara bakıldığında lipolitik–esterolitik aktivitelerinin diğer bir ifade ile lipaz–esteraz sistemlerinin daha az dikkate alındığı görülmektedir. *L. helveticus*, *L. Delbrueckii subsp. bulgaricus* gibi starter olarak kullanılan zorunlu homofermentatif

laktobasiller de laktokoklar gibi esterazlar üretebilmektedirler. Laktik asit bakterilerinin lipaz aktivitesi tür ve cinslere göre farklılık göstermektedir. Yapılan çalışmalarda *Leu. mesenteroides spp. dextranicum*'un en yüksek lipolitik aktiviteye sahip olan tür olduğu belirtilmiştir. Laktik bakterilerde lipolizis olayında ilk etapta trigliseritlerden digliseritler oluşmaktadır, Digliseritlerden monogliseritler bunlardan da serbest yağ asitleri ve gliserin oluşmaktadır(Yiğit, 2009).

2.1.9.6 Bakteriyosin Üretimi

Bakteriyosinler, protein veya protein kompleksleri olup bazı bakteri türleri tarafından üretilen potansiyel antimikrobiyal maddelerdir. *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc*, *Staphylococcus* ve *Enterococcus* gibi birçok mikroorganizma bakteriyosin üretmektedir. Bakteriyosinler protein yapısında antagonistik maddeler olup sınırlı sayıda bakterilere, özellikle de bakteriyosin üreten bakteriye yakın türlere karşı bakteriyosidal veya bakteriyostatik aktiviteye sahip bileşiklerdir. Bu tanım birçok bakteriyosin için geçerli olmasına karşın, günümüzde bazı bakteriyosinlerin gıdalarda bozulmaya neden olan bakteriler ile gıda kaynaklı patojenlere karşı inhibisyon etkisine sahip olduğu belirlenmiştir. Laktik asit bakterilerinin pek çok üyesinin bakteriyosin ürettiği bilinmektedir. Antibakteriyal etki *L. acidophilus* tarafından üretilen asidofilin ve laktosidin, *L. plantarum* tarafından üretilen laktolin ya da *Lactococcus lactis* tarafından üretilen nisin gibi antibiyotik ve antibiyotik benzeri maddeler üzerinden tanımlanmıştır. Üretilen bakteriyosinler aracılığıyla bakteriyosinin türüne bağlı olarak özellikle *Staphylococcus aureus*, *Listeria spp.*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens* gibi gıda kökenli patojen bakteriler inhibe edilebilmekte, hatta bazı gram negatif bakteriler üzerinde de etkili olduğu bildirilmektedir. Laktik asit bakterileri tarafından üretilen bakteriyosinler için farklı sınıflandırmalar yapılabilmesine rağmen, genel olarak Klaenhammer'in Gram pozitif bakteriler için yaptığı sınıflandırma kullanılmaktadır(Yiğit ,2009).

2.1.9.7 Konjuge Linoleik Asit

Konjuge linoleik asit (KLA) rumen mikroorganizmaları tarafından sentezlenen bir yağ asitidir. KLA sentezleyebilen bakterilerin en önemlileri; *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Bifidobacterium* ve *Enterococcus*'un sınıfındadır. KLA izomerlerinin, antikanserojen, antiatherojenik, antidiyabetik, bağışıklık sistemini güçlendirici, vücutta yağ, kas ve mineral madde kompozisyonunu düzenleyici olduğu belirlenmiştir(İrkin ve Eren, 2008) .

2.1.9.8 Galacto-Oligosaccharide

Lactobacillus reuteri probiyotik bakterisinin ürettiği Beta-Galactosidases enzimi Galacto-Oligosaccharide üretimi yapar. Prebiotic Galacto-Oligosaccharides (GOS) insan ve hayvan metabolizmasında sindirilemez. GOS kimyasal yapısı ve kompozisyonu enzim kaynağına bağlıdır.Oligosakkaritlerinin Yapıları; Oligosakkaritler 3-10 monosakkaridin birbirine bağlanması ile oluşan kompleks karbonhidratlardır.(Boehmve ark., 2005).İntestinal kanaldaki bakteriler; fukosidaz ve sialidazlar çeşitli enzimler oluşmaktadır. Bu nedenle süt oligosakaritleri intestinal kanalda parçalanmaktadır. Sadece az bir miktar oligosakkaridin bakteriyal hidrolizden kaçması beklenmektedir. Oligosakkaritler intestinal kanallarda bakteriyal fermentasyon sonucu kısa zincirli yağ asitleri oluşmaktadır. Bu yağ asitleri kolonositler için enerji sağlamakta, su ve sodyum geri emilimini kolaylaştırmaktadırlar. Buna ek olarak laktik asidin üretilmesi ile bifidobakteriler bağırsak pH'ını düşürmektedir. Asit pH bazı patojen mikroorganizmaların örneğin *Shigella türleri*, *E.coli*, *Streptococcus faecalis* ve *Clostridium* türlerinin çoğalmasını engellemektedir. Bifidojenik flora besin öğelerinin, minerallerin emilimini kolaylaştırmakta ve patojenik bakterilerden ve bağırsak enfeksiyonlarından korunmayı sağlamaktadır. Bağışıklık sisteminin gelişimine de yardımcı olmaktadır. Ayrıca bazı vitaminlerin sentezini sağlamaktadırlar(Boehm ve ark.,2007;Giovanni ve ark.,2004;Espinosa ve ark.,2007),Asidik oligosakkaritler

patojenik bakterilerin bağırsak epitel yüzeylerine tutunmasını engellemede önemli görevlere sahiptirler. Asidik oligosakkaritler örneğin selektinlerle etkileşim içerisinde olup immün sistem reaksiyonlarında, inflamasyonda yer almaktadır. Oligosakkaritler selektinlere karşı ligand görevleri ile lökositlerin endotel hücrelere bağlanmasını azaltmaktadırlar. Selektinlerle etkileşimleri ve lökositleri düzenlemeleri inflamasyonda görev aldıklarını ve bağışıklık sistemi üzerinde düzenleyici etkileri olduğunu göstermektedir. Böylece inflamatuvar hastalıkların örneğin nekrozitan enterokolit anne sütü ile beslenen çocuklarda daha az görülmektedir. Ayrıca anne sütü oligosakkaritleri PNC (Platelet nötrofil kompleksi) formasyonunun düzenlenmesi üzerine olan etkileri ile doku yıkımı ve serbest radikal oluşumunu engellemektedirler. Bu etkilerle anne sütü anti-inflamatuvar işlevlere sahiptir. Hücre içi çalışmalar T hücre aktivasyonu ve sitokin üretiminde anne sütü oligosakkaritlerinin etkili olduğunu göstermektedir(Sjögren ve ark.2007;Bode ve ark., 2004;Rudloff ve ark.).Oligosakkaritlerde probiyotik bakterilerin rolünün belirlenmesi:İnsan bağırsak mikroflarası hakkındaki, özellikle oligosakkaritlerin üretiminde enzim ve probiyotik bakterilerden yararlanılmaktadır. Bu durum önümüzdeki yıllarda çok daha ciddi çalışmalar yapılacağını göstermektedir(Çınar, 2005).

2.1.10 Probiyotiklerin İnsan Sağlığı Üzerine Yararlı Etkileri

Etkilerin mekanizması kısaca Çizelge 2.2’de gösterilmiştir.

Yararlı etki	Etkinin mekanizması
Laktoz sindirimine katkı	Bakteriyel laktaz ile laktozun sindirimi
Enterik patojenlere karşı direnç	Bağışıklık salgılama etkisi, Kolonizasyon direnci İntestinal sistemin patojenleri için uygun olmayan koşullara değişimi (pH, kısa zincirli yağ asitleri ve bakteriyosinler), Toksin bağlama bölgelerinin yapısal değişimi, İntestinal flora popülasyonları üzerindeki etki, İntestinal mukozada agregasyon

Bağırsak kanserini önleyici etki	oluşturarak patojenlerin bağlanması engelleme, İntestinal mün üretimini düzenleyerek patojenleri epitel hücrelere tutunmasını önlemek Mutajenleri bağlama, Karsinojenlerin aktivitesini engelleme, Bağırsak mikroorganizmalarının ürettiği kasinojen üreten enzimlerin inhibisyonu, Bağışıklık sistemini güçlendirme, İkincil safra tuzu konsantrasyonunu etkileme
İmmün sisteminin düzenlenmesi	Enfeksiyon ve tümör oluşumuna karşı spesifik olmayan savunma mekanizmasını güçlendirir. Antijene özgü immün yanıtı yardımcı etki, IgA üretimini artırılması
Alerji	Antijen etkiye sahip maddelerin dolaşım sistemine geçişinin engellenmesi
Kan lipidleri ve kalp hastalıkları	Kolesterolün bakteri hücresi içinde asimilasyonu, Safra tuzu hidrolazın dekonjugasyonu ile safra tuzlarının atılımını arttırmak, Antioksidasyon etkisi
Hipertansiyonu önleyici etkisi	Peptidazın süt proteinleri üzerine etkisi sonucu oluşan tripeptidler angiotensin1 enzim dönüşümünü inhibe etmesi, Hücre duvarı komponentlerinin angiotensin 1 enzim inhibitörleri gibi davranması
Ürogenital	Ürinar ve vajinal bölge hücrelerine adhesyon, Bölgeye güçlü kolonize olabilme, İnhibitör üretimi (H ₂ O ₂ , biyosüfaktant)
Helicobacter pylori 'nin neden olduğu enfeksiyonlar	H. pylori inhibitörlerinin (laktik asit, bakteriosin v.b.) üretimi
Hepatik ensefalopati	Üreaz üreten bağırsak florasının inhibisyonu

(Bozkurt.,Aslım ,2004)

Çizelge 2.2 Probiyotiklerin potansiyel etki mekanizmalarının temeli.

2.1.10.1 Bağırsak Hastalıklarına Yararlı Etkileri

Probiyotik bakterilerin türleri ve suşları arasında anlamlı farklılıklar vardır. Probiyotik bakterilerin inflamatuvar bağırsak hastalığında yararlı etkileri başlıca iki şekildedir.

- Kalın bağırsakta kolonize olarak patojen mikro organizmaların çoğalmasını engellerler.
- Bakteriler enzimleri, sekrete ettiği protein yapısındaki faktörler, N-formyl-methionine–leucinphenylalanine (f MLP), lipopolisakkarid (LPS), peptidoglycan hücre duvarı yapımı, muramyldipeptide (MDP) MurNAc-L-Ala-D iso Gln, gamma-D-glutamyl-meso-diaminopimelic acid (İE-DAP), bakteriyel deoxyribonucleic acid (DNA) gibi faktörleri ile mukozal immun sistemi yönlendirirler.
- Probiyotikler mukozanın bariyer fonksiyonlarını güçlendirirler.
- Probiyotikler lamina propiada T-hücre apoptosis'ini indüklerler. Probiyotikler lümende; antimikrobiyal aktivite, immun yanıtı uyarır (s IgA artar), epitel katında; mukus sekresyonunu artırır, epiteller arası bağlantıları güçlendirir, epitele patojenlerin tutunmasını ve translokasyonuna mani olur. TNF- α ve IFN- γ sekresyonunu azaltırlar IL-10 ve TGF-b, sekresyonunu artırırlar, T (reg) hücrelerini uyarırlar, T hücre apoptozisini indüklerler, dentritik hücre aktivasyonunu regüle ederler(Özden, 2008).

2.2. ALERJİ

Allergy kelimesi Yunancada diğer anlamına gelen allos'dan türetilmiştir. Alerji, immünolojik mekanizmaların başlattığı bir aşırı duyarlılık (hipersensitivite) reaksiyonudur. Tarih de ilk tanımlanan alerjik reaksiyon anafilâksidir. M.Ö.2643 yılında Eski Mısır'ın kurucusu Firavun Menses'in arı sokması sonucu ani ölümü ile

tarihte ilk kayıt edilmiş anafilaksi görülmüştür(Sheffer AL.,1995).1902'de Portier ve Richet, yılan balığı serumu verdikten sonra yeniden aynı serumun verilmesiyle köpeklerde büyük bir duyarlılık oluştuğunu görüp, korunmasızlık anlamına gelen "anaflaksi" terimini ilk kez kullanmışlardır. 1905'de Pirquet ve Schick, yabancı serum enjeksiyonundan sonra ortaya çıkan serum hastalığının tanımını yaptılar. Bundan sonra 1906'da Baron Clemens von Pirquet, bağışıklık sistemi içindeki herhangi bir değişmiş reaksiyonu tanımlamak üzere ilk defa alerji terimini kullandı. 1921'de Prausnitz ve Küstner balık alerjisi olan hastaya balık ekstresi enjekte ettiklerinde ani bir kızarıklık ve ödem gözlemlenmişlerdir. Böylece ilk alerjik reaksiyonun tanımını yapmışlardır. 1923'de Cooke, alerjik reaksiyon görülen saman nezlesi, astım, alerjik egzama gibi hastalıkları belirtmek için, Yunancada yerinde olmayan anlamına gelen "atopi" sözcüğünü kullanmıştır (Gemicioğlu, B. , 1998).1967'de Ishizaka alerjik reaksiyonları oluşturan IgE antikorunu saman nezleli hastaların serumunda bularak, temel alerji kavramında önemli gelişmeleri başlatmıştır (Leung DYM, 1996).

Alerjik reaksiyona yol açan maddeye alerjen denmektedir (Kılıçturgay K,1997).

Hastalıklardan koruyan bağışıklık sistemi bazı kişilerde, normalde zararlı olmayan maddelere karşı da reaksiyon gösterebilir. Alerjik kişilerde, alerjenlerle bağışıklık sisteminin tekrarlayan karşılaşmalar sonucunda, alerjenlere karşı IgE tipinde antikorlar oluşur. Bu sürece " aşırı duyarlılaşma" denir. Duyarlılaşma süreci tamamlandıktan sonra, alerjenle her temas sonrasında, kısa süre içinde kişide alerjik hastalık bulguları ortaya çıkar. mast hücresi ve bazofiller adı verilen ve üzerinde alerjene özel IgE antikor taşıyan bir grup hücrenin salgıladığı mediatörler aracılığı ile gelişmektedir. Bu mediatörlerin (başta histamin olmak üzere bir grup biyokimyasal madde) etkisi ile hedef organlara ait (gözler, burun, solunum yolları gibi) alerji bulguları ortaya çıkar(Çatal, F. 1, vd., 2008).Alerji antikor veya hücre aracılıklı olabilir. Vakaların çoğunluğunda alerjik reaksiyondan sorumlu olan antikor IgE izotipindedir ve bunlar IgE aracılıklı alerjiden yakınan bireyler olarak tanınırlar. Atopik bireylerde IgE aracılıklı alerjik reaksiyonların tümü ortaya çıkmayabilir. IgE aracılıklı olmayan

alerjide antikor IgG izotipinde olabilir, örneğin dekstran içeren immün komplekslere bağlı anafilâksi ve klasik örneği, günümüzde nadiren görülen, eskiden bir tip III reaksiyonu olarak anılan serum hastalığı. Alerjik bronşiyal pulmoner aspergillosis (ABPA)'de IgE ve IgG antikorları bulunur. Alerjik kontakt dermatit lenfosit aracılıklı alerjik hastalıkların tipik bir örneğidir. Kişide var olan bir genetik yatkınlığa, çevresel faktörlerin de katkısıyla alerji patogenezi oluşmaktadır. Genetik geçiş için kesin bilgiler mevcut değilse de poligenik geçiş kabul edilmektedir. Genetik yatkınlıkta poligenik kontrol söz konusudur. Bugün alerjik olup olmamak genetik ve çevresel faktörlere bağlanmaktadır. Ailesel atopi öyküsü olan bir çocuğun alerjik olma ihtimali atopi öyküsü olmayana oranla daha fazladır. Ailesel olarak atopik hastalıklara yatkınlık söz konusudur.

Alerjenler alerjiye neden olan antijenlerdir. IgE ve IgG antikorları ile reaksiyona giren alerjenlerin çoğu sıklıkla karbonhidrat yan zincirli proteinlerdir, ancak bazı durumlarda saf karbonhidratların da alerjen olabileceği varsayılmıştır (Gerard JW vd., 1993, Johansson SGO, vd., 2001, Johansson SGO, vd., 2004).

Tahminlere göre bir alerjik ailesi olan çocuğun alerji geliştirme şansı %30-50 iken her ikisi de alerjikse bu oran %60-80'e yükselmektedir. Son yıllarda atopinin kalıtımında annenin daha belirleyici rol oynadığı öne sürülmüştür. Atopik hastalıklarla IgE düzeyi arasında da doğrusal bir ilişki saptanmıştır. IgE düzeyi genetik faktörlerle olduğu gibi genetik olmayan faktörlerle de oluşur. Örneğin sigara içimi IgE düzeyini arttırıcı rol oynayabilir. Histamin gibi bazı mediatörlerin salınımının ve düzeyinin IgE'den bağımsız, bir genetik kontrolle oluştuğu da gösterilmiştir (Sheffer AL. 1995). Bu dengenin bozulmasından supresor T lenfositlerin yetersizliği, T helper 2 (Th2) görevli lenfositlerin fonksiyonlarının artmış olması ve bazı sitokinlerin salınımında anormallikler sorumlu tutulmaktadır (Gerard JW, vd., 1993, Godard P, vd., 1996). Alerjide saptanan pek çok genetik şifreden birkaçı şunlardır; Atopik hastalıklarla ilgili sitokinlerin; IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, IL-6, IL-9, IL-12 ve beta adrenerjik ve

steroid reseptörlerinin sentezini kodlayan genlerin yer aldığı 5q kromozomda çeşitli aykırılık rastlanmıştır.

Çevresel faktörler de alerjide önemlidir. Tek yumurta ikizleri ile ilgili çalışmalar bu genetik olmayan faktörlerin güçlü rolünü ortaya koymaktadır. Genetik yapılarının aynı olmasına rağmen tek yumurta ikizlerinin sadece %25-50'si aynı alerjiler göstermektedir. Bu farkların esas olarak değişik çevresel faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Alerjenle temasla alerjene karşı yüksek düzeyde duyarlılık kazanma olasılığı da artmaktadır. Duyarlılık erken yaşlarda başlayabildiği gibi erişkin dönemine kadar duyarlaşma oluşmayabilmektedir. Belli bir zaman süresince, belli bir alerjenle yüksek düzeyde karşılaşan kişinin o alerjene karşı duyarlılık kazanma şansı daha az karşılaşan kişiye göre daha fazladır(Akçakaya,N., 2001)

Çevresel etkenler olarak;

1. Doğum ayı
2. Anne sütü ile beslenme
3. Sigara dumanı
4. Bebeklikte geçirilen enfeksiyonlar
5. Hava kirliliği alerjinin gelişiminde etkili olmaktadır.

Alerjik hastalıklar hem genetik, hem de çevresel faktörlerin ortaklaşa etkileşimi ile oluşmaktadır.

Alerjik hastalıkları iki ana grupta toplamak mümkündür:

1. Atopik alerjik hastalıklar (genetik yapı önemli)
 - Astım
 - Saman nezlesi

- Gz alerjisi
- Süt alerjisi
- Gastrointestinal alerji

2. Non atopik alerjik hastalıklar (genetik yapı olmaksızın da toplumun bir kısmında görülen tablolar)

- Ürtiker - Angioödem
- Anafilaksi
- Gıdaya intolerans
- İlaç alerjileri

2.2.1 İMMÜN YANITIN DÜZENLENMESİ

Helper T lenfositleri (Th) oğalırken 3 ayrı grup fonksiyonu saptanmıştır. Tho'lar dengelerin sağlanması, Th1'ler hücresel sitotoksisite, Th'ler IgE sentezinin yönetiminden sorumludur. Sitotoksik (Tc) ve supresör (Ts) T lenfosit grupları da aktive olurlar. Th'la B lenfositinin gelişip, IgE sentezinin oluşmasına yardımcıyken Ts'lar B lenfosit diferansiyasyonunu ve IgE sentezini inhibe eder. Th2'ler yine IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-13 ile IgE sentezini arttırıp, Th1'ler INF- γ ve IL-2 ile inhibitör etki yapar(Godard P,vd., 1996,Bellanti JA, vd., 1993).IL-4 ve IL-13 B lenfositinden IgE oluflumunu aktive ederler.(Godard P,vd., 1996).Son çalışmalarda epitel hücresi ve eozinofillerde de bulunduğu gösterilmiştir. Bu sellüler membran reseptörleri dışında pek çok IgE bağlayan proteinde bulunmuştur.

2.2.2 TANI

Alerji ne zaman düşünölmelidir. Atopik alerjik hastalıklar için yani astım, saman nezlesi, Atopik dermatit, süt alerjisi gibi tablolar için en önemli bulgu atopi varlığıdır. Ayrıca hastada tipik klinik bulgular varsa tanı koymak mümkündür. Astım için tipik olan sürekli veya mevsimsel wheezing, epizodik öksürük, nefes darlığı gibi bulgularla gelen hastada tanı koymak ve astımı düşünmek oldukça kolaydır.

Alerji tanısını koymada öykü ve klinik bulgular yanında laboratuvar testleri de mevcuttur. Bunlar tarama ve özel testlerdir. Alerji tarama testi olarak uygulanan bir test total IgE'dir. IgE alerjenlere karşı oluşan bir antikordur. Normal insanların serumunda çok düşük olan bu antikor genellikle alerjik şahıslarda yükselir. Ancak %20 vakada yalancı pozitiflik mevcuttur.

Normal insanlarda da parazit varlığıyla IgE yüksek olabilmektedir. Bir diğer tarama testi kan ve nazal smearda eozinofil sayımıdır. Bunların yüksek oluşu alerjiyi düşündürmektedir. Ancak ayırıcı tanısının da iyi yapılması gerekmektedir. Phadiatope bir alerjen grubuna karşı oluşan IgE antikorlarını ölçer. İyi bir tarama testidir. Alerji tanısı için yapılan diğer özel testler ise deri testleridir(Sly RM. 1996,Warner JO, vd.,1996,Akçakaya,N., Mart 2001).

Deri testleri

Bu test en çabuk, en ucuz ve en doğru sonucu veren testlerden biridir. Çocukta sadece çizme (stratch) test uygulanır. ID test daha hassas olmasına rağmen çocukta riski nedeniyle uygulanmamaktadır.

Rast

Radioallergosorbent test alerjiyi çok iyi gösteren testlerdendir. Gıda alerjisi için besinlerle yapılan provakasyon ve eliminasyon testleri önemlidir (Sly RM. 1996, Warner JO, vd., 1996, Akçakaya, N., Mart 2001).

2.2.3 HASTALIK TERMİNOLOJİSİ

2.2.3 .1 Astım

Solunum yollarının kronik enflamatuvar bir hastalığı olan astımda birçok hücre, özellikle mast hücreleri, eozinofiller ve T lenfositleri rol oynar. Astıma yatkın bireylerde, bu enflamasyon özellikle gece ve/veya sabaha karşı beliren tekrarlayan vizing, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük ataklarına yol açar. Bu semptomlar genellikle yaygın ve değişken havayolu obstrüksiyonu ile bağlantılı olup en azından kısmen, kendiliğinden veya tedavi ile geri dönüşümlüdür. Aynı zamanda bu enflamasyon çeşitli uyarılara karşı solunum yollarının cevap verirliliğinde bir artışa (hiperreaktivite) neden olur.

2.2.3.2 Alerjik Astım

İmmünolojik mekanizmalarla olan astımı tanımlamak için kullanılan temel terimdir. Astımda IgE aracılıklı mekanizmalar gösterildiğinde IgE aracılıklı astım deyiminin kullanılması önerilir. IgE antikorları hem ani hem de geç astım reaksiyonunu başlatabilir. Bununla beraber, diğer alerjik hastalıklarda olduğu gibi, T hücre bağlantılı tepkimelerin geç ve gecikmiş reaksiyonlarda önemli rolü olduğu görülmektedir. Semptomların süresine göre astım intermitant (aralıklı) veya persistan (sürekli) olarak isimlendirilebilir.

2.2.3.3 Atopic Dermatit

Atopik dermatit kronik oldukça kaşıntılı, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Genel olarak “atopik egzama/dermatit” diye bilinen klinik durum tek bir hastalık olmayıp, ortak özellikleri olan birkaç hastalığın bileşimidir. Bunu belirten daha uygun bir deyim egzamadır. Sıklıkla astım ya da alerjik rinit gibi diğer atopik hastalıklarla birlikte dir (Mark B, vd., 1998, Donald YML. 2002). Atopik dermatit süt çocukluğu ve çocukluk döneminde görülen en sık deri hastalığıdır. Olguların yaklaşık %50’si 1 yaşında, %85’i ise 5 yaşından önce teşhis konur (Spergel JM, vd., 2003, Ellis C, vd., 2003). Düşük molekül ağırlıklı kimyasallarla yakın temas temel olarak Th1 lenfosit aracılıklı bir alerjik kontakt dermatite yol açabilir (Gerard JW vd., 1993, Johansson SGO, vd., 2001, Johansson SGO, vd. 2004). Atopik dermatitte kronik inflamasyondan sorumlu mekanizma tam olarak açıklanamamıştır. Muhtemelen birbirinden bağımsız faktörler etkili olabilir. Besinler ve aeroallerjenler gibi allerjenlere ve mikroorganizmalara tekrarlayan maruziyet önemli faktörler arasında sayılabilir. Spesifik allerjenlerden kaçınma AD’de klinik iyileşme ile sonuçlanabilir (Yıldırım, S., 2007).

2.2.3.4 Alerjik Rinit

Alerjik rinit (AR); nazal mukozanın konjesyon, seröz burun akıntısı ve kaşınması ile seyreden inflamasyondur. Genelde konjunktivada da irritasyon, boğazda kaşıntı, hapşırık ve burun akıntısı ile beraberdir (Henry M, vd., 2008) Mevsimsel olana saman nezlesi veya pollinozis adı verilirken, tüm yıl boyunca devam edene perenniyal rinit adı verilmektedir. AR’nin %80’i 20 yaş altında gelişmektedir (Dykewicz MS, vd., 1998). Atopik konağın inhalasyon yoluyla alınan allerjenle (mayt, polen, mantar sporları, hayvan antijenleri) ile karşılaşması sonucu nazal mukozada bulunan antijen sunan hücreler tarafından alınıp hazırlanan antijenler, T hücresine sunulur ve genetik olarak yatkınlığı bulunan kişilerde lokal IgE sentezi başlar. Allerjenle tekrar karşılaşma sonrasında olan reaksiyonlar; erken ve geç cevap şeklinde ikiye ayrılmaktadır: Mast

hücre yüzeyi ile Ig E molekülünün köprüleşmesi ile erken cevap başlar; mast hücre degranülasyonu ve inflamatuvar mediatörlerin salınımı (histamin, prostaglandin, sisteinil lökotrienler) gerçekleşir (Çatal F. 1, vd., 2008).Geç cevap ise allerjenle karşılaşmadan 4-8 saat sonra gerçekleşir ve bazofillerin, eozinofillerin,nötrofillerin, mast hücrelerinin ve mononükleer hücrelerin selüler infiltrasyonu ile gerçekleşir. Eozinofiller proinflamatuvar mediatörlerin (sisteinil lökotrienler, katyonik proteinler, eozinofil peroksidaz, major basic protein, IL-1, IL-5, IL-13 ve granülosit-makrofaj stimule edici faktör (GM-CSF) salınımını gerçekleştirirler(Gold MS, vd.2005,Busse W,vd., 2005).

BÖLÜM 3

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma yöntemi kısmında meta analizinin tanımı yapılarak tarihsel gelişimi anlatılmış, meta analiz türleri, uygulama basamakları, meta analizinde istatistiksel model seçimi ile etki genişliği konuları açıklanmıştır. Veri toplama yöntemi kısmında; dâhil edilme ve hariç tutma ölçütleri belirtilmiştir. Daha sonraki kısımlarda ise kodlama yöntemi, bağımlı değişkenler, çalışma karakteristikleri anlatılmış, verilerin analizi ile ilgili bilgiler verilmiştir.

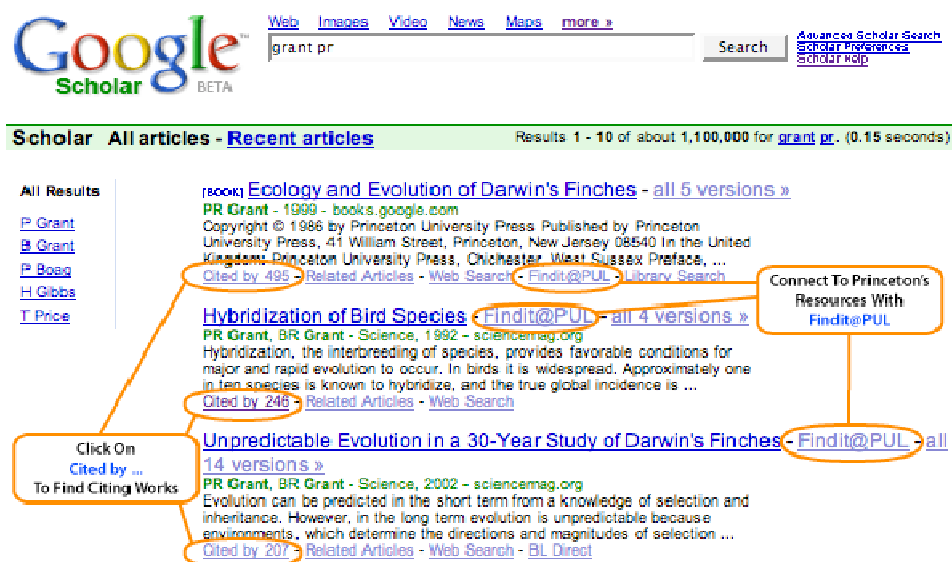
3.1 ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Bu araştırmada meta-analiz yöntemi kullanılmıştır. Bilimsel olarak araştırılmak istenilen herhangi bir konuda yapılan tek bir çalışmanın önemli çözüm getirmeyeceği, hatta iyi düzenlenmiş küçük bir çalışmanın bile çok önemli olmayan bir probleme bile cevap veremeyeceği araştırmacılar tarafından bilinmektedir (Yıldız, 2002). Bu çalışmanın bilimsel olarak amacı, farklı yer ve zamanlarda elde edilen verileri bir araya getirmektir. Bu çalışmada, allerjik hastalarda probiyotik bakterilerle yapılan uygulamaların incelenmesi amacıyla 2000-2011 tarihleri arasında yapılmış olan çalışmalardan (makale, araştırma raporları ve tezlerdeki) (Çizelge 4.2- 4.3-4.4-4.5) elde edilen sonuçlar kullanılmıştır. Bu tezde, aynı amaçla yapılmış birbirinden bağımsız çalışmalardan elde edilen sonuçların uygun paket programda meta analizi tekniği kullanılarak birleştirilmesi ve tutarlı çıkarsamalar yapılması amaçlanmıştır. Meta analiz yönteminde verilerin birleştirilmesi için pek çok değişik yöntem vardır. Bu araştırmaya dâhil edilen çalışmalarda kullanılan ölçeklerin ve örneklem büyüklüklerinin farklılığı sebebiyle düzeltilmiş standartlaştırılmış etki büyüklüğü değeri dikkate alınmıştır (Özcan, 2008).

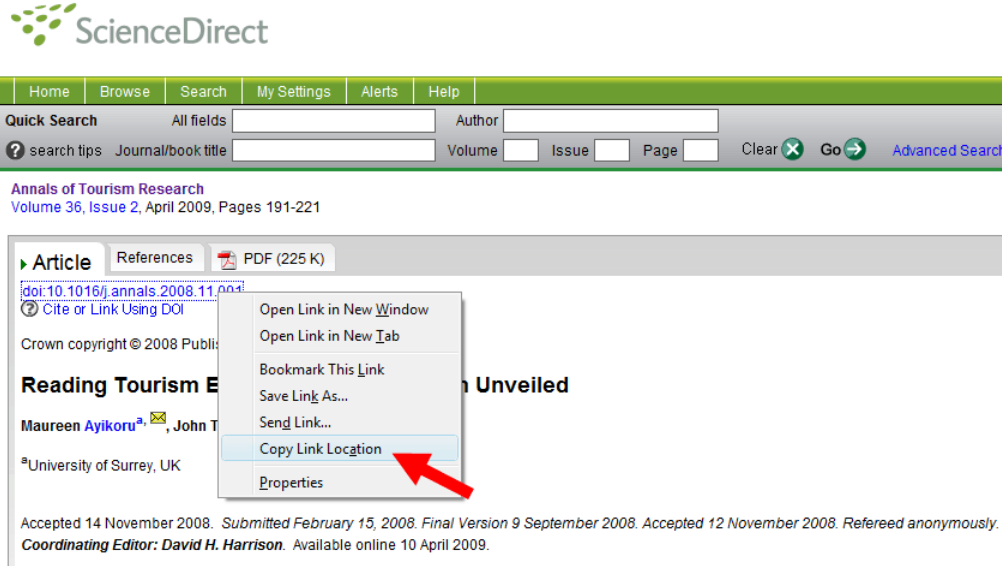
Çalışma için veriler Fatih Üniversitesi, PubMed, Google Scholar, Science Direct, gibi arama motorları ve veri tabanları ile ulusal ve uluslar arası üniversitelerin çevrimiçi kütüphanelerinden ve veri tabanlarından yararlanılmıştır. Allergy, atopic dermatit, Probiotic bacteria sözcükleri kullanılarak yapılan literatür taraması sonucunda ilgili toplam 150 çalışmaya ulaşılmıştır. Fakat 125 araştırma meta analiz tekniğine uymadığı (kontrol grubu olmayan, iyileşen grup sayılarının verilmemesi, kontrol gruplarında iyileşen sayılarının verilmemesi...) nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Meta-analize toplam 25 çalışma dahil edilmiştir. Analize alınabilecek çalışmalar için önce bazı kriterler saptanmıştır. Bu çalışmada meta analiz tekniğinin uygulanması ve grafiksel gösterimlerin sağlanması için Comprehensive Meta Analysis programları kullanılmıştır. Hesaplanmış olan etki büyüklükleri yorumlanırken Cohen' in geliştirdiği Aritmetik ortalamalara dayanan etki büyüklüğü sınıflaması ile Thalheimer geliştirmiş olduğu etki büyüklükleri sınıflandırmaları kullanılmıştır. Grup farklılığında meta analize dâhil edilen her çalışmadaki bağımlı değişkenleri aritmetiksel ortalamalarının aynı ölçekten elde edilmediği zamanlarda bu yöntem kullanılır (Camnalbur, 2008). Bu yöntemde, araştırmaya konu alan çalışmalarda $d = (X_e - X_c) / SD$ formülüyle "Cohen's d" yani etki büyüklüğünü hesaplamaya çalışılmaktadır. Bu formülde X_e ve X_c sırasıyla deney ve kontrol gruplarının ortalamalarını, SD ise toplanmış standart sapmayı ifade etmektedir (Şahin, 2005).



Resim 3.1 Pub Med www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed



Resim 3.2 Google Scholar <http://scholar.google.com/>



Resim 3.3 ScienceDirect <http://www.sciencedirect.com/>

3.2 META ANALİZ

Meta Analiz, sözcük anlamı itibarıyla “ileri, öte” anlamına gelmektedir. Meta-analiz birçok araştırmacılar tarafından kısaca “analizlerin analizi” olarak tanımlanmıştır. Meta-analizin birçok tanımı yapılmıştır. Bu tanımlar içerisinde en kolay, anlaşılır ve kısa olan bu tanımı çok yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Kurt, 2009). Meta analizi yeniden inceleme sürecinin bir bölümüdür. Birleştirilmiş yeniden inceleme çalışması, niceliksel veri sentezi, araştırmaların sentezi, çalışmaların birleştirilmesi ve sonuçların birleştirilmesi gibi isimlerde alabilir (Yach, 1990). Meta analizi, ilişkili fakat bağımsız çalışma sonuçlarının niceliksel gözden geçirilmesi ve sentezi olarak tanımlanmıştır (Çarkungöz,2009). Meta-analizi, belirli bir konuda yapılmış birbirinden bağımsız birden çok çalışmanın sonuçlarını birleştirme ve elde edilen araştırma bulgularının istatistiksel analizini yapma yöntemidir (Akgöz, Ercan, Kan, 2004). 1900-2000 yılları arasında, birçok bilim dalında yayınlanan dergi sayısının 2300’den 25.000’e kadar çıkması , yapılan çalışma ve yayınlanan makalelerin sayısını

da artırmıştır (Olkin,1996; Walter vd.,1999;Olkin;1999).araştırmaların sayısının gün geçtikçe artmasıyla birlikte, bu araştırmaların amaçlarının da hedef kitlelere ulaşmasında güçlük yaşanmıştır. Tüm bu kaynakların incelenmesi, bulgularının gözden geçirilmesi, sonuçlarının ve önerilerinin dikkate alınabilmesi bir araştırmacının, günlerini hatta aylarını ayırmasını gerektirmektedir. Bu bilgi çokluğunun arasında istenilen bilgiye ulaşmasını da oldukça zorlaştırmaktadır. Günümüzde hızlı bir şekilde artan farklı veya aynı bulgulara sahip araştırmalar meta-analize gereksinimi iyice arttırmıştır. Ayrıca belirli bir konuda yapılmış birbirinden bağımsız çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlara ulaşılabilir. Tutarsız ve birbiriyle çelişen sonuçların ortadan kaldırılması için Meta analiz bu araştırma sonuçlarını niteliksel ve niceliksel olarak birleştirmeyi amaçlar. O konuda genel bir sonuca ulaşmaya yardımcı olan istatistiksel bir yöntemdir. Meta analizi ilk olarak bilimsel bir hipotezle başlar. Çalışmalar toplanıp, özet tablolar çıkarıldıktan sonra çalışma sonuçlarının birleştirilmesi aşamasına geçilir. İlgilenilen etki ölçütü ve model varsayımı belirlendikten sonra sonuçlara istatistiksel meta analizi yöntemleri uygulanır. Birçok araştırma sonucunun ortak bir ölçü birimine çevrilerek karşılaştırılmasını ve istatistiksel işlemlerle etki büyüklüklerinin hesaplanmasını sağlar. Özet tespitler elde edilir(Demirel, 2005;Kurt, 2009; Rudy, 2001).Meta- analizin en önemli yönü, tek başına yargıya güvenmek yerine nicel yöntemleri kullanmasıdır. Bu özellik, meta-analizi klasik literatürü gözden geçirmeden ayırır (Sağlam,2007). Belirli bir konu üzerinde yapılmış olan tek bir çalışmanın analizi, özellikle biyolojik alanda yapılmakta olan çalışmalar için konu ile ilgili olan sorunu çözmeye yetmeyeceği düşünülmüştür. Bu nedenle meta analiz araştırmacıları güvenilir bir şekilde konu ile ilgili genel bir yargıya ulaştıracağından, biyolojik bilim dallarında tekrar analiz etme yöntemi olarak görülmüştür(Kurt, 2009).Literatür taramaları nitel çalışmalar iken, deneysel çalışmalar, yarı deneysel çalışmalar birçok tipte araştırma sonuçlarını birleştirmek için bir takım nicel teknikler sunarlar. (Şahin, 2005).Meta-analizinde araştırma kaynakları sadece yayınlanmış yayınları değil, aynı zamanda yayınlanmamış yayınları ve tamamlanmamış araştırma sonuçlarını da içermelidir (Normand,1999).

3.2.1 Meta Analizin Tarihsel Gelişimi

İlk olarak, Legendre(1805) ve Gauss(1809) tarafından kuyruklu yıldızların yörüngelerini ve meridyen yaylarını belirlemek amacı ile benzersiz bir meta analizi çalışması girişiminde bulunulmuştur (Hunter vd., 1982). Meta analizinin ilk örneklerinden biri sayılabilecek Karl Pearson tarafından 1904 yılında, tifo ateşi için aşılamanın etkisiyle ilgili bir çalışmadır(Hedges,1992).Meta-analiz uygulamaları 1930’lu yıllardan itibaren üzerinde çalışılmaya başlanan bir konu olmuştur (Şahin,1999). O yıllarda ziraat ve tıp alanlarındaki çalışmaların birleştirilmesinde istatistiksel yöntemler kullanılmıştır. Fisher (1932), farklı denemelerden bulunan olasılık sonuçlarını birleştirme yöntemi geliştirmiştir(Hasselblad, 1994). Fisher (1932) her bir çalışmaya ait hesaplanan p olasılık değerlerini birleştirmek için yapılacak bir birleşme yöntemi öne sürmüştür. Karl Pearson (1933) ileri sürülmüş olan bu yöntemi kısaltarak “Fisher ya da Pearson Yöntemi” olarak adlandırılmıştır (Hedges ve Olkin, 1995). 1937’den 1950’ye kadar William tarafından oluşturulan makalelerde, sonuçların birleştirilmesi için değişik yöntemler tartışılmıştır(Elwood, 2003). Cochran (1954), farklı yer, zaman ve birimlerde uygulanmış araştırmaları uygun biçimde bir araya getirerek parametre değerlerini kestirmek için ortak bir karşılaştırma yöntemi geliştirmiştir. Yöntemlere daha sonraları etki büyüklüğünün belirlenmesi ve tahmin edilme yöntemi ilave edilmiştir. Meta-analizi terim olarak ilk kez Gene Glass tarafından 1976’da “genel sonuçlar elde etmek amacıyla istatistiksel analizlerin sonuçlarının analizi” olarak ifade edilmiştir (Sağlam;2007). 1980 yılında da R.Peto tarafından ilk kez epidemiyolojik ve klinik tıp alanında meta analiz kullanılmıştır. J.E.Hunter, F.L.Schmidt ve G.B. Jakson tarafından da 1982 yılında meta analizin tanıtımını ve kullanılan istatistiksel yöntemleri içeren kitaplar yayınlanmıştır (Yıldız, 2002). Hedges ve Olkin (1985) ile Petitti (1994), meta-analizinin istatistiksel yöntemlerini, Greenland (1987) deneysel olmayan çalışmaların meta-analizi için istatistiksel yöntemleri detaylı olarak tanımlamışlardır (Çağatay, 1994).Cook ve Cooper, 1992 de, daha önce yapılmış çalışmaların bir başka araştırmacı için ham veri

olarak kullanılabileceğini öne sürdü. Bu çalışmaları birleştirmek için dört aşamadan oluşan bir süreç tanımladı (Rudy, 2001) :

- Örnekleme Çalışması
- İndeksleme ve kodlama
- Birleştirme
- Sonuçları rapor şekline getirme

Aynı konu üzerinde farklı yer ve zamanlarda farklı araştırmacılar tarafından yapılmış olan çalışmaları bir araya toplayıp tekrar analiz yapmak için kullanılan meta analiz küçük örneklem için elde yapılması kolay olan bir analizdir. Örneklem çapı arttıkça bu analizi elde yapmak hem zor hem de zaman açısından araştırmacılar için güç bir analiz olmaktadır. Bu sebeple meta analizi yapan istatistik paket programlarını kullanmak hem araştırmacıya zaman kazandırmakta hem de işlemlerin doğru ve güvenilir olması açısından bu konuda çalışacak olan araştırmacılara büyük yarar sağlamaktadır. Meta analizi yapan çeşitli istatistik paket programları vardır. Bu programlar MetaWin, Meta99, Stata, Comprehensive Meta analysis, SAS programlarıdır(Yıldız,2002).

3.2.2 Meta Analizde Birden Çok Çalışmanın Bulgularını Birleştirmenin Avantajları

Abramson (1994), belirli bir konuda yapılmış, birbirinden bağımsız, birden çok çalışmanın bulgularını birleştirmenin avantajlarını şöyle belirtmiştir:

- Eğer bireysel çalışmalar benzer bulgulara sahip ise, elde edilmiş sonuçların geçerliliği kuvvetlenecektir.

- Bireysel çalışmalar istatistiksel anlamlılık ile sonuçlanmak için çok küçük örnekleme sahip olabilir, fakat meta-analizi çalışmaların bulgularını birleştirerek bunun üstesinden gelebilir.
- Bireysel bir çalışmanın gözlenen sonucunun bir şans bulgusu olduğunu açıklayabilir.
- Eğer bireysel çalışmalar farklı bulgulara sahip ise, bu farklılıklar için sebepleri araştırmak yeni hipotezlerin formüle edilmesine veya yeni bilgilere götürebilir.
- Eğer bireysel çalışmalar benzer bulgulara sahip ise, onları birleştirmek çalışılan diğer ise, onları birleştirmek çalışılan diğer ilişkilerin gücünü veya bir müdahalenin etkisini daha iyi tahmin etmeyi sağlayabilir.
- Farklı çalışmalarda uygulanmış çeşitli müdahalelerin etkilerini kıyaslamak mümkün olabilir.
- Farklı çalışmalarda uygulanmış bir müdahalenin çeşitli etkilerini kıyaslamak mümkün olabilir(Akgöz vd.,2004)
- Çalışmalar arasında ortaya çıkan heterojenliğin doğru kaynaklarını bulmak,
- Birincil çalışmalarda düşünülmeyen ancak etkisi olduğu varsayılan değişimleri incelemek, 10.İleride yapılacak olan araştırmalara ve alınacak kararlara yardımcı olabilmek,
- Elde edilen bulgulara göre ileride incelenmesi gereken yeni araştırma konuları ortaya çıkarmaktır(Normand, 1999).

3.2.3 Meta Analiz Prosedürleri

Farklı yerlerde aynı konuda yapılmış araştırma sonuçlarını birleştirerek parametre tahmini yapmak için araştırmaların sunuluş biçimlerine bağlı olarak farklı birleştirme yöntemleri geliştirilmiştir. Parametre tahminlerinde kullanılan prosedürler,

- Olasılıkların birleştirilmesi
- Deneysel çalışmaların etki büyüklüklerinin (d) birleştirilmesi

- Korelasyon çalışmalarının etki büyüklüklerinin (r) birleştirilmesi şeklinde açıklanmaktadır. Bu yöntemler kısaca aşağıda açıklanmıştır (Şahin,1999).

3.2.4 Meta Analizde İstatistiksel Model Seçimi

Meta analiz çalışmasında, araştırmaya konu olacak çalışmaların belirlenmesi ve bunların niteliksel analizi yapıldıktan sonra sonuçların istatistiksel olarak birleştirilme aşamasına geçilir. Seçilecek olan istatistiksel model araştırmanın sonuçlarının birleştirilmesinde etkili olacaktır. Araştırma sonuçlarına göre modelin seçilmesi gerekmektedir (Yıldız, 2002).Meta analizinde, sabit etkili model (Fixed effects model) ve rastgele etkili model(Random effects model) olmak üzere iki istatistik modelden anlatılacaktır.

3.2.4.1 Sabit Etki Modeli

Toplanan çalışmaların hepsinin tamamen aynı etkiyi tahmin etmesi varsayımına dayanmaktadır. Bu varsayımın doğruluğu altında, kişisel olarak yapılmış çalışmaların sonuçlarının varyansının (standard sapmanın karesi) tersi ile en küçük varyanslı ağırlıklı ortalamanın bulunması gerekir. Sabit etkiler modeli, çalışma sonuçları arasındaki varyansın birbirleriyle ilişkili verilerden kaynaklandığını düşünülür (Küçükönder, 1999).Ayrıca farklı çalışmalarda ölçümler doğru olsa bile her bir çalışmanın tamamen aynı sonuç verdiği inandırmak zordur. Bu varsayımın ters edilmesi homojenlik testi kullanılarak yapılır. (Camnalbur, 2008).

3.2.4.2 Rastgele Etki Modeli

Elde edilen çalışmaların homojen olmadığı durumlarda ve sabit ekili modelin uygun olmadığı durumlarda rastgele etkili modeli uygun olan seçimdir (Camnalbur, 2008). Bu modelde varyansın, çalışmalar arası bileşenini de birleştirerek daha geniş bir güven aralığı oluşur (Şahin, 1999). Rastgele etki modeli sabit etki modeline göre daha çok tercih edilmektedir. Çünkü bu modelle oluşturulmuş meta-analizlerinde hem çalışmalar arası değişim hem de çalışmaların kendi içindeki değişimleri analize dahil edilmektedir (Yıldız, 2002).

3.2.5 Verilerin Çözümlemesi, Etki ve Etki Genişliğinin Hesaplanması

Araştırmaya konu olan çalışmaların birbirinde farklı olması, kullanılan ölçeklerin, ölçüm sonuçlarının çalışmadan çalışmaya farklılıklar oluşturduğu sonucunu ortaya çıkarmıştır (Camnalbur, 2008). Bu yüzden etki büyüklüğünün hesaplanması standart değerler elde edilerek çalışmanın doğru bulgular elde etmesi ve doğru yorumlanması açısından çok önemlidir. Meta analiz çalışmasında, analizin türüne ve karakterine olarak farklı etki büyüklüğü indeksleri kullanılabilir. Bu çalışmada etki büyüklüğü hesaplamasında “Hedge’s d” kullanılmıştır. Etki büyüklüğü “d”, işlemler arası farkın iki grubun birleştirilmiş standart sapması ile bölünmesidir (Tarım, 2003). Etki büyüklüğü sayesinde incelenen bir araştırmanın “Ne kadar etkilidir?” sorusuna yanıt alınmaktadır. (Yıldız,2002);

İki grup arasındaki karşılaştırmalar

- Sürekli iki değişken arasındaki korelasyonun ölçümü
- Çoklu gruplar ile ilgilenildiğinde aradaki farkı göstermek için kullanılmaktadır.
- “Cohen d” istatistiği standardize edilmiş ortalamalar arası farkları tanımlayan etki büyüklüğüdür. Ortalamaların birbirinden kaç standart sapma uzaklaştığını

gösterir. Hangi farkın gerçekte daha büyük olduğunu yanıtlar (Büyüköztürk, 2009).

Cohen ve diğerlerine göre aritmetik ortalamalara dayanan etki büyüklüğü değerleri için etki büyüklüğü sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

- 0,20 ve 0,50 arasında ise küçük düzeyde etkisi vardır.
- 0,50 ve 0,80 arasında ise orta düzeyde etkisi vardır.
- 0,80'den büyük ise geniş düzeyde etkisi vardır(Kool vd., 2007).

Shachar (2002)' ye göre;

- $0 \leq$ Etki büyüklüğü değeri $\leq 0,32$ ise küçük düzeyde etkisi vardır.
- $0,33 \leq$ Etki büyüklüğü değeri $\leq 0,55$ ise orta düzeyde etkisi vardır.
- $0,56 \leq$ Etki büyüklüğü değeri ise büyük düzeyde etkisi vardır.

Thalheimer(2006)'e göre daha ayrıntılı sınıflandırma da ise ;

- $-0,15 \leq$ Etki büyüklüğü değeri $< 0,15$ önemsiz(negligible),
- $0,15 \leq$ Etki büyüklüğü değeri $< 0,40$ küçük (small) ,
- $0,40 \leq$ Etki büyüklüğü değeri $< 0,75$ orta (medium) ,
- $0,75 \leq$ Etki büyüklüğü değeri $< 1,10$ geniş (large),
- $1,10 \leq$ Etki büyüklüğü değeri $< 1,45$ çok geniş (very large),
- $1,45 \leq$ Etki büyüklüğü değeri muazzam (huge) düzeyde etkisi vardır. (Cammalbur, 2008).

3.2.6. 7 Etki Büyüklüğü Hesabı

Olgu-kontrol ve kesitsel çalışma tasarımlarında Odds Oranı aşağıdaki eşitlikte ifade edilen dört farklı olasılığa dayalı olarak hesaplanan bir orandır(Motulsky H. ,1995)

Etkene maruz grupta hastalık odds değeri;

$$\text{Odds}_{E+} = \frac{A/(A+B)}{B/(A+B)} = \frac{A}{B}$$

Etkene maruz kalmayan grupta hastalık odds değeri;

$$\text{Odds}_{E-} = \frac{C/(C+D)}{D/(C+D)} = \frac{C}{D}$$

OR değeri;

$$\text{OR} = \frac{\text{Odds}_{E+}}{\text{Odds}_{E-}} = \frac{A/B}{C/D}$$

Güven aralığı

Relatif risk gibi OR'nin güven aralığı da simetrik değildir. Odds oranı negatif değer alamaz fakat herhangi bir pozitif değeri alabilir. Değeri düşük olduğunda asimetri dikkat çekicidir. Relatif risk gibi OR'nun güven aralığını hesaplamaya yönelik çeşitli yaklaşımlar bulunmakla birlikte oldukça yaygın kullanılan ve geçerli kabul edilen Woolf'un güven aralığı yaklaşımı aşağıdaki gibidir(Motulsky H. ,1995)

$$\ln(\text{OR}) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}$$

Bu yaklaşım Odds oranının doğal logaritmasının simetrik %95 güven aralığını hesaplar, her iki değer de antilogaritması alınarak OR'nun %95 güven aralığı hesaplanır.

Hedges ve Olkin tarafından geliştirilen Ağırlıklı İntegrasyon Yönteminin uygulanmasında kullanılan (g_i) etki büyüklüğünün varyansı,

$$\sigma_i^2(d_i) = \frac{N_{Di} + N_{Ki}}{N_{Di} N_{Ki}} + \frac{d_i^2}{2(N_{Di} + N_{Ki})}$$

şeklinde hesaplanmaktadır. Burada N_{Di} ve N_{Ki} her bir çalışmadaki deney ve kontrol gruplarının birim sayılarını ve d_i g_i etki büyüklüğünün sapmasız tahmincisini göstermektedir. d_i etki büyüklüğünün ortalaması,

$$Ort(d) = \frac{\sum_{i=1}^K (d_i / \sigma_i^2(d_i))}{\sum_{i=1}^K (1 / \sigma_i^2(d_i^2))}$$

Burada $\sigma_i^2(d_i)$, g_i etki büyüklüğünün gözlenen varyansını ve K çalışma sayısını göstermektedir. K çalışmadaki g_i etki büyüklüğünün sapmasız varyansı,

$$\sigma_d = \frac{1}{\sum_{i=1}^K \sigma_i^2(d_i)}$$

şeklinde hesaplanmıştır. g_i etki büyüklüğünün sapmasız standart hatası,

$$S_d = \sqrt{\sigma_d}$$

olarak elde edilmiştir.

Ana kütle etki büyüklüğünün %95 güven aralığı tahmini,

$$ort(d) - 1.96S_d > ort(\delta) > ort(d) + 1.96S_d$$

şeklinde belirlenmiştir.

Ayrıca kullanılan bir diğer yöntem olan Hedges ve Olkin'in Rasgele Etki Modeli g_i etki büyüklüğü

$$g_i = \frac{2r_i}{\sqrt{1-r_i}} \sqrt{\frac{N_i-1}{N_i}}$$

şeklinde hesaplanmaktadır. Buradaki korelasyon r_i etki büyüklüğünü ifade etmektedir (Çarkungöz,E.,2010).

3.2.6 Meta Analizin Uygulama Aşamaları

Nitelikli bir meta-analiz çalışmasının yürütülmesi amacıyla izlenmesi gereken aşamalar için bilim adamları farklı önerilerde bulunmuştur. Judd vd. (Balci, 2001) dört temel aşamadan, DeCoster (2004; 3) beş aşamadan, Hamer ve Simpson (2002) ve Chambers (2004) ise, yedi aşamadan söz etmektedirler. Aşağıda bu önerilerden yararlanılarak oluşturulmuş aşamalar yer almaktadır.

Çalışmalardan elde edilen sonuçların birleşimi aşağıdaki gibi bir süreçten oluşmaktadır:

- Araştırma problemi incelenir problem tanımlanır,
- Kabul koşullarını sağlayan tüm çalışmaların bulunup, taranıp ve derlenmesi,
- Meta-analizine temel oluşturacak bireysel çalışmaların seçimi ve seçimde kullanılacak ölçütlerin belirlenmesi(Kodlama Yöntemi)
- Meta analizine alınacak çalışmalar için kabul veya ret (dahil etme veya hariç tutma) koşullarının belirlenmesi,
- Verinin Yeniden Toplanması
- İstatistiksel Sonuçlar Analizin Uygulanması (Çağatay, 1994;Çarkungöz,2009).

3.2.6.1 Araştırma Problemi İncelenir ve Problem Tanımlanır

Çalışmaya başlamadan önce meta-analiz çalışmasına temel oluşturacak konunun saptanması, amaçlarının oluşturulması, çalışmanın varsayımlarının ve sınırlıklarının belirlenmesi gereklidir. Problemin ifadesi, ilgili araştırma literatüründe belirtilen başlıca bağımlı ve bağımsız değişkenleri, tüm çalışma popülasyonunun tanımını, kullanılan çalışma tasarımını içermektedir. Bu adımda teorik ve istatistiksel konular da ifade edilmektedir (Shelby, 2008).İyi bir hipotez kurmak için çalışma alanı ile ilgili önceki çalışmaları iyice okumak çok önemlidir. Bir öncel hipotezle ilgili ulaşılmış sonuçların

güvenirliği daha fazla olacaktır. Bunun yanında, hipotez geliştirme, araştırmacının açıkça yürütülebilecek yapılar oluşturmasını sağlayacaktır. Analize dahil olan literatürü şekillendirmesine olanak sağlar(Şahin,2005).Hipotezi oluştururken aşağıdaki konulara dikkat edilmelidir (Çepni, 2007):

- İlgili hipoteze dair meta analizi yapılacak kadar çok çalışma literatürde var olmalıdır.
- İlgili hipotez, baş edilemeyecek kadar çok çalışmayı incelemeyi gerektirmemelidir.
- Meta analizinin bir amacı olmalı ve seçilen konu diğer bireyleri de ilgilendirmelidir.
- Meta analitik bir özet için sadece etki varlığını ve büyüklüğünü kestirmek yeterli olacaktır.
- Bir araştırma problemi belirlemek için ilk adım, hangi teorik veya psikolojik yapıların bağımsız ve bağımlı değişkenler olarak seçileceğine karar vermektir.
- Ardından gelen adım, hangi tür etki büyüklüğünün kullanılacağına karar vermektir.
- Bununla birlikte çalışma evrenini oluşturarak literatür taraması aşamasına geçilir. (Çepni, 2007).

3.2.6.2 Kabul Koşullarını Sağlayan Tüm Çalışmaların Bulunup, Taranıp ve Derlenmesi

Bir meta analiz çalışmasında konuyla ilgili yayınların toplanması sırasında, literatür tarama yöntemlerinin bir çoğunun birlikte kullanımını önerilmektedir (Akgöz, Ercan,& Kan, 2004). Araştırma yapılırken internet ortamındaki arama motorları, çevrimiçi kütüphaneler, tez ve veri tabanları, araştırmacıların kendisine ulaşarak çalışmaların sağlanması, üniversiteler ve kütüphaneler gibi değişik ortamlarda geniş

çaplı bir tarama yapılması gerekir. Meta analizinde isabetli bir etki büyüklüğü hesaplanmak isteniyorsa mümkün olduğunca yayınlanmamış çalışmalarında araştırmaya dahil edilmesi gerekir (Camnalbur,2008).

Kullanışlı bir taramanın altı uyması gerekmektedir:

- Literatür taramaları araştırma konusunu okuyucu için anlaşılır hale getirir.
- Literatür taramaları yalnızca konuyla ilgili bağımsız çalışmaları kapsar. Bu çalışmalar aşağıdaki özellikleri taşımaktadır.
- Çok çeşitli katılımcı ve örnekli popülasyonlar, farklı zaman dilimleri ve farklı deneysel koşulları temsil etmelidir.
- Birçok uygulama ve etki için çeşitli çalışmaları temsil etmelidir.
- Olası açıklayıcı değişkenler aralığını kapsar.
- Her bir çalışmadaki olası önyargıları dikkate alır(Rudy,2001).

3.2.6.3 Meta Analize Temel Oluşturacak Bireysel ve Seçimde Kullanılacak Ölçütlerin Belirlenmesi (Kodlama Yöntemi)

Meta analizinde, araştırmaya dâhil olacak çalışmaların belirlenmesi ve kodlanması ardından çalışmanın hedefine uygun olarak uygun analizin yapılması gerekmektedir. Çünkü yapılacak olan meta analizinin çeşidi, istatistiksel analizin nasıl yapılacağını ve sonuçların nasıl yorumlanacağını da etkiler (Şahin, 2005).Çalışmanın istatistiksel işlemlerinin sürdürülmesi sırasında incelenen araştırmalar arasında bir bütünlük sağlanabilmesi amacıyla araştırmaların kodlanması ve sınıflandırılması gereklidir(Sağlam,2007).Meta-analize dahil edilen çalışmalar ile ilgili olanaklı olduğunca açık ve detaylı bir kodlama sistemi geliştirilmelidir. Kodlama yöntemleri her bir araştırmadan toplanan tanımlayıcı bilgileri, sayısal verilere çevirmek için kullanılır. Bu yöntemler aynı zamanda hem genel olmalı, hem de çalışmaların benzersiz yönlerini gösterecek şekilde minimum düzeyde özel olmalıdır (Şahin, 2005).Kodlama için tek bir

yöntem yoktur. Önemli olan araştırmanın tümündeki verileri kapsayabilecek kadar genel ve çalışmaların benzersiz özelliklerini de gösterebilecek şekilde özel bir kodlama sistemi kullanılmalıdır (Camnalbur, 2008).

3.2.6. 4 Meta Analize Alınacak Çalışmalar İçin Kabul Veya Ret(Dahil Etme Veya Hariç Tutma) Koşullarının Belirlenmesi

3.2.6. 4.1 Dahil Etme

Wilson (1999) ve Wolf (1986)'e göre bir meta analiz çalışmasına dahil edilecek çalışmalar araştırma sınırları içerisinde ve analiz için gerekli istatistiksel verilere sahip olmalıdır (Özcan, 2008).Aşağıda bir meta-analizine dahil edilen çalışmaların kalitesinde farklılıklar bulunduğu zaman seçilebilecek olası yaklaşımlar sunulmuştur:

- Bulguları birleştirmeden önce kötü kaliteli çalışmaları çıkarmak,
- Duyarlılık analizinin bir formu olarak, kötü kaliteli çalışmalar çıkarıldığı zamanki birleştirilmiş bulgular ile tüm çalışmaların birleştirilmiş bulgularını kıyaslamak (en kötü kalitede olan çalışmanın çıkartılmasından sonra birleştirilmiş bulgular yeniden hesaplanır; sonra ikinci en düşük kalitedeki çalışmanın çıkartılmasından sonra birleştirilmiş bulgular yeniden hesaplanır; sonra üçüncü en kötü kalitedeki vb.),
- Farklı kalitede olan çalışmaların bulgularını kıyaslamak,
- Her bir çalışmaya, onun kalitesi tarafından belirlenen bir ağırlık vermek,
- Eğer regresyon analizi kullanılıyor ise, modelde bir bağımsız değişken olarak çalışmanın kalitesinin bir ölçümünü kullanmak ve kalitedeki farklılıkların etkisini istatistiksel olarak kontrol etmek,

- Eğer çok az veya hiçbir çalışma meta-analizine kabul edilebilir standarda ulaşamıyor ise, meta-analizi terk etmek ve daha iyi araştırmalar yapılması için araştırmacılara çağrıda bulunmak(Akgöz vd.,2004).

Araştırmaya dahil edilen çalışmaların seçiminde kullanılan ölçütler aşağıda sunulmuştur:

- Meta analize dahil edilecek çalışmaların zaman aralığı: Çalışmaların 2001-2011 yılları içerisinde yapılmış olması.
- Yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışma kaynakları: Yüksek lisans ve doktora tezleri, hakemli ve hakemsiz akademik dergiler, elektronik akademik dergiler, veritabanları, kongre ve sempozyumlarda sunulmuş bildiriler.
- Çalışmalardaki araştırma yönteminin uygun olması: Meta analiz çalışmalarında standartlaştırılmış etki büyüklüğüne ulaşabilmek için, dahil edilen çalışmaların kontrol ve deney gruplarına sahip olmaları gerekmektedir.
- Amaca uygun araştırma yönteminin kullanılması: Yeterli sayısal veri içermesi: Meta analiz çalışması için gerekli olan etki büyüklüklerinin hesaplanabilmesi için, çalışmaya dahil edilen araştırmaların deney ve kontrol grupları için betimleyici sayısal verilere ihtiyaç duyulur(Şahin, 2005; Camnalbur, 2008).

3.2.6. 4.2 Hariç Tutma

Hariç tutma çalışmanın araştırma sınırları içerisinde olmamasından ya da meta analizi için gerekli istatistiksel verilere sahip olmamasından kaynaklanmaktadır (Özcan, 2008). Bu yüzden dahil edilme kriterlerine uygun olmayan çalışmalar, meta-analiz için kullanılacak araştırmalardan hariç tutulmuştur.

3.2.6 .5 Verilerin Yeniden Toplanması

Çalışmalar, kabul ve ret kriterleri temel alınarak seçilir, toplanır, yeniden incelenir ve istenilen bilgiler özetlenir. Araştırmacı veri toplama aşamasında, tüm çalışmalardan ilgilendiği bilgilere yönelik parametre ve değişkenleri özet bir tablo şeklinde çıkarmalıdır.

3.2.6.6 İstatistiksel Sonuçlara Analizin Uygulanması

Çalışmaya alınan araştırmalarda kullanılan istatistiksel yöntemlerin öncelikle ortak ölçülere dönüştürülmesi gereklidir. Ortak ölçülerin uygulanmasının güç olduğu durumlarda ise, etki büyüklüğü yöntemi uygulanmalıdır. Bu işlemlerin yapılması için Etki Büyüklüğü İndeksi, Pearson Momentler Çarpımı Korelasyon Katsayısı veya Fisher's z dönüştürme Değeri kullanılabilir. Dönüştürme işlemi tamamlandıktan sonra, bulguların birleştirilmesi için "birleştirilmiş testler" kullanılır. Yapılan çalışmalardan genellikle Winer, Stouffer ve Fisher Birleştirilmiş Testleri kullanılmaktadır(Sağlam,2007)Veri analizi aşamasında, birincil çalışmaların çeşitliliğinin istatistiksel olarak birleştirilmesi ve tanımlanması ile ilgilenilmektedir. Burada gerekli olan, ilgilenilen konu hakkında yeterli araştırma sonuçlarını analize katabilmektir. Meta analizi çalışmalarında genellikle örneklem büyüklüğü farklarını hesaba katmak için her bir çalışmanın etki büyüklükleri hesaplanmaktadır (Hartung, 2008). Araştırmadan elde edilen bulgular doğru ve anlaşılır şekilde raporlanmalı ve yorumlanmalıdır. Meta analiz çalışmasında da sonuçlar açıklanırken, daha sonra yapılacak olan bireysel çalışmalara tavsiyelerde bulunabilmelidir. Yapılmış olan çalışmaların bundan sonraki araştırmalara ışık tutabilmesi açısından olumsuz ve olumlu yanlarına da kaydedilmelidir (Topçu, 2009). Meta-analizinden çıkacak sonuçlar, analiz edilen literatürü ve bu literatürün sınırlarını yansıtmalıdır. Bireysel çalışmalarda olduğu gibi, araştırmacılar gelecekteki araştırmaları iyileştirmek için, tavsiyelerde bulunmalıdırlar. Sonraki araştırmacılar tarafından çözülmek üzere, içinde bulunulan

durumun potansiyel sorunlarını belirtmelidir (Şahin, 2005). Meta analiz raporu, bütün bilimsel çalışmalarda olduğu gibi yapılan işlemlerin okuyan kişiler tarafından tam, doğru ve yansız anlaşılmasını sağlayacak özellikte olmalıdır (Shelby2008).

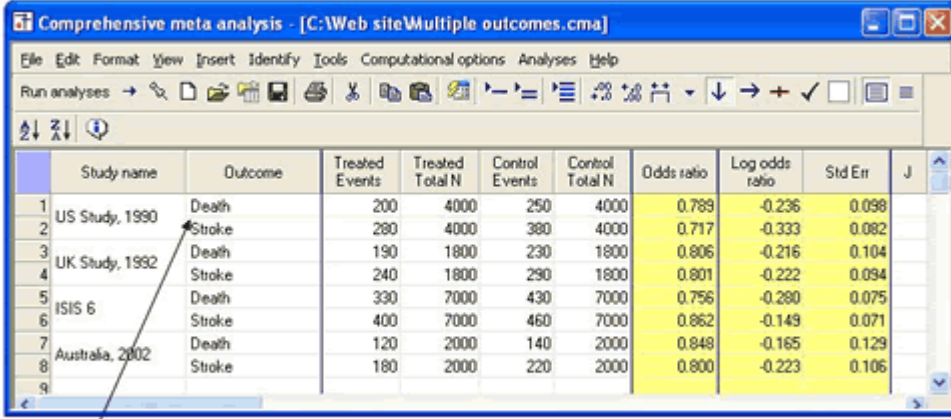
3.2.6.7 Comprehensive Meta Analysis Programı Kullanımı

Comprehensive Meta Analysis programı Biostat firması tarafından geliştirilmiş bir yazılımdır.<http://www.meta-analysis.com/> web sitesinden deneme sürümleri indirilebilir.Program ve kullanımıyla ilgili detaylı bilgi siteden alınabilir.



Resim 3.4 Comprehensive Meta-Analysis Programı

Enter data for multiple outcomes within studies



The screenshot shows the 'Comprehensive meta analysis' software window. The main data table is as follows:

	Study name	Outcome	Treated Events	Treated Total N	Control Events	Control Total N	Odds ratio	Log odds ratio	Std Err	J
1	US Study, 1990	Death	200	4000	250	4000	0.789	-0.236	0.098	
2		Stroke	280	4000	380	4000	0.717	-0.333	0.082	
3	UK Study, 1992	Death	190	1800	230	1800	0.806	-0.216	0.104	
4		Stroke	240	1800	290	1800	0.801	-0.222	0.094	
5	ISIS 6	Death	330	7000	430	7000	0.756	-0.280	0.075	
6		Stroke	400	7000	460	7000	0.862	-0.149	0.071	
7	Australia, 2002	Death	120	2000	140	2000	0.848	-0.165	0.129	
8		Stroke	180	2000	220	2000	0.800	-0.223	0.106	
9										

The impact of treatment on death and on stroke are recorded separately

Resim 3.5 Comprehensive Meta-Analysis Veri Girişi

Comprehensive Meta Analysis, meta-analiz için geliştirilmiş bir bilgisayar programıdır. Bu programla etki büyüklüğünü otomatik olarak hesaplayabiliriz. Meta analiz çalışması hızlı ve doğru şekilde yapılır. Birkaç tıklamayla grafikler oluşturulabilecek kadar basit bir programdır.

Veri Girişi

Programda hazır bulunan tablo doldurularak veri girişi yapılır. Etkisi büyüklüğünün hesabı için birçok farklı format vardır. Formatlardan biri seçilir. Her çalışma için tedavi ve kontrol grup verileri yazılır. Örneğin girilen verilerin yan sütunlarında güven aralıkları ve odds oranları otomatik olarak hesaplanır. Tüm veriler girildikten sonra odds oranları ve etki büyüklüğü toplamda otomatik hesaplanır. Tabloda tüm veriler ve yan sütunlarda hesaplanan sonuçlar görülür. İstendiğinde çalışmalardan bazıları seçilip bazıları elenerek yeniden etki büyüklüğü hesaplanabilir.

Veri Yapısı

Çalışmalar içinde bağımsız alt grup analizi yapılabilir. Çalışmalardan çoklu sonuçlar alınabilir. Çalışmalar içinde çoklu karşılaştırmalar yapılabilir. (Tedavi ve kontrol)

Hesaplama Seçenekleri

Sabit etki ve / veya rastgele etki modeli seçilebilir. Ters varyans, Mantel Haenszel veya Peto ağırlıkları seçilebilir.

Veri Alma

STATA, Revman, Excel ve SPSS de dâhil olmak üzere birçok programdan veri aktarılabilir.

Kümülatif Analizler

İlave olarak yapılan çalışmalar analize eklenebilir. Böylece her defasında etki hesabındaki değişiklikler görülebilir.

Duyarlılık Analizi

Analizden bir analiz çıkarıldığında, her defasında hesabındaki değişiklikler görülebilir.

Varyans Analizi

Moderatörlerin etkisini değerlendirmek için program ANOVA kullanır. Sabit etki, rastgele etki veya her ikisi de kullanılabilir.

Meta Regresyon

Sürekli tahminlerin etkisini değerlendirmek için meta regresyon kullanılır.Otomatik olarak grafiklerde dağılım bölgeleri oluşturulur.Dağılım bölgeleri oluşturmak için sabit, rastgele veya farklı bir etki modeli seçilebilir.

Yüksek Çözünürlüklü Grafik Bölgeleri

Her çalışma özel çizimle gösterilir. Word veya PowerPoint çıktı alınabilir. Dosyaya kaydedilebilir.

Etki büyüklüğü Hesabı

Çalışmaların etki büyüklüğünün yanında odds oranı, risk oranı, standart sapma,tehlike oranı ve bir çok değer program tarafından hesaplanabilir

SONUÇ

4.1 META ANALİZ SONUÇLARI VE YORUMLANMASI

4.1.1 GİRİŞ

Bu bölümde önce elde edilen genel bulgular daha sonra ise alt kategorilere ait bulguların sonuçları açıklanmıştır. Daha sonra sonuçlardan yola çıkarak alan hakkında genel bir yargıya ulaşıp, gelecek araştırmalar için önerilerde bulunulmuştur.

Aynı konu üzerinde farklı yer ve zamanlarda farklı araştırmacılar tarafından yapılmış olan çalışmalarını bir araya toplayıp tekrar analiz yapmak için kullanılan meta analiz küçük örneklem için elde yapılması kolay olan bir analizdir. Ancak örneklem çapı arttıkça bu analizi elde yapmak hem zor hem de zaman açısından güç bir analiz olmaktadır. Bu nedenle meta analizi yapan istatistik paket programlarını kullanmak bize zaman kazandırmakta hem de işlemlerin doğru ve güvenilir olması açısından bu konuda çalışacak olan araştırmacılara büyük yarar sağlayacaktır.

Bu çalışmada, alerjik hastalarda probiyotik bakterilerle yapılan uygulamaların incelenmesi amacıyla 2001-2011 tarihleri arasında yapılmış olan çalışmalardan (makale, araştırma raporları vb.) (Çizelge 4.2- 4.3- 4.4- 4.5) elde edilen sonuçlar kullanılmıştır. Aynı amaçla yapılmış birbirinden bağımsız çalışmalardan elde edilen sonuçların uygun paket programda meta analizi tekniği kullanılarak birleştirilmiştir. Meta analizi yapan çeşitli istatistik paket programları vardır. Bu programlardan MetaWin, Meta99, Stata, Comprehensive Meta analysis, SAS gibi çeşitli programların deneme sürümlerini internette bulunabilir. Meta analiz için geliştirilmiş olan istatistik paket programı Comprehensive Meta analysis diğer programlardan hem daha kullanışlı

hem de gerek işlemleri yapma açısından gerek ortaya çıkan analiz sonuçlarının yorumlanması açısından daha basit ve anlaşılır bir programdır. Bu nedenle Comprehensive Meta analysis paket programı tercih edildi.

Bu araştırmaya dâhil edilen çalışmalarda kullanılan ölçeklerin ve örneklem büyüklüklerinin farklılığı sebebiyle düzeltilmiş standartlaştırılmış etki büyüklüğü değeri dikkate alınmıştır. Çalışmanın odds oranları, birleştirilmiş odds oranları, %95 güven sınırları hem sabit etki modeline göre hem de rastgele etkiler modeline göre Comprehensive Meta analysis istatistik paket programına göre hesaplanmış ve ortaya çıkan çıktı sonuçları yorumlanmıştır. Ayrıca hedgen's etki büyüklükleri de hesaplanarak çizelgeler yorumlanmıştır.

Çalışma için veriler Fatih Üniversitesi, PubMed, Google Scholar, Science Direct, gibi arama motorları ve veri tabanları ile ulusal ve uluslar arası üniversitelerin çevrimiçi kütüphanelerinden ve veri tabanlarından yararlanılmıştır. Allergy,atopic dermatit, allergic rinit , probiotic bacteria sözcükleri kullanılarak yapılan literatür taraması sonucunda ilgili toplam 150 çalışmaya ulaşılmıştır.Fakat 125 araştırma meta analiz tekniğine uymadığı (kontrol grubu olmayan, iyileşen grup sayılarının verilmemesi,kontrol gruplarında iyileşen sayılarının verilmemesi,uygun test tekniklerin kullanılması vb) nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Meta-analize toplam 25 çalışma dahil edilmiştir. Analize alınabilecek çalışmalar için önce bazı kriterler saptanmıştır. Bu çalışmada meta analiz tekniğinin uygulanması ve grafiksel gösterimlerin sağlanması için Comprehensive Meta Analysis programları kullanılmıştır. Hesaplanmış olan etki büyüklükleri yorumlanırken Cohen' in geliştirdiği aritmetik ortalamalara dayanan etki büyüklüğü sınıflaması ile Thalheimer geliştirmiş olduğu etki büyüklükleri sınıflandırmaları kullanılmıştır. Meta analize dahil edilen çalışmalar Çizelge 4.2 - 4.3- 4.4 -4.5'de özetlenmiştir.

4.2. ARAŞTIRMA PROBLEMİ TANIMLANMASI VE İNCELENMESİ

Bu bölümde meta analiz çalışmasına temel oluşturacak konu saptandı. Amaçları oluşturuldu. Çalışmanın varsayımları ve sınırlıkları belirlendi.

Araştırmada yapılan çalışmalar sonucunda “probiyotik bakterilerin alerjik hastalıklar üzerine olan etkilerinin saptanması” etkisini ölçen deneysel araştırmalar bir araya getirildiğinde, etkisinin istatistiksel bakımdan anlamı var mıdır?” sorusu araştırılmaya çalışılmıştır. Problemi incelemenin amacı meta analizi sonucunda probiyotik bakterilerin alerjik hastalıklar üzerinde etkili olup olmadığı sonucunu bulmaktır. Problemimize konu olan alerjik hastalıklar atopik dermatit, egzema, alerjik rinit, astım ve ürtiker’den oluşmaktadır. Çalışmalara incelenirken probiyotik bakterilerin tüm tür ve çeşitleri ve yapılan her türlü uygulamalar (ilaç ve gıda takviyesi...) meta analiz kapsamına alınmıştır.

Yapılan ön araştırmada son iki yıl içinde konuyla ilgili çok fazla çalışmanın yapıldığı görülmüştür. Tanımlanan problemimiz için kaynaklarda meta analizi sekteye uğratacak kadar fazla çalışma da mevcut değildir.

4.2.1 Ön Kabul Koşullarını sağlayan Çalışmalar

Meta analiz araştırması için sınırları ve ön kabul koşulları belirlenmiştir.

- Araştırmanın Bölüm 2.1’deki probiyotik bakteri tanımına ve Çizelge 2.1’deki bakterilerle yapılmış olması,
- Toplam hasta sayısında 30 ‘un altı olan araştırmalar elenmiştir.
- Probiyotik bakterilerin gastrointestinal sisteme yerleşebilmesi için uygulama zamanı en az 4 hafta alınmıştır (Özden, A.,2008).
- Bir ya da birkaç probiyotik karışım uygulamaları dahil edilmiştir,
- Probiyotik bakterilerin ağız yoluyla alınması ön koşulu istenmiştir.

- Alerjik hastalıklardan atopik dermatit, egzema, ürtiker, alerjik rinit ve astım uygulamaları dikkate alınmıştır.
- Yapılan çalışmalarda kontrol gruplarının bulunması ön koşuldur.
- Verilen sonuçlar uygun standart testler içermesi istenmiştir. (SCORAD, IgE seviyesi, Th1/Th2, Cumulative incidence of eczema, FOXP3, Skin prick test...)

4.2.2 Çalışmalar İçin Dahil Etme Koşulları

- Araştırmaların istatistik verilere sahip olması,
- Meta analize dahil edilecek çalışmaların zaman aralığı: Çalışmaların 2001-2011 yılları içerisinde yapılmış olması.
- Yayınlanmış veya yayınlanmamış kaynaklar, hakemli ve hakemsiz akademik dergiler, elektronik akademik dergiler, veritabanları vb. Yayınlanmamış yayınlar dahil edilerek meta analizin hata aralığının azaltılması amaçlandı.
- Çalışmaların kontrol ve deney gruplarına sahip olmaları,
- Yeterli sayısal verilerin olması,
- Kötü kaliteli çalışmalar çıkarıldı, Kötü kaliteli çalışmada toplam hasta sayısı, toplam uygulama süresinin yeterli olmaması ve yapılan testlerin standartlara uygun olması olarak tanımlandı,
- Farklı kalitede olan çalışmaların bulgularını kıyaslandı,
- Aynı çalışmada farklı alerjik hastalık türlerine yapılan uygulamalar dahil edilmiştir.

4.2.3 Çalışmalar İçin Hariç Tutma Koşulları

Araştırma sınırları içerisinde olmayan ya da meta analizi için gerekli istatistiksel verilere sahip olmayan çalışmalar hariç tutulmuştur. Kısacası dahil edilme kriterlerine

uygun olmayan çalışmalar, meta-analiz için kullanılacak araştırmalara dahil edilmemiştir.

4.2.4 Verilerin Toplanması

Tüm çalışmalar Çizelge 4.1’de listelendi. Çizelge 4.1’deki çalışmalar, kabul ve ret kriterleri temel alınarak yeniden incelendi ve uygun olanlar seçildi. Çizelge 4.2-4.3- 4.4 ‘de meta analize uygun çalışmalar ilgilenilen bilgiler eşliğinde parametreleriyle özet bir çizelge şeklinde çıkarıldı.

1. Anon.2006
2. Aumeunier A,vd., 2010
3. Ozdemir O. ,2010
4. Allen SJ,. 2009
5. Arslanoglu S, 2007
6. Arthur C Ouwehand, 2001
7. Baldassarre ME., 2010
8. Batchelor JM, vd.2010
9. Bjarkston B. 2005
10. Black P, 2008
11. Blomer N,. 2007.
12. Borchers AT, 2009
13. Böttcher MF, 2007
14. Boyle RJ, Robins-Browne RM, 2006.
15. Boyle RJ,. 2006
16. Boyle, R.J. , 2008
17. Burr ML.2001
18. Cabana MD, 2007
19. Chan-Yeung M, 2006.
20. Chen YS, 2010
21. Chouraqui JP,. 2004

22. Ciprandi G, 2005
23. Crane J. 2002
24. Czaja CA, 2007
25. Czaja CA, 2008
26. Das UN. 2002
27. de Moer A,. 2010.
28. del Giudice MM, 2006
29. Del Giudice MM, 2010.
30. Dotterud CK, 2010
31. Dreborg S. 2002
32. F.K. Michaelsen. 2005
33. Feleszko W, 2007
34. Feleszko W,. 2006
35. Fischer S,. 2003
36. Fölster-Holst R,. 2007
37. Forsythe P, 2007
38. Forsythe P.. 2011
39. Friedman NJ, 2005
40. Fujiwara, D., 2005
41. Furrrie E. 2005.
42. Giovannini M, 2008
43. Giovannini M,. 2007
44. Giudice M. M., 2010
45. Giudice, M. M. ,2004
46. Grüber C, 2008
47. Gueniche A, 2008
48. Helin T,. 2002
49. Hol J,. 2008
50. Hong HJ, 2010
51. Hougee S, 2010

52. Huurre A., 2008
53. Iovieno A, 2008
54. Isolauri E, 2005
55. Isolauri E, 2009
56. Isolauri E. 2004.
57. Ivory K., 2007
58. Jaber R.. 2002
59. Kalliomaki M, 2001
60. Kalliomaki M, 2010
61. Kalliomaki M 2002
62. Kawase M, 2009
63. Kim H., 2002
64. Kim JH, 2009.
65. Kirjavainen PV, . 2006
66. Kopp MV, . 2009
67. Koyama T, 2010
68. Kramer MS, 2009
69. Kubota A., 2009
70. Kuitunen M, 2009
71. Kuitunen, Mikael ,2009.
72. Kukkonen AK,. 2011
73. Kukkonen K, 2007
74. Kukkonen K, 2010
75. Kukkonen K,. Immunol. 2006
76. Kukkonen K,. Microbiol Immunol. 2006
77. Laiho, K. ,2002
78. Laitinen K., 2009
79. Larsen N, 2010
80. Li CY, 2010
81. Lorente F, 2007.

82. Ly NP, 2011
83. Mah KW, 2007
84. Marschan E, 2007
85. Mastrandrea F, 2004
86. Matricardi PM, 2003.
87. Matricardi PM, 2010
88. Mellis CM, 2002
89. Miniello VL, 2010
90. Moore DC, 2006
91. Moreira A, 2007
92. Morisset M, 2010
93. Morita H, 2006
94. Moroi M, 2011
95. Mukerji SS, 2008
96. Nagata Y, 2010
97. Nieuwenhuizen NE, 2005
98. Nishimura I, 2008
99. Noverr MC, 2010
100. Odamaki T, 2007
101. Ogawa T, 2002
102. Ortiz-Andrellucchi A, 2007
103. Passalacqua G, 2006
104. Passeron T, 1998
105. Pelsser LM, 2009
106. Pelto L, 2009
107. Penders J, 2007
108. Peng GC, 2006
109. Pohjavuori E, 2005
110. Prescott SL, 2008
111. Rautava S, 2002

112. Roessler A, 2008
113. Rose MA, 2010
114. Saglani S., 2009
115. Salmi H., 2009
116. Samuli R.,2002.
117. Scalabrin DM. ,2010
118. Schmidt WP. 2004
119. Scott H. ,2009
120. Singh M,. 2010
121. Sistek D, 2006
122. Stanaland BE. 2004
123. Stockert K, 2006
124. Stockert K,. 2007
125. Szajewska H, 2007
126. Tamura M,. 2007
127. Tang ML. 2009
128. Taylor A, 2006
129. Taylor AL, 2006
130. Thomas DJ,. 2011.
131. Torii S, 2009
132. Tosca MA, 2008
133. Vael C,. 2009
134. Van de Pol. 2011
135. van der Aa LB, 2010
136. Van der Aa LB,. 2011
137. Venter C. 2009
138. Viljanen M, 2005
139. Vliagoftis H,. 2008
140. von Hertzen LC,. 2009
141. Wang MF, 2004

142. Warner JO.. 2010
143. Wickens K,. 2008
144. Xiao JZ, 2007
145. Xiao JZ, Evaluation of the effects of probiotic supplementation from the neonatal period on innate immune development in infancy. 2006
146. Xiao JZ,.Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children? 2006
147. Xiao JZ,.Probiotics in the treatment of Japanese cedar pollinosis: a double-blind placebo-controlled trial. 2006
148. Yao TC,. 2010
149. Yoo J, 2007 Aldinucci C, 2004
150. Zubadalashvili NG,2009

Çizelge 4.1 Meta Analiz Çalışması İçin Toplanan Çalışmalar

Çalışma	Toplam Hasta Sayısı	Tedavide Olumlu	Tedavi Uygulanan Toplam Hasta Sayısı	Kontrol Olumlu	Kontrol Toplam Hasta Sayısı	Yaş Aralığı	Allerjik Hastalık Türü	Uygulanan Probiyotik Türü ve Miktarı	Uygulama Süresi /hafta	Klinik Etkisi
(Rosenfeldt, V. Vd.,2003)	79	22	39	6	40	1-13 yaş	Atopik Dermatit	Lactobacillus rhamnosus 19070-2 and Lactobacillus reuteri DSM 12246/ Miktar Belirlenmemiş	6	SCORAD indeksinde düşme oldu.Sitokinlerde değişme olmadı.
(Martinez-Canavate, A.,vd.,2009)	44	14	21	9	23	4-12 yaş	Astım	Lactobacillus gasseri CECT5714 ve Lactobacillus coryniformis CECT5711 (en az 10 ⁶ cfu/g her türden)	12	IgE seviyesinde belirgin düşme. IgA seviyesinde belirgin artış.
(West, C. E.,vd.,2009)	180	14	90	33	90	4-13 aylık	Egzema	Lactobacillus F19/ Tek doz uygulamada 10 ⁸ cfu/g	6	IgE seviyesinde değişme yok.Th1/Th2 oranında yükselme oldu.
(Soh, S. E.,vd.,2009)	132	15	64	31	68	1 yaş	Atopik Dermatit ve Egzema	Bifidobacterium longum (BL999) 1- x10 ⁷ cfu/g ve Lactobacillus rhamnosus (LPR) 2 x10 ⁷ cfu/g	48	SCORAD indeksinde değişme yok. IgE seviyesinde değişme yok.
(Taylor, L.,vd.,2006)	118	12	58	14	60	6 aylık	Atopik Dermatit	3-109 Lactobacillus acidophilus LAVR1-A1; Probiotics,Miktar Belirlenmemiş	24	Th1/Th2 oranında değişme olmadı..
(Kim, J.Y.,vd., 2010	112	36	57	20	55	4-6 aylık	Atopik Dermatit ve Egzema	Bifidobacterium Bifidum BGN4, B. lactis AD011, ve Lactobacillus acidophilus AD031 karışımı.,Miktar Belirlenmemiş	48	Cumulative incidence of egzema Cl'sında belirgin düşme var. Toplam IgE seviyesinde değişim yok.
(Weston, S.vd.,2005.	41	23	24	11	17	4-18 aylık	Atopik Dermatit	Lactobacillus fermentum VRI-033 PCC; Probiotics, 10x x10 ⁹ cfu/g	8	SCORAD indeksinde düşme oldu.

Çizelge 4.2 Probiyotik Bakterilerin Allerjik Hastalıklara(Atopik Dermatit,Egzema vd.) Plasebo - Kontrol Gruplu 2001-2011 Yılları Arası Rastgele Seçilmiş Klinik Uygulamaların Sonuçları

Çalışma	Toplam Hasta Sayısı	Tedavide Olumlu	Tedavi Uygulanan Toplam Hasta Sayısı	Kontrol Olumlu	Kontrol Toplam Hasta Sayısı	Yaş Aralığı	Allerjik Hastalık Türü	Uygulanan Probiyotik Türü ve Miktarı	Uygulama Süresi /hafta	Klinik Etkisi
(Brouwer, M. L., vd., 2006.	50	18	33	2	17	5 aylık veya daha küçük	Atopik Dermatit	Lactobacillus rhamnosus veya Lactobacillus GG, 3×10^8 cfu/g toz	12	SCORAD indeksinde değişme yok.
(Taylor, A.L., vd., 2007.	118	16	58	15	60	0-6 aylık	Atopik Dermatit	3×10^9 Lactobacillus acidophilus LAVRI-A1 in maltodextrin	24	CD4+CD25+CTLA4+T-regülatör, fenotip ve allerjen-işaretleyici FOXP3'de değişme olmadı.
(Viljanen, M., vd., 2005.	150	48	74	49	76	0-12 aylık	Atopik Dermatit ve Egzema	Lactobacillus GG (LGG)	4	IgE duyarlılığı olan hastalarda SCORAD indeksinde düşme oldu. IgE duyarlılığı olmayan hastalarda SCORAD indeksinde değişme olmadı
(Kopp, M., vd., 2008)	94	36	50	32	44	6 aylık	Atopik Dermatit	Lactobacillus GG 5×10^9 cfu/gr	24	IgE seviyesinde değişme yok.
(Taylor, A.L., vd., 2010)	177	66	89	68	88	12 aylık	Atopik Dermatit	Lactobacillus acidophilus 3×10^9 cfu/gr	24	skin prick testis (SPT) ve AD rates seviyelerinde iyi yönde değişme yok.
(Abrahamsson, T.R., vd., 2007)	82	31	39	28	43	0-12 aylık	Egzema	L. reuteri ATCC 55730 10^8 cfu/gr	48	IgE seviyesinde belirgin düşme. Skin prick test (SPT) seviyesinde düşme var.
(Kukkonen, K., vd., 2007)	925	316	461	301	464	2 yaş	Alerjik Rinit	Lactobacillus rhamnosus GG(ATCC 53103), 5×10^9 cfu; L.rhamnosus LC705 (DSM 7061), 5×10^9 cfu; Bifidobacterium breve Bb99(DSM 13692), 2×10^8 cfu; and Propionibacterium freudenreichii ssp. shermanii JS(DSM 7076), 2×10^9 cfu.	24	IgE seviyesinde belirgin düşme.

Çizelge 4.3 Probiyotik Bakterilerin Allerjik Hastalıklara (Atopik Dermatit, Egzema vd.) Plasebo - Kontrol Gruplu 2001-2011 Yılları Arası Rastgele Seçilmiş Klinik Uygulamaların Sonuçları

Çalışma	Toplam Hasta Sayısı	Tedavide Olumlu	Tedavi Uygulanan Toplam Hasta Sayısı	Kontrol Olumlu	Kontrol Toplam Hasta Sayısı	Yaş Aralığı	Allerjik Hastalık Türü	Uygulanan Probiyotik Türü ve Miktarı	Uygulama Süresi /hafta	Klinik Etkisi
(Wickens,K., vd.,2008)	329	144	170	116	159	0-2 yaş	Atopik Dermatit ve Egzema	L. rhamnosus HN001 (6×10^9 cfu/d) veya B animalis subsp lactis HN019 (9×10^9 cfu/d)	35	L. rhamnosus uygulamasında ekzama riski HR düştü. B animalis subsp lactis uygulamasında ekzama riski HR (hazard ratio) değişmedi. L. rhamnosus ve B animalis subsp lactis uygulamasında atopi riski HR değişmedi.
(Gerasimov, S.V., vd.,2010)	90	15	45	9	45	1-3 yaş	Atopik Dermatit	Lactobacillus acidophilus DDS-1, Bifidobacterium lactis UABLA-12, 5×10^6 cfu	8	SCORAD indeksinde düşme oldu.
(Kijavainen P.V., vd.,2003)	35	13	18	7	17	ortalama 5,5 aylık	Egzema	Lactobacillus GG	8	SCORAD indeksinde düşme oldu.
(Woo,S.I.,vd.2010)	75	15	45	4	30	2-10 yaş	Atopik dermatit- egzema	Lactobacillus sakei	48	SCORAD testinde olumlu sonuç alındı.
(Lodimova-Zadnikova,R.,2010)	158	54	56	81	102	0-5 yaş	Atopik dermatit	E. coli	4	IgA yükseldi.
(Niers,L., vd.,2009)	98	23	50	31	48	0-2yaş	Egzema	Bidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis ve lactococcus lactis	96	Egzema C(kümtülatif indeksi) düşme oldu.
(Rautava,S.,vd.,2002)	124	53	62	33	62	0-2yaş	Egzema	Bidobacterium bifidum	96	Egzema Relative Risk düşmüştü.

Çizelge 4.4 Probiyotik Bakterilerin Allerjik Hastalıklara(Atopik Dermatit,Egzema vd.) Plasebo - Kontrol Gruplu 2001-2011 Yılları Arası Rastgele

Seçilmiş Klinik Uygulamaların Sonuçları

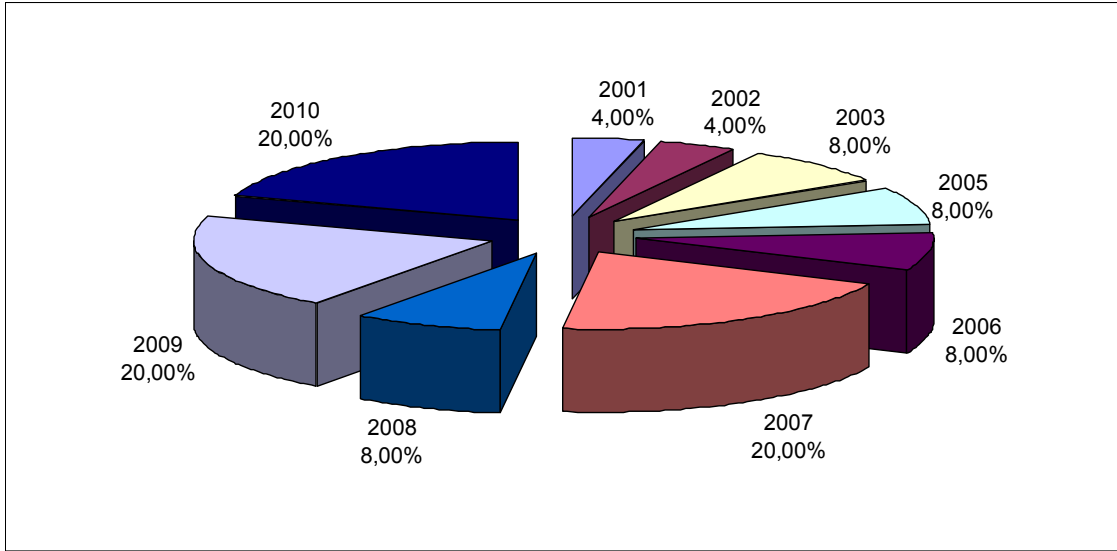
Çalışma	Toplam Hasta Sayısı	Tedavide Olumlu	Tedavi Uygulanan Toplam Hasta Sayısı	Kontrol Olumlu	Kontrol Toplam Hasta Sayısı	Yaş Aralığı	Allerjik Hastalık Türü	Uygulanan Probiyotik Türü ve Miktarı	Uygulama Süresi /hafta	Klinik Etkisi
(Kalliomaki,M.,vd;2001)	132	49	64	37	68	0-2yaş	Egzema	Lactobacillus GG	24	Egzema Relative Risk düşmüştü
(Giovanni;2007)	158	32	81	15	77	2-5 yaş	Allerjik astım veya rinit	Lactobacillus casei/(10 ⁸ cfu/mL)	48	Allerjik rinitte belirgin iyileşme,astımda kontrol grubuyla fark oluşmadı.
(Kuitunen;2009)	891	211	445	201	446	0-6 aylık	Egzema,gıda alerjisi,astım, allerjik rinit	Lactobasilli,Bifidobacterium ve propionibacteria	24	Ölçülen IgE duyarlılıklarında herhangi bir değişme olmadı.
(Chen,Y.S.,2010)	105	27	49	22	56	6-12 yaş	Allerjik rinit	Lactobacillus gasseri	8	peak expiratory flow rates (PEFR) yükselme oldu. Allerjik rinitte belirgin düşme oldu.

Çizelge 4.5 Probiyotik Bakterilerin Allerjik Hastalıklara(Atopik Dermatit,Egzema vd.) Plasebo - Kontrol Gruplu 2001-2011 Yılları Arası Rastgele Seçilmiş Klinik Uygulamaların Sonuçları

Probiyotik bakterilerin alerjik hastalıklar üzerine olan etkilerinin saptanması çalışmalarından örneklem sayısı, aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları verilen 22 adet çalışmanın toplam örnekleme düşünüldüğünde deney grubu 1634, kontrol grubu 1676 denekten oluşmaktadır. Çalışmaların kategorik bağımsız değişkenlere göre frekans ve yüzde istatistikleri aşağıdaki **Çizelge 4.6**'de verilmiştir.

Çalışma Yılı	Frekans	Yüzde (%)
2001	1	4,00
2002	1	4,00
2003	2	8,00
2005	2	8,00
2006	2	8,00
2007	5	20,00
2008	2	8,00
2009	5	20,00
2010	5	20,00

Çizelge 4.6 Çalışmaların yıllarına ait frekans ve yüzdesi

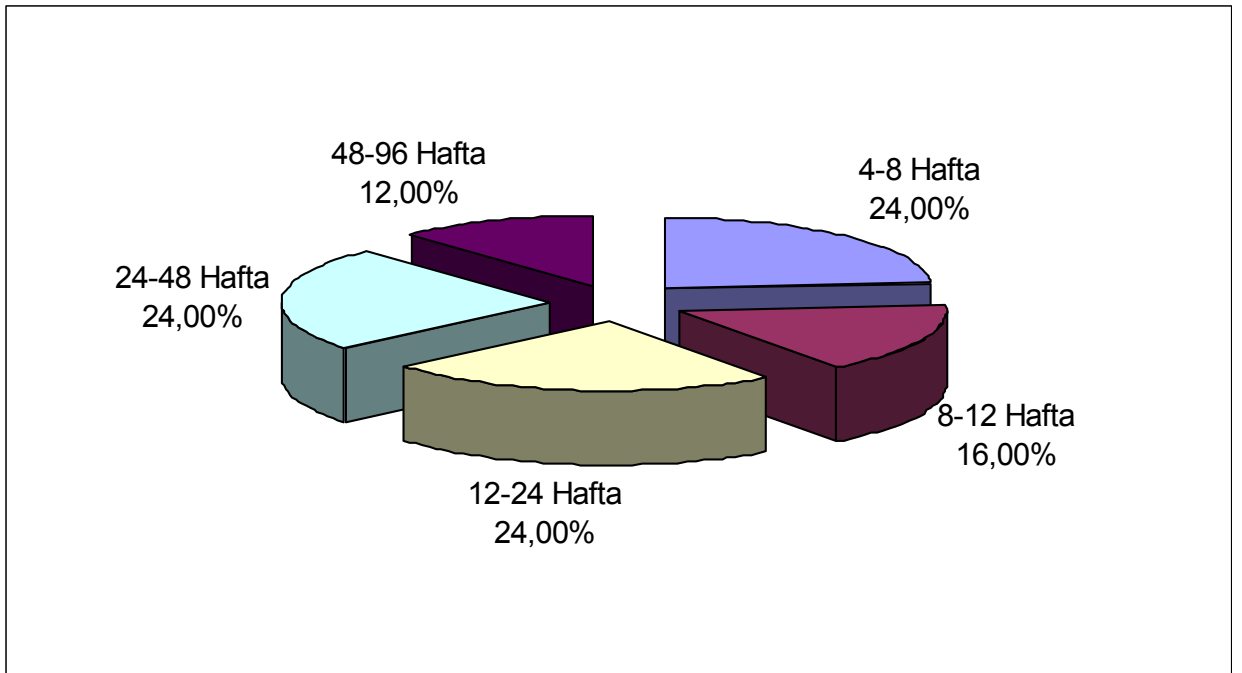


Çizelge 4.7 Çalışmaların yıllarına ait yüzdesi

Çalışma yıllarına göre dahil edilen çalışmaların dağılımı **Çizelge 4.7**'de gösterilmektedir. Dahil edilen çalışmaların yıllara göre dağılım frekansında benzerlik görülmektedir. Bununla birlikte **Çizelge 4.7**'deki çalışmaların yapıldığı yıllara bakıldığında son yıllarda yapılan çalışmalarının fazlalığı söz konusudur.

Çalışmanın Uygulandığı Hafta Aralığı	Frekans	Yüzde (%)
4-8	6	24,00
8-12	4	16,00
12-24	6	24,00
24-48	6	24,00
48-96	3	12,00

Çizelge 4.8 Çalışmaların uygulandığı hafta aralığına ait frekans ve yüzdesi

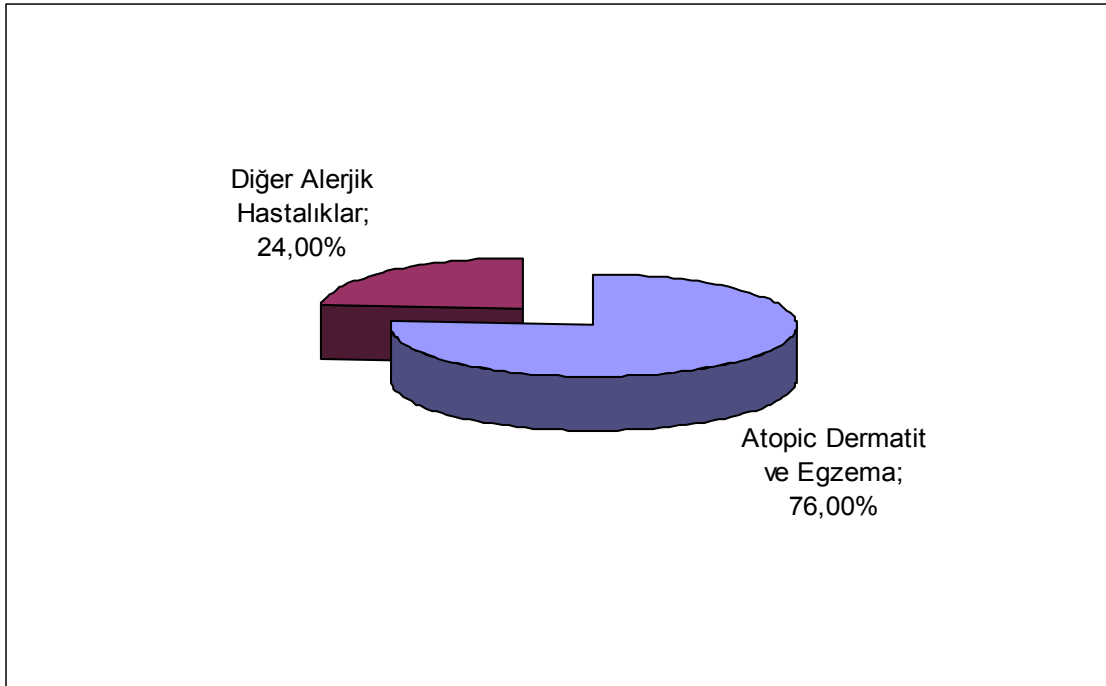


Çizelge 4.9 Çalışmaların uygulandığı hafta aralığına ait yüzdesi

Çizelge 4.9 'de çalışmaların yapıldığı hafta aralıklarına bakıldığında, çalışmaların yarısından çoğunun (%72) 4-8, 12-24 ve 24-48 haftadan oluşmaktadır.

Alerjik hastalık türü	Frekans	Yüzde (%)
Atopic Dermatit ve Egzema	19	76,00
<i>Diğer Alerjik Hastalıklar</i>	6	24,00

Çizelge 4.10 Çalışmaların yapıldığı alerjik hastalık türlerine ait frekans ve yüzdesi

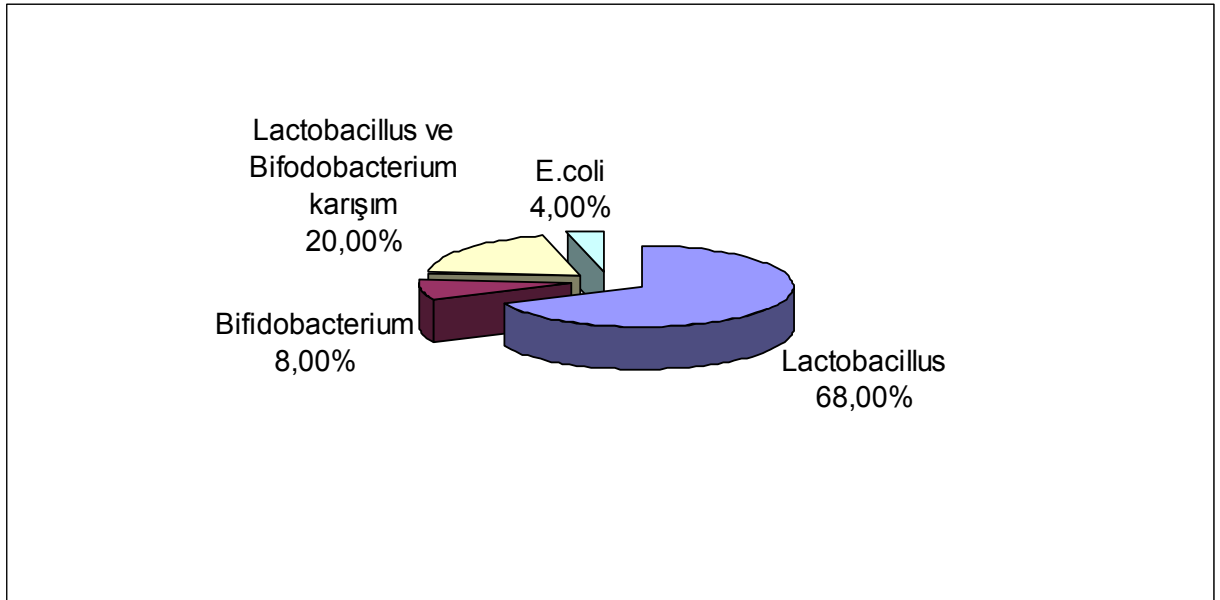


Çizelge 4.11 Çalışmaların yapıldığı alerjik hastalık türlerine ait yüzdesi

Dahil edilen çalışmaların çoğunluğu (% 76,00) atopik dermatit ve egzemalı hastalardan oluşmaktadır. Diğer alerjik hastalıklar (%24,00) frekansa karşılık gelmektedir. Probiyotiklerin atopik dermatit ve egzemaya uygulamaları tüm çalışmalara göre çok yer tutmaktadır.

Probiyotik Türü	Frekans	Yüzde (%)
Lactobacillus	17	68,00
Bifidobacterium	2	8,00
Lactobacillus ve Bifidobacterium karışım	5	20,00
<i>E.coli</i>	1	4,00

Çizelge 4.12 Çalışmaların probiyotik türlerine ait frekans ve yüzdesi



Çizelge 4.13 Çalışmaların probiyotik türlerine ait yüzdesi

Çizelge 4.13 'te çalışmaların yapıldığı probiyotik türlerine bakıldığında araştırmaya dahil edilen çalışmaların büyük çoğunluğunun lactobasillerden oluştuğu görülmüştür (%68.0)

4.2.5 İstatistiksel Model Seçimi

Meta analiz için iki farklı istatistik model önerilmektedir. Bunlar sabit etkili model (Fixed effects model) ve rastgele etkili model(Random effects model) ‘dir. Toplanan çalışmalardan; alerjik hastalıklarda probiyotiklerde aynı etkiyi sağladığı varsayımını göz önünde bulundurabiliriz. Bu bağlamda meta analiz çalışmamızda **sabit etki modelini** kullandık. Bununla birlikte her çalışmanın tamamen aynı tür etkiyi verdiği söylenemez. Bu nedenle sabit etki modelinde varsayımın ters edilmesi homojenlik kuralı kullanılarak yapılır.

4.2.6 Çalışma Verlerinin Analiz Edilmesi ve Etki Büyüklüğünün Hesaplanması

Araştırmamız konu olan çalışmaların birbirinde farklı probiyotik tür ve dozlarda, farklı zaman aralıklarında ve farklı yaş gruplarında yapılmış kısacası farklı koşullarda olması, kullanılan ölçeklerin, ölçüm sonuçlarının tüm çalışmalarda farklılık göstermesine neden olmuştur (**Çizelge 4.2- 4.3- 4.4- 4.5**). Bu nedenle etki büyüklüğünün hesaplanması standart değerler elde edilerek çalışmanın doğru bulgular elde etmesi ve doğru yorumlanması açısından çok önemli olacaktır. Analizin türüne ve karakterine farklı etki büyüklüğü indeksleri kullanılabiliriz. Bu çalışmada etki büyüklüğü hesaplamasında “Hedge’s d” kullanılmıştır. Etki büyüklüğü “d”, işlemler arası farkın iki grubun birleştirilmiş standart sapması ile bölünmesi olarak tanımlanabilir. (Tarım, 2003). Etki büyüklüğünün bulunmasıyla incelediğimiz araştırmanın “Ne kadar etkilidir?” sorusuna cevap almış olacağız.

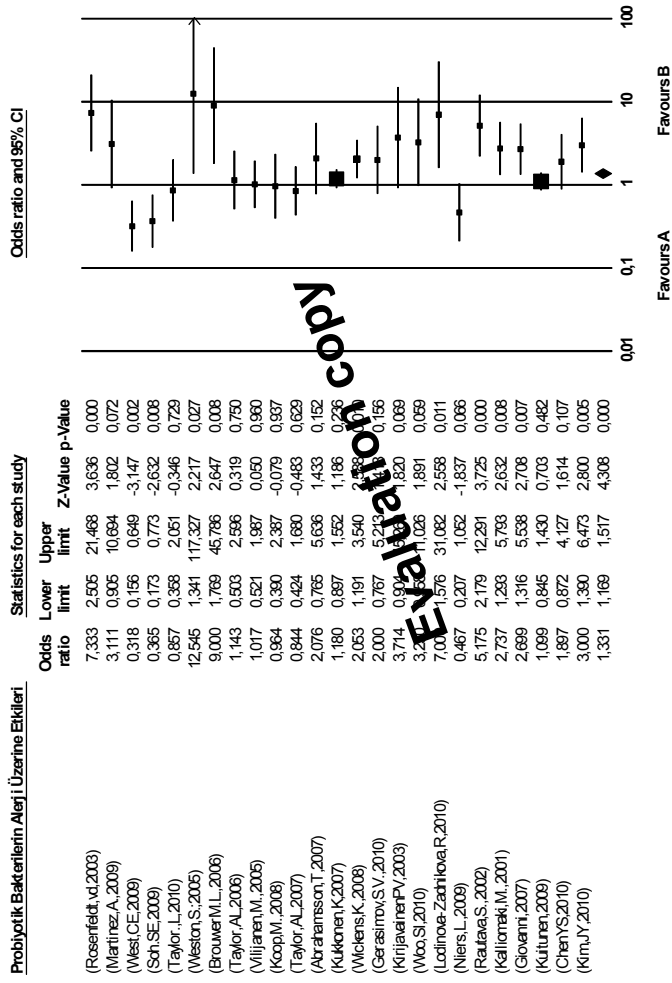
Uygulama ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırmalar meta analiz hesaplamalarında;

- İki değişken arasındaki korelasyonun ölçümü,
- Çoklu gruplar ile ilgilenildiğimiz için aradaki farkı göstermek için kullanılmaktadır.

“Ne kadar etkilidir?” sorusuna aldığımız etki büyüklüğü değer sonucu Thalheimer(2006) tarafından yapılan sınıflandırmayla ayrıntılı olarak sınıflandırılmıştır. Yorumlarımızda bu skalayı kullanacağız.

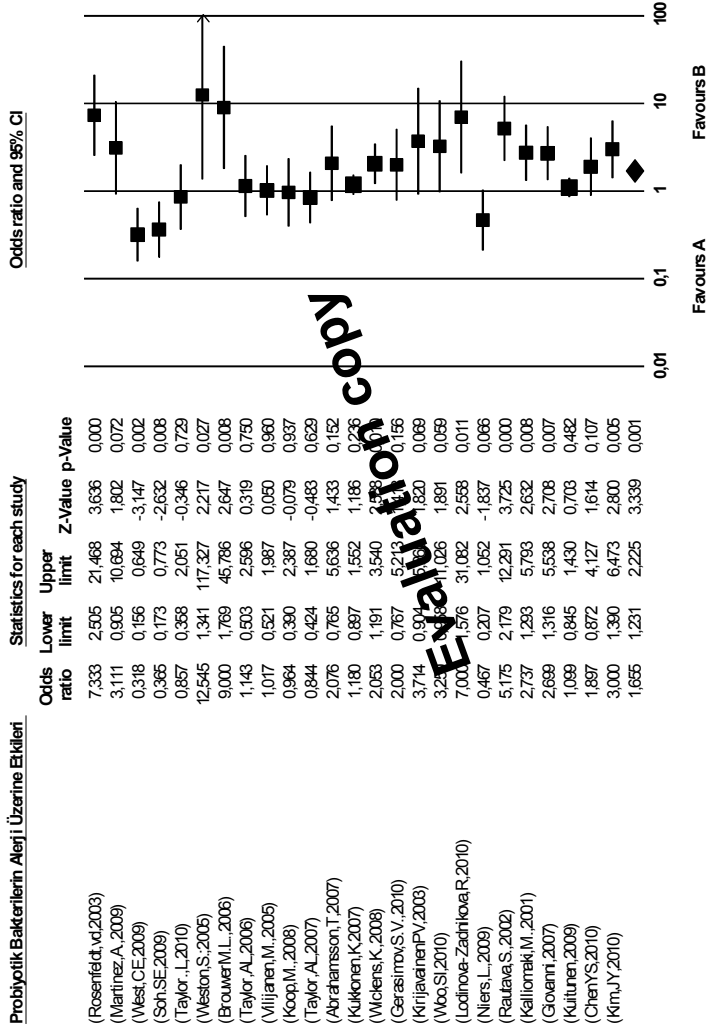
- $-0,15 \leq$ Etki büyüklüğü değeri $< 0,15$ önemsiz(negligible),
- $0,15 \leq$ Etki büyüklüğü değeri $< 0,40$ küçük (small) ,
- $0,40 \leq$ Etki büyüklüğü değeri $< 0,75$ orta (medium) ,
- $0,75 \leq$ Etki büyüklüğü değeri $< 1,10$ geniş (large),
- $1,10 \leq$ Etki büyüklüğü değeri $< 1,45$ çok geniş (very large),
- $1,45 \leq$ Etki büyüklüğü değeri muazzam (huge) düzeyde etkisi vardır.
(Camnalbur,2008)

Meta Analysis



Çizelge 4.14 Çalışmalardaki örneklemelerin odds oranına göre etki büyüklükleri (Fixed Effect)

Meta Analysis



Meta Analysis

Çizelge 4.15 Çalışmalardaki örneklemelerin odds oranına göre etki büyüklükleri (Random Effect)

Odds oranı ve % 95 CI (confidence interval, güven aralıklı) Meta analiz Sonuçların Yorumu

Odds oranı ölçütünü kullanmadan önce olasılık ve odds terimlerini açıklamak yararlı olacak. Olasılık(Olabilirlik) odds ya da olasılık olarak ifade edilebilir. Olasılık: Bir olayın gerçekleşebileceği tüm tercihler arasından ortaya çıkma şansının matematiksel ifadesidir (Motulsky H. ,1995. ;Hunink M, vd.,2001).Odds: Olayın görülme olasılığının, görülmememe olasılığına bölünmesiyle elde edilen matematiksel değerdir (Motulsky H. ,1995. ;Hunink M, vd.,2001). Olasılık her zaman 0 ile 1 arasında değer alırken; odds 0 ve daha büyük pozitif değerler alabilmektedir. Sıfır değerinde odds ve olasılık birbiriyle aynıdır. Olasılık 0,5'e karşılık odds değeri 1'dir (0,5/0,5=1).Ancak 0,5 ile 1 arasındaki olasılık değerleri için odds 1 ile sonsuz arasında değerler alabilir. Örneğin olasılık 0,8 değeri için odds 4 (0.8/0.2) olarak bulunur. Olasılık ve odds aynı kavramı ifade etmenin iki farklı yoludur. Olasılık odds'a, odds olasılığa aşağıdaki denklemler yardımıyla kolayca dönüştürülebilir. (Motulsky H. ,1995. ;Hunink M, vd.,2001).

$$\text{odds} = \frac{\text{olasılık}}{1 - \text{olasılık}} \quad \text{olasılık} = \frac{\text{odds}}{1 + \text{odds}}$$

Olasılık kullanımı pek çok araştırmacı için kolay görünse de bazı durumlarda odds kullanımı daha avantajlıdır.

Odds oranı, amacı farklılık araştırmaktan ziyade mevcut ilişkileri incelemek olan geriye dönük ve kesitsel çalışmalarda (olgu-kontrol tipi) etki büyüklüğünün genel bir ölçüsü olarak kullanılabilir. Odds, lojistik regresyon modelinde etki büyüklüğünün ölçüsüdür. Kriteri gerçekleştiren hastalarla gerçekleştirilmeyenler, ya da gözlenen olay

sayısının gözlenmeyen olay sayısına oranı olarak yorumlanır. Odds oranı tedavi ve kontrol gruplarının odds değerleri arasındaki orandır(Schechtman E. ,2002).

Odds oranının <1 olması odds azalışını, >1 olması odds artışını ifade etmektedir.

Odds oranı ölçütünü anlamak oldukça zordur. Çoğunlukla RR(Relative Risk) ile karıştırılmaktadır. Odds oranı ölçütü RR ölçütüne çok yakın olmasına rağmen başlangıç riski yüksek olduğunda Odds Oranı, iyi bir RR değeri vermemektedir. Odds oranı ve RR ölçütlerine ilişkin aşağıdaki değerlendirme yapılabilir,

- Odds Oranı <1 olduğunda etken hastalık riskini azaltıyor. Odds Oranı
- Odds Oranı >1 olduğunda etken hastalık riskini artırıyor Odds Oranı $>RR$ 'dir,
- Odds Oranı=1 ise “etken hastalıkla ilişkili değildir”, şeklinde yorumlanır (Schechtman E. ,2002).

Bunun sonucunda ortaya çıkan odds oranı sabit etkiler varsayımına çalışma sonuçları birleştirildiğinde odds oranının 1.331 olarak %95 (1.169 – 1.517) güven ile hesaplandığını söylemek mümkündür. Aynı çalışmada sabit etki model varsayımı yerine rastgele etkiler model varsayımı kullanıldığında da yine aynı yöntemde ortaya çıkan sonuç odds oranı 1.655 olup güven sınırlarının (1.231– 2.225) ‘dır.

Çizelge 4.13 ve Çizelge 4.14’da odds oranı, üst ve alt limitler, z-değeri ve p-değeri verilmektedir.

Çizelgenin sağında oluşturulmuş olan alan çizgi ve noktalardan oluşmaktadır. Noktalar ve çizgiler odds oranını ve güven aralığını ifade etmektedir. Bu çizimde,

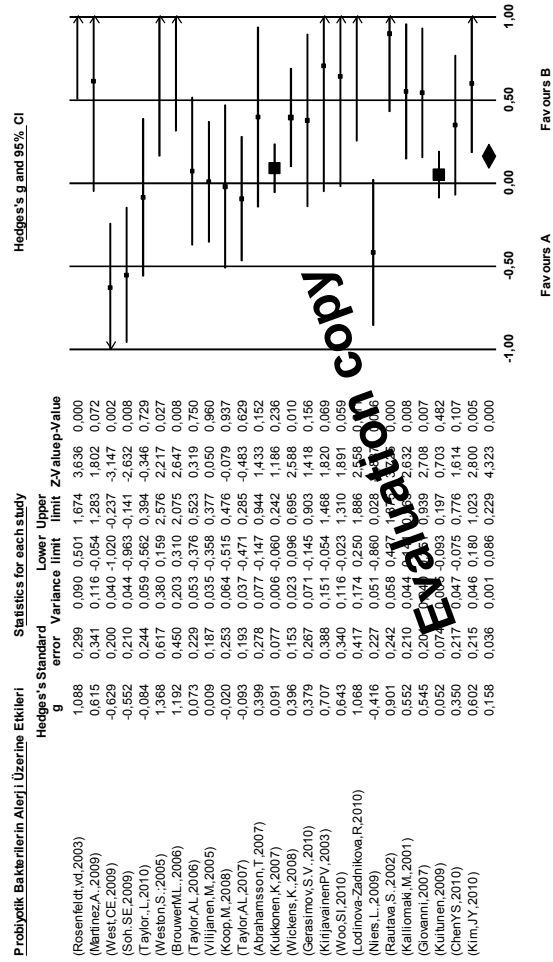
- odds oranının 1,00 olması durumunda probiyotik uygulamaların alerjik hastalıklara olumlu etkisinin olmadığını gösterir.
- Odds oranının 1,00 değerinin altında olması probiyotik uygulamaların alerjik hastalıklara olumlu etkisinin az olacağını gösterir.
- Odds oranının 1,00 değerinin üzerinde olması probiyotik uygulamaların alerjik hastalıklara etkisinin yüksek olacağını gösterir.

Çalışma için odds oranları %95 güven sınırları ile hesaplanmıştır. Bu birbirinden farklı 25 tane çalışmanın odds oranları meta analiz yöntemlerinden hem sabit etki varsayımı ile birleştirilmiş hem de rastgele etkiler varsayımı ile Compherensive meta analysis istatistik paket programı kullanılarak birleştirilmiştir. Bunun sonucunda ortaya çıkan odds oranı sabit etkiler varsayımına çalışma sonuçları birleştirildiğinde odds oranının 1.331 olarak %95 (1.169 – 1.517) güven ile hesaplandığını söylemek mümkündür. Z değeri 3.339 ve p değeri 0,001’dir.

Odds oranının 1.331 olması probiyotik uygulamalarının alerjik hastalıklarına **olumlu etkisi** olabileceğini göstermektedir. Ancak bu oran yeterli değildir. Oranın 1,00’a yakın olması alerjiye etkilerinin yeterli olmadığını göstermektedir. Özellikle 48 hafta gibi

uzun süreli yapılan uygulamalarda (Kim, J.Y.,vd., 2010 ;Abrahamsson,T.R.,vd.,2007) probiyotiklerin alerji üzerine olan etkileri ortaya çıkmaktadır.Kısa dönemli uygulamaların istenen olumlu etkileri vermediği gözlemlenmektedir.

Meta Analysis

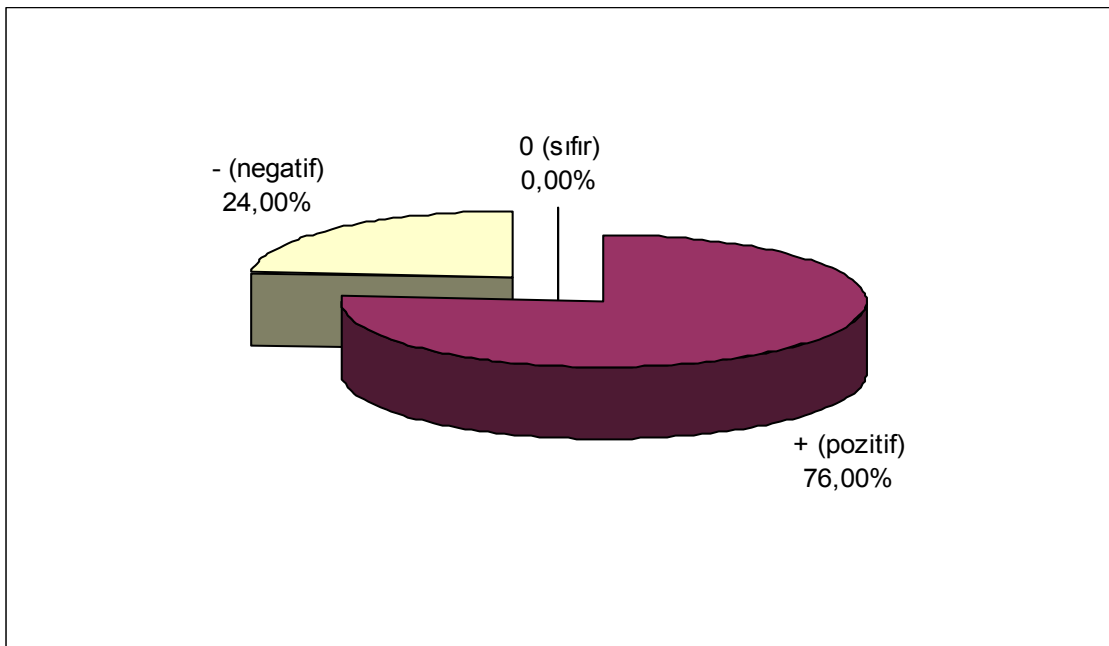


Meta Analysis

Çizelge 4.16 Meta Analiz (Hedges's g ve % 95 güven aralığı kullanılarak oluşturuldu). Sabit Etki Modeli

Etki Büyüklüğü Yönü	Frekans	Yüzde (%)
0 (sıfır)	0	0,00
+ (pozitif)	19	76,00
- (negatif)	6	24,00

Çizelge 4.17 Meta analizi yapılan Çalışmaların etki büyüklüğü yönüne ait frekans ve yüzde



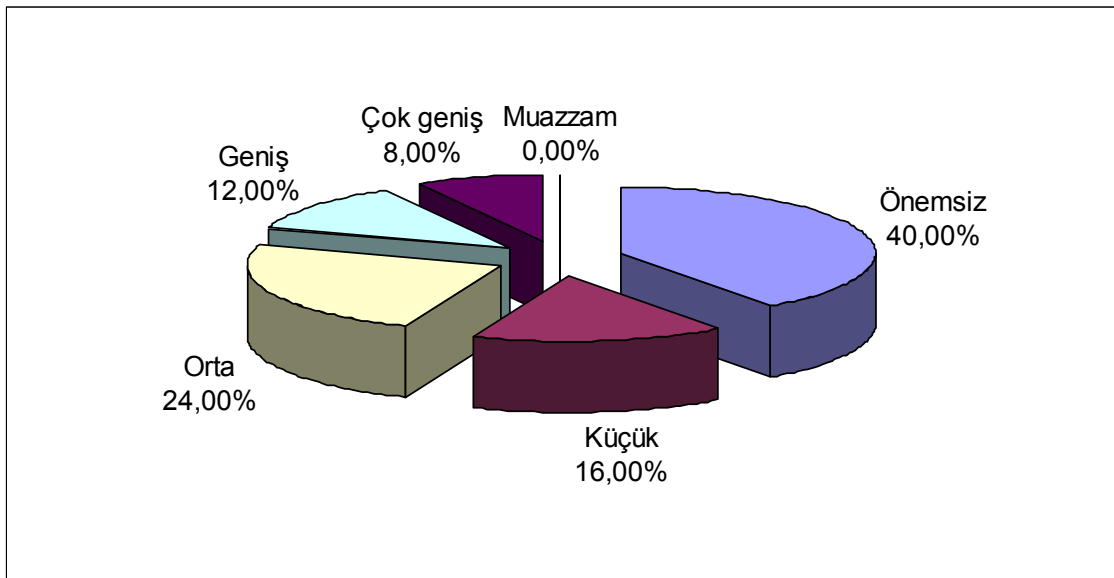
Çizelge 4.18 Meta analizi yapılan Çalışmaların etki büyüklüğü yönüne ait yüzde

Çizelge 4.18 'deki çalışmaların yapıldığı etki büyüklüğü yönüne bakıldığında; 19 çalışma ile (%76) pozitif etki büyüklüğü görülmektedir. Probiyotik bakterilerin alerjik hastalıklara tedavi amaçlı uygulamasının ortalama etki büyüklüğüne bakılmıştır. Çalışmaların çoğunluğunun (%76) pozitif etki büyüklüğü değeri incelenen etkinin, etki büyüklüğü derecesinde probiyotik bakterilerin alerjik hastalıklara tedavi amaçlı

uygulanması lehine durumun ortaya çıktığını gösterir. Buna göre toplanan çalışmalara göre, probiyotik bakterilerin alerjik hastalıklara tedavi amaçlı uygulanmasının oldukça etkili olduğunu söylemek mümkündür.

Etki Büyüklüğü Yönü	Frekans	Yüzde (%)
Önemsiz	10	40,00
Küçük	4	16,00
Orta	6	24,00
Geniş	3	12,00
Çok geniş	2	8,00
Muazzam	0	0,00

Çizelge 4.19 Çalışmaların etki büyüklüğünün daha ayrıntılı (Thalheimer ve Cook) sınıflandırmasına ait frekans ve yüzdesi



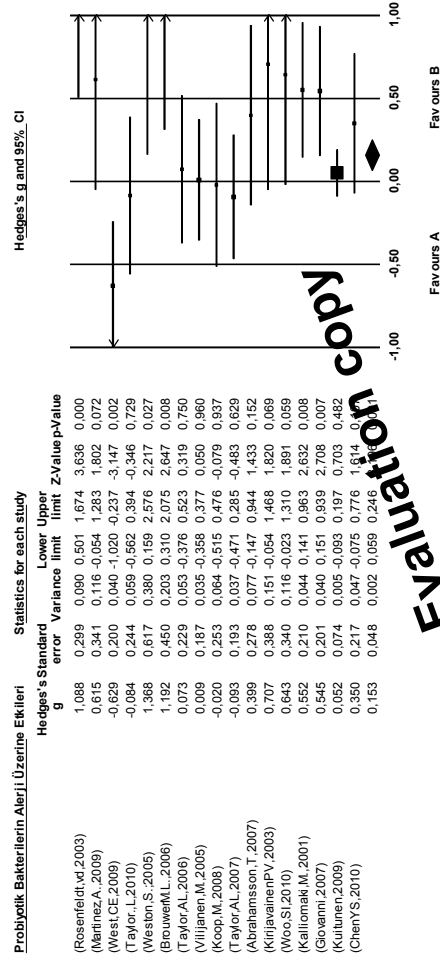
Çizelge 4.20 Çalışmaların etki büyüklüğünün daha ayrıntılı (Thalheimer ve Cook) sınıflandırmasına ait yüzdesi

Çizelge 4.20 'daki çalışmaların yapıldığı etki büyüklüğü düzeylerini daha detaylı sınıflandırmasına göre ayrıldığında en yüksek frekansın; 10 çalışma ile (%40,00) önemsiz ölçekte etki büyüklüğü görülmektedir.

Çalışmalardaki Örneklerin Probiyotik Bakteri Türlerine Göre Etkinliği

Çalışmalardaki örneklerin probiyotik bakteri türlerinin toplam etki büyüklükleri üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla çalışmalar, Lactobacillus ve dışındakiler Bifidobacterium, Lactobacillus ve Bifodobacterium karışımları ve E.coli olarak iki gruba ayrılmıştır. Bu gruplara göre analiz sonuçları **Çizelge 4.21** 'te verilmiştir

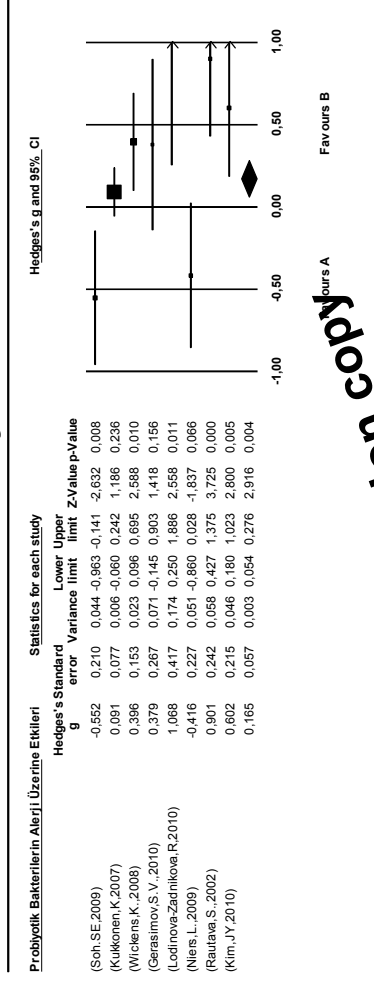
Meta Analysis



Meta Analysis

Çizelge 4. 21 Çalışmalardaki örneklemelerin Probiyotik Bakteri Türlerinden Lactobasillusu göre etki büyüklükler

Meta Analysis

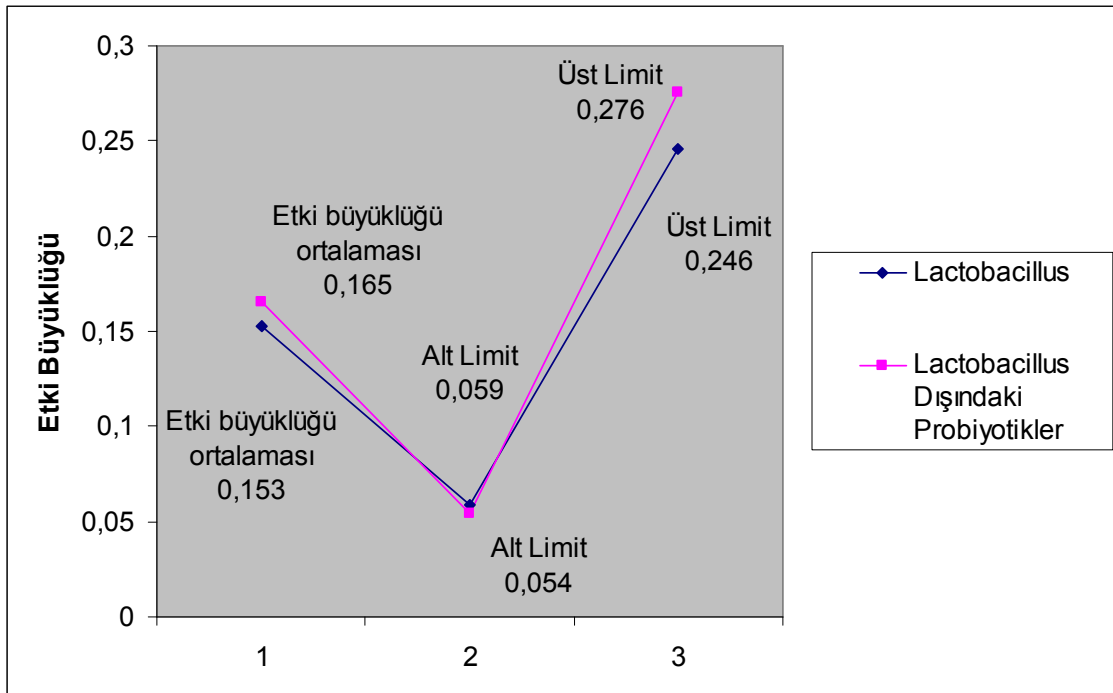


Meta Analysis

Çizelge 4.22 Çalışmalardaki örneklemelerin Probiyotik Bakteri Türlerinden Lactobasillus dışındaki probiyotiklere göre etki büyüklükleri

Probiyotik Türü	Etki Büyüklüğü Ortalaması	Alt Limit	Üst Limit
Lactobacillus	0,153	0,059	0,246
<i>Lactobacillus</i> Dışındaki Probiyotikler	0,165	0,054	0,276

Çizelge 4.23 Çalışmalardaki örneklerin Probiyotik Bakteri Türlerinden göre etki büyüklükleri



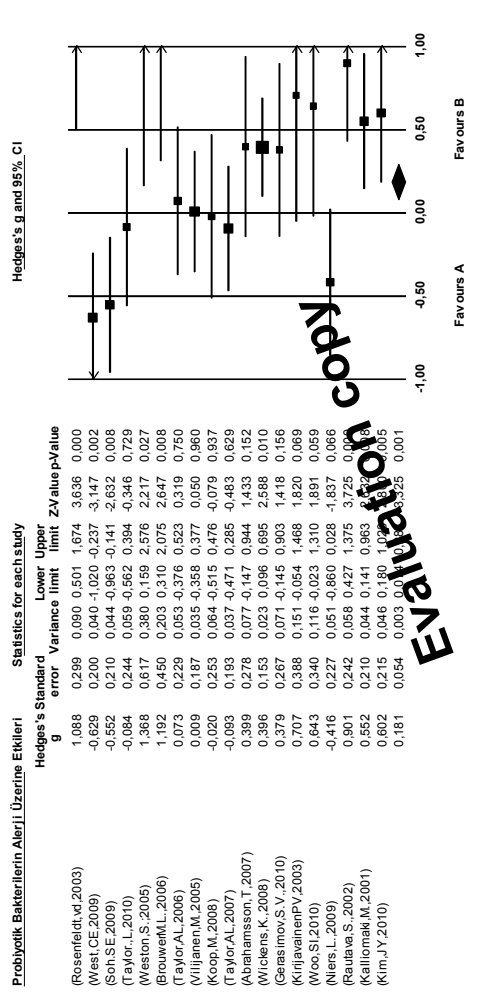
Çizelge 4.24 Çalışmalardaki örneklerin Probiyotik Bakteri Türlerinden göre etki büyüklükleri

Çizelge 4.21-4.22 'te verilen ve **Çizelge 4.24**'de özetlenen analiz sonuçlarına göre; lactobasillus grubunda etki büyüklüğü 0,153 diğer grupta etki büyüklüğü ise 0,165 ile görülmüştür. Buna göre, meta analize dahil edilen çalışmaların probiyotik bakteri türlerine göre gruplandırılıp etki büyüklüklerine bakıldığında probiyotik bakteri türlerine göre anlamlı bir farklılık olmadığı söylenebilir. Bulgular ışığında probiyotik bakterilerin alerji üzerine etkileri probiyotik bakteri türlerine bağlı olarak değişmemektedir.

Çalışmalardaki Örneklemelerin Alerjik Hastalık Çeşitlerine Göre Etkinliği

Çalışmalardaki örneklemelerin alerjik hastalık çeşitlerine probiyotik bakterilerin toplam etki büyüklükleri üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla çalışmalar, atopik dermatit ve egzema ve diğerleri (alerjik rinit,astım) olmak üzere olarak iki gruba ayrılmıştır. Bu gruplara göre analiz sonuçları **Çizelge 4.25- 4.26** 'te verilmiştir.

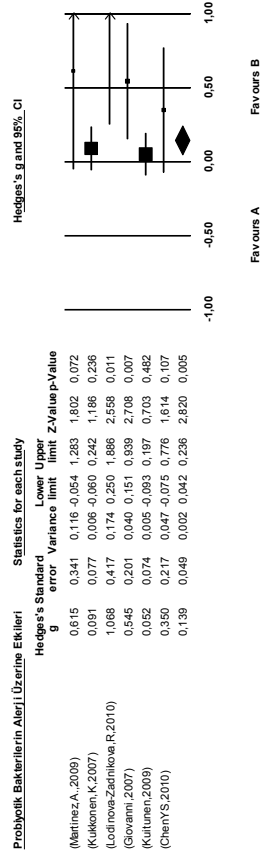
Meta Analysis



Meta Analysis

Çizelge 4. 25 Çalışmalardaki örneklemelerin alerjik hastalıklardan atopik dermatit ve egzemaya göre etki büyüklükle

Meta Analysis



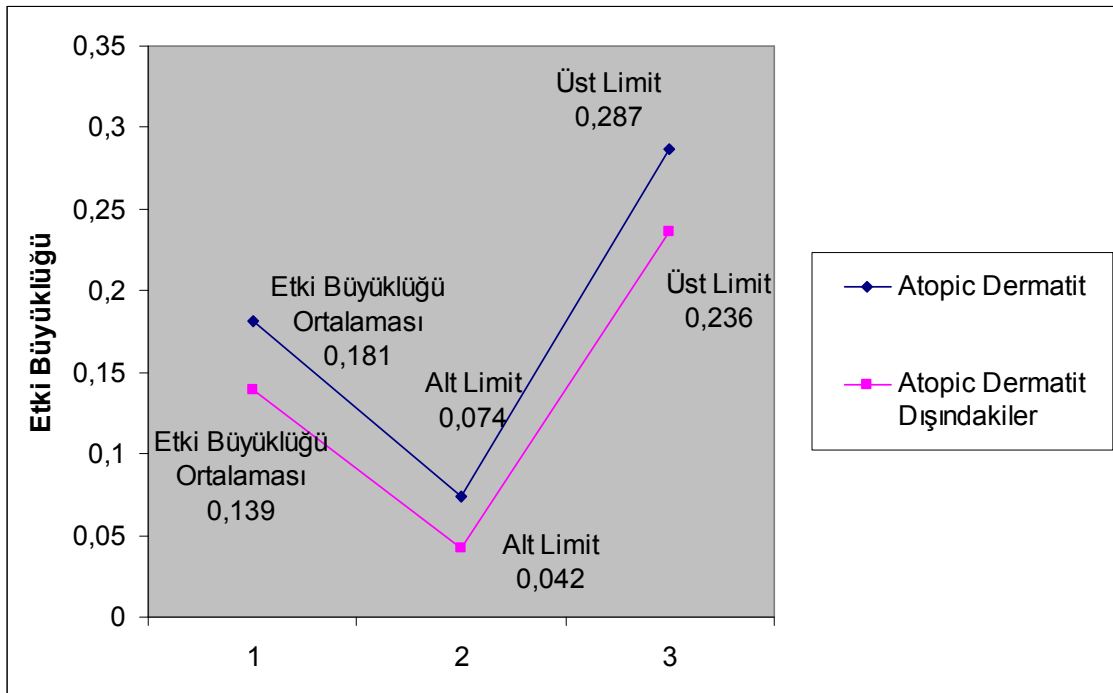
Meta Analysis

Evaluation tool

Çizelge 4.26 Çalışmalardaki örneklemelerin alerjik hastalıklardan atopik dermatit ve egzema dışındakilere göre etki büyüklükleri

Alerjik hastalık türü	Etki Büyüklüğü Ortalaması	Alt Limit	Üst Limit
Atopic Dermatit ve Egzema	0,181	0,074	0,287
<i>Atopic Dermatit ve Egzema Dışındakiler</i>	<i>0,139</i>	<i>0,042</i>	<i>0,236</i>

Çizelge 4.27 Çalışmalardaki örneklemelerin alerjik hastalık çeşitlerine göre etki büyüklükleri



Çizelge 4.28 Çalışmalardaki örneklemelerin alerjik hastalık çeşitlerine göre etki büyüklükleri grafiği

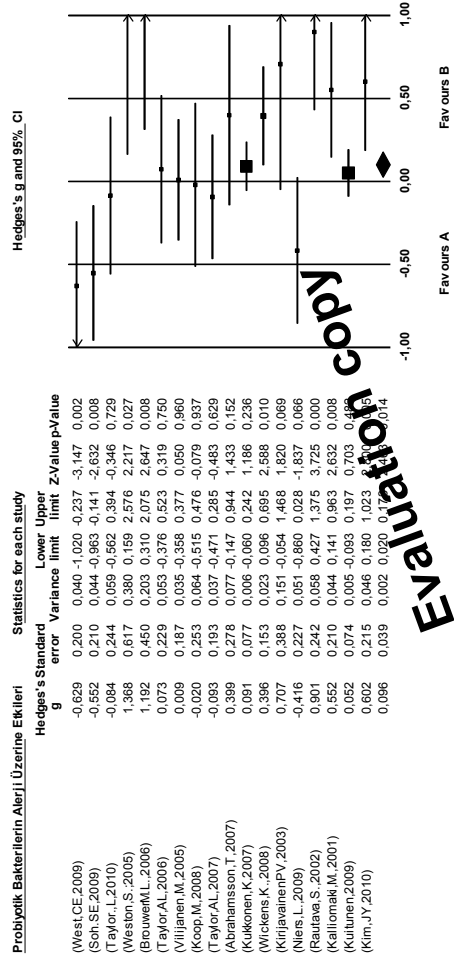
Çizelge 4.27-4.28'te verilen analiz sonuçlarına göre; en yüksek etki büyüklüğü 0,181 ile atopik dermatit ve egzema grubunda, diğer grubun etki büyüklüğü ise 0,139'dur. Buna göre, meta analize dahil edilen çalışmaların alerjik hastalıklara göre

gruplandırılıp etki büyüklüklerine bakıldığında hastalık çeşitlerine göre anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir. **Bulgular ışığında probiyotik bakterilerin özellikle alerjik hastalıklardan atopik dermatit ve egzema gruba daha etkili olduğu sonucunu çıkarabiliriz.**

Çalışmalardaki Örneklerin Yaş Gruplarına Göre Etkinliği

Çalışmalardaki örneklerin yaş gruplarına göre probiyotik bakterilerin toplam etki büyüklükleri üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla çalışmalar, 0-2 yaş grubu ve dışındakiler olmak üzere olarak iki yaş grubuna ayrılmıştır. Bu gruplara göre analiz sonuçları **Çizelge 4.31** 'te verilmiştir.

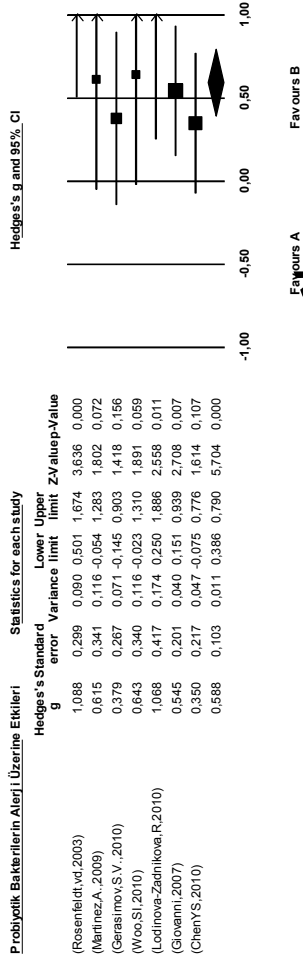
Meta Analysis



Meta Analysis

Çizelge 4.29 Çalışmalardaki örneklemelerin yaş gruplarında 0-2 yaşa göre etki büyüklükleri

Meta Analysis



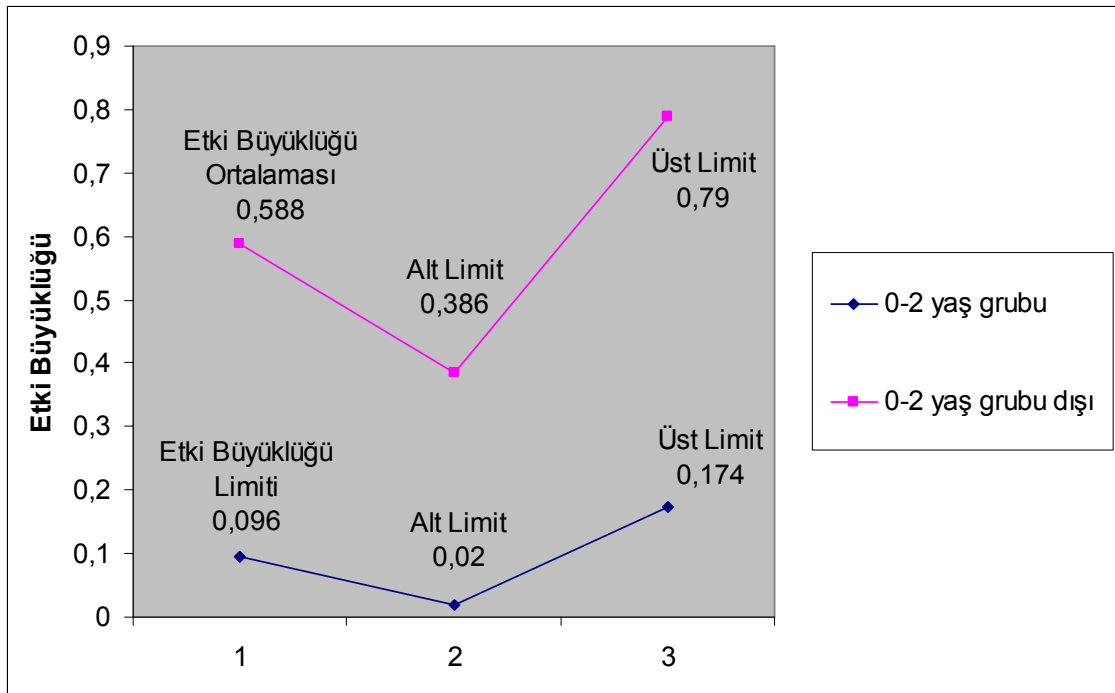
Meta Analysis

Yayımlanmış Çalışmaların Meta Analizi

Çizelge 4.30 Çalışmalardaki örneklemelerin 0-2 yaş grubunun dışındakilerin etki büyüklükleri

Alerjik hastalık türü	Etki Büyüklüğü Ortalaması	Alt Limit	Üst Limit
0-2 yaş grubu	0,096	0,020	0,174
0-2 yaş grubu dışı	0,588	0,386	0,790

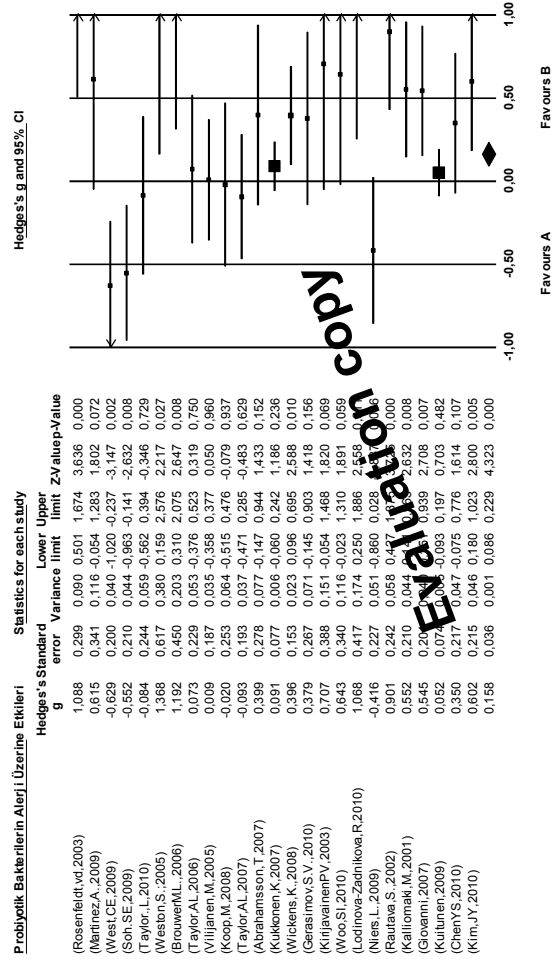
Çizelge 4.31 Çalışmalardaki örneklerin yaş gruplarına göre etki büyüklükleri



Çizelge 4.32 Çalışmalardaki örneklerin yaş gruplarına göre etki büyüklükleri grafiği

Çizelge 4.32'te verilen analiz sonuçlarına göre; en yüksek etki büyüklüğü 0,558 ile 0-2 yaş grubu dışı, 0-2 yaş grubu etki büyüklüğü ise 0,096'dur. Buna göre, meta analize dahil edilen çalışmaların yaş gruplarına göre gruplandırılıp etki büyüklüklerine bakıldığında 2 yaş üstü grupta diğer gruba göre anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir. **Bulgular ışığında probiyotik bakterilerin özellikle 2 yaş üstü 15 yaşına kadar olan çocuklarda daha etkili olduğu sonucuna varabiliriz**

Meta Analysis



Meta Analysis

Çizelge 4.16 Çalışmadaki tüm örneklemelerin hedges's e göre etki büyüklükleri

Çizelge 4.16'de hedges's etki büyüklüğü, standart sapma, varyans, üst ve alt limitler, z-değeri ve p-değeri verilmektedir. Çizelgenin sağında oluşturulmuş alan çizgi ve noktalardan oluşmuştur. Noktalar ve çizgiler hedges's etki büyüklüğünü ve güven aralığını ifade etmektedir.% 95 güven aralığında hedges's etki büyüklüğü $E=+0,158$ 'dir. Araştırma sonucunda, probiyotik bakterilerin alerjik hastalıklar üzerine etki büyüklüğü $E= + 0,158$ olarak bulunmuştur. Elde edilen etki büyüklüğü **küçük ölçekte, pozitif ve anlamlı** bir etki büyüklüğüdür (Kool vd., 2007).Sonuç olarak probiyotik bakterilerin alerjik hastalıklarda uygulaması tedavi edici yönde olumlu bulunmuştur.Ayrıca alerjik hastalıklardan atopik dermatit ve egzema üzerine diğer alerjik hastalıklara göre daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

BÖLÜM 5

TARTIŞMA

Probiyotik bakterilerin alerjik hastalıklara etkisini tespit etmek amacıyla, 2001-2011 yılları arasında probiyotik bakterilerin alerjik hastalar uygulanması ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı nicel çalışmalar araştırma kapsamında incelenmiştir. Konu ile ilgili olarak 147 araştırma tespit edilmiş; bu çalışmalardan sadece kontrol gruplu deneysel çalışmalar meta analize dahil edilmiştir. Toplanan çalışmalardan dahil edilme kriterlerine uygun 25 adet çalışma meta analiz yöntemiyle birleştirilmiştir.

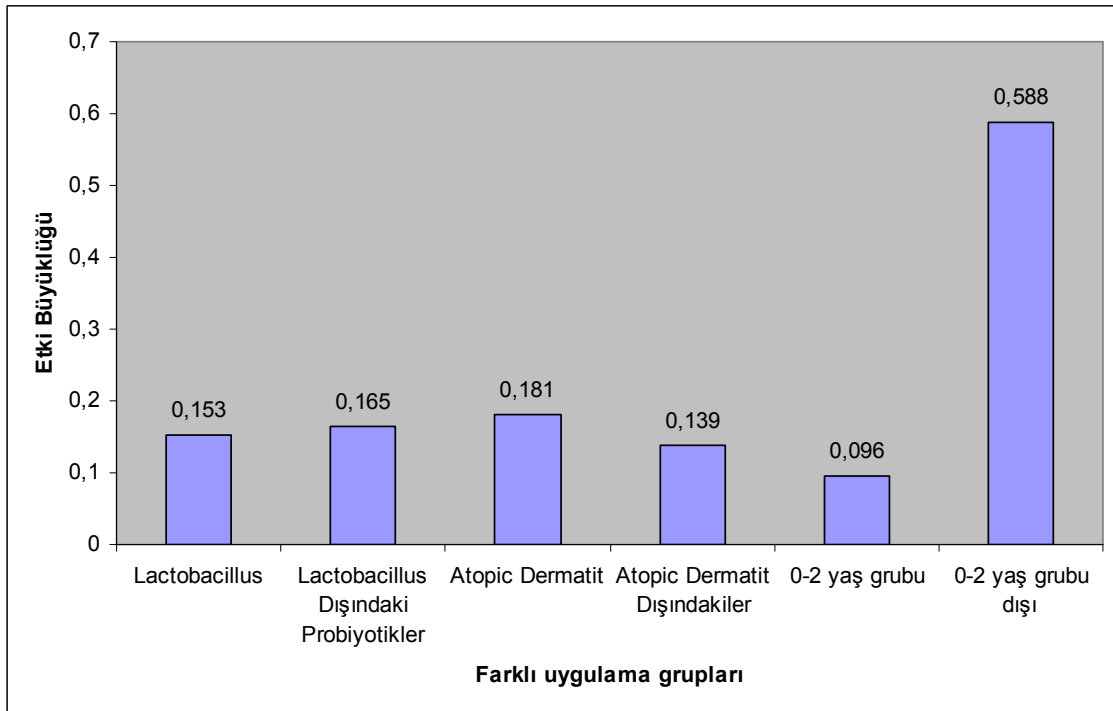
Meta-analize dahil edilen çalışmaların yapıldığı etki büyüklüğü yönüne bakıldığında; 19 çalışma ile (%79) pozitif etki büyüklüğü görülmektedir. Bu pozitif çoğunluk, alan hakkındaki genel görüşün ilk işaretidir. Çalışmaların yapıldığı etki büyüklüğü düzeylerine bakıldığında; Thalheimer'in sınıflandırmasına göre en yüksek frekansın; 10 çalışma ile (%40,00) önemsiz ölçekte etki büyüklüğünde olduğu görülmektedir.

Belirlenen kriterlere göre 25 çalışmanın dahil edildiği bu meta-analizin verileri ile, sabit etkiler modeline göre yapılan analizler doğrultusunda etki büyüklüğü, probiyotik bakteriler lehine $E=+ 0.158$ olarak bulunmuştur. 25 çalışmadan elde edilen verilere göre uygulanan meta analizin verileri ile bu değer, (Thalheimer ve Cook) sınıflandırmasına göre **küçük ölçekte, pozitif ve anlamlı** bir etki büyüklüğüdür.

Mevcut araştırmanın bulguları, probiyotik bakterilerin alerji üzerine (egzema) etkililiği üzerine gerçekleştirilen (Zhu DL ,vd.,2010) meta-analiz çalışmasıyla tutarlılık göstermektedir. Özellikle atopik dermatit ve egzema üzerine yapılan probiyotik denemelerinin etki büyüklüğü $E= +0,181$ bulunmuştur. Bu sonuç diğer alerjik hastalıklara olan etkisinden daha büyüktür. Yapılan meta analizler sonucunda;

probiyotik bakterilerin , alerjik hastalıkları tedavi yönünde olumlu etkilediği sonucuna varılabilir. Ayrıca probiyotik bakterilerin gastrointestinal sisteme yerleşmesi ve bariyer oluşturması, alerjik hastalıklarla olan ilişkisinin alerjiyi engellemede olumlu etki sağladığı savını öne sürebiliriz. Bu bakteriler gastrointestinal sistemde enerji kazanımı için fermentasyon işlemi gerçekleştirirler. Biyokimyasal reaksiyon sonucu asetat ve laktat oluştururlar. Fermentasyon sonucu laktik asit ve asetik asit üretim sonucu ortam pH'sını düşürürler. Ayrıca düşük pH amonyağın kana geçişini azaltırlar.

Probiyotik Bakterilerin Etkililiğinin, probiyotik bakteri türleri ,alerjik hastalık ve yaş gruplarına göre karşılaştırılması



Çizelge 5.1 Çalışmalardaki örneklemelerin çeşitli gruplara göre etki büyüklüklerinin karşılaştırılması

Probiyotik Türü/ Alerjik hastalık türü/ Yaş Aralığı	Etki Büyüklüğü Ortalaması	Alt Limit	Üst Limit
Lactobacillus	0,153	0,059	0,246
Lactobacillus Dışındaki Probiyotikler	0,165	0,054	0,276
Atopic Dermatit ve Egzema	0,181	0,074	0,287
Atopic Dermatit ve Egzema Dışındakiler	0,139	0,042	0,236
0-2 yaş grubu	0,096	0,020	0,174
0-2 yaş grubu dışı	0,588	0,386	0,790

Çizelge 5.2 Çalışmalardaki örneklemelerin çeşitli gruplara göre etki büyüklükleri

Buna göre, meta analize dahil edilen çalışmaların probiyotik bakteri türlerine göre gruplandırılıp etki büyüklüklerine bakıldığında probiyotik bakteri türlerine göre anlamlı bir farklılık olmadığı söylenebilir. Bulgular ışığında probiyotik bakterilerin alerji üzerine etkileri probiyotik bakteri türlerine bağlı olarak değişmemektedir.

Meta analize dahil edilen çalışmaların atopik dermatit, egzama hastalıkları ve diğerlerine (alerjik rinit, astım) göre gruplandırılıp etki büyüklüklerine bakıldığında alerjik hastalık çeşidine göre anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir. Bulgular ışığında probiyotik bakterilerin özellikle alerjik hastalıklardan atopik dermatit, egzama gruba daha etkili olduğu sonucunu çıkarabiliriz.

Meta analize dahil edilen çalışmaların yaş gruplarına göre gruplandırılıp etki büyüklüklerine bakıldığında 2 yaş üstü grupta diğer gruba göre anlamlı bir farklılık

olduğu görülmektedir. Bulgular ışığında probiyotik bakterilerin özellikle 2 yaş üstü 15 yaşına kadar olan çocuklarda etkili olduğu sonucuna varabiliriz.

İnsan bağırsağında karşılıklı yarar sağlama çerçevesinde canlılıklarını devam ettiren çok sayıda mikroorganizma olduğu bilinmektedir. Normal mikroflora; özellikle çok yoğun ve farklı bakterinin bulunduğu gastrointestinal sistem florası, konağın birçok biyokimyasal, fizyolojik ve immunolojik özelliklerini etkileyebilmektedir.

Probiyotik bakteriler bağırsaklarda oluşturdukları baskın kolonilerle bağırsak modülasyonunu sağlayarak gastrointestinal sisteme etki eder ve mukazal bağışıklığı uyarır. İnce bağırsak ve kalın bağırsaktaki immün hücreler ile etkileşime girerek konakçı immün sistemini, mukus bariyer sistemini güçlendirirler. Hem sistemik hem de lokal-mukus immün sistem bağırsaktaki probiyotik bakteriler tarafından ayarlanabilmektedir. Bağırsak sisteminde probiyotik kaynaklı oluşan bariyer antijen etkiye sahip maddelerin dolaşım sistemine geçişinin engellenmesinde etkin olduğunu düşünebiliriz. Son zamanlarda yapılan bir çok araştırma probiyotik bakterilerin atopik dermatit, egzema, alerjik rinit, astım ve diğer alerjik hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde rolünün olduğundan bahsedilmektedir. Bağışıklık sisteminin düzenlenmesi alerjik hastalıkların engellenmesine yardımcı olduğu düşünülebilir. Özellikle yaptığımız meta analiz sonucu alerjik hastalıkların tedavi ve engellenmesinde etkili olduğu görülmektedir.

Egzema bağırsak geçirgenliği veya sindirim sistemindeki bağırsak duvarının boşlukları arasında yakın bir ilişkinin olduğu belirlenmiştir (Angelov,2003). Büyük besin partiküllerinin tamamen sindirilmeden ve küçük partiküllere parçalanmadan kana karışmasıyla egzemanın ortaya çıktığı bildirilmektedir. Büyük moleküller kana geçtiğinde vücudun herhangi bir yerinde çeşitli hücrelere tutunurlar. Savunma faktörleri bu moleküller çevresinde hareket etmeye başlarlar. Bu durumda IgE antibodisinden dolayı yangı artar. Histamin artışı olur. Bu kimyasallar kaşıntılı ve pul pul olan egzema alerjisine neden olur. Probiyotik bakteriler intestinal kanallarda alerjiye neden olan bu makro molekülleri daha küçük alerjen olmayan moleküllere parçalarlar. Böylece sistemde alerjenlerin kana geçişinin önüne geçilmiş olur.

Probiyotik bakterilerin alerjiyi tedavi edici ve engelleyici mekanizmasını kısaca şöyle olduğunu varsayabiliriz;

- Probiyotik bakteriler gastrointestinal sistemi biyokimyasal ve fizyolojik olarak etkileyerek immün sistemi düzenlemeye yardımcı olurlar.
- Bağıışıklığın düzenlenmesi alerji tedavisini olumlu etkiler.
- Probiyotik bakteriler bağırsaklardaki koruyucu mukoza bariyerini güçlendirler; böylece bağırsak geçirgenliğini azaltarak alerjik maddelerin kana geçmesini engellerler
- Probiyotik bakterilerden tarafından gastrointestinal sistemde parçalanan alerjen maddeler alerjen olmayan maddelere indirgenir. Örneğin proteinlerin en küçük birimlerine (amino asitler) kadar indirgenmesi (protein hidrolizi) alerjik olayların oluşumunu azaltabilir.
- Vücut alerjenlerle karşılaşınca, alerjik tepkilere neden olan histamin maddesinin salgılanmasına yol açan IgE antikorundan çok sayıda üretilir, bu aşırı IgE üretiminin probiyotik bakterilerle kontrol altına alınabilir.
- IL-10 üretiminin artması ile alerjinin engellenmesini ve yangıların azalmasını uyarır.
- Ayrıca probiyotik süt içen kişilerde alerjilere karşı koruyucu rol oynayan IgG antikorunun seviyesinde artış görülmüştür.
- Alerji Probiyotikler atopik ekzema ve diğer alerjik hastalıkların korunma ve tedavisinde başarıyla kullanılabilir.

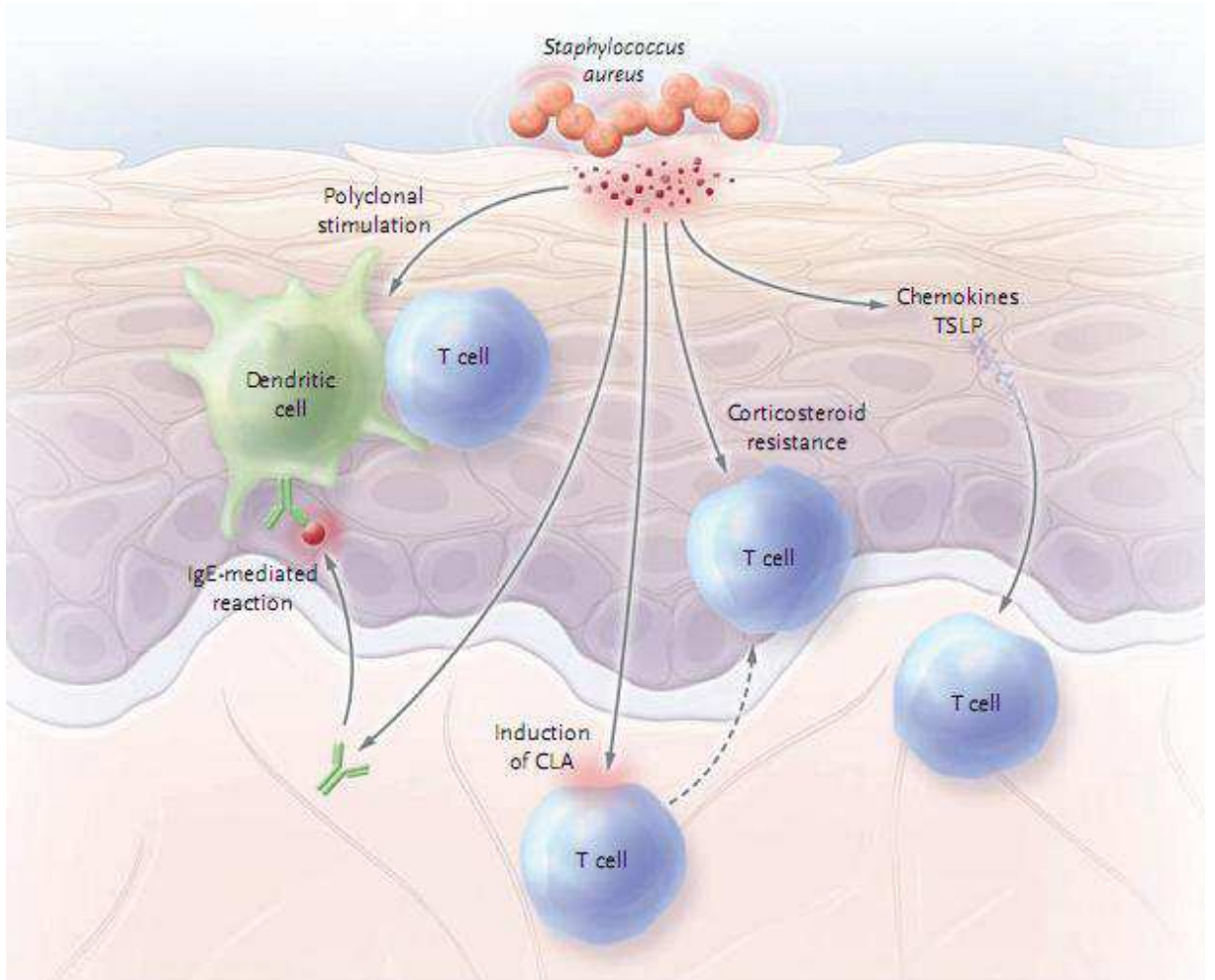
Stafilococcus aureus

Staphylococcus aureus insanlarda birçok enfeksiyonlara neden olan bir bakteridir. Doğal olarak burun ve boğaz boşluğunda, intestinal kanallarda, ciltte bulunabilirler. Sağlam derinin epitel örtüsü mikroorganizmaların girişini önleyen önemli ve iyi bir bariyerdir. *Staphylococcus aureus* insanlara deriden girerse, burada lokalize olabilir. Vücuda mukozal yüzeylerden (solunum sistemi, sindirim sistemi vb.) girebilirler (Hacıbektaşoğlu, A., vd., 1993).

Atopic Dermatit ve Stafilococcus aureus İlişkisi

Atopik dermatit (AD), çoğunlukla erken çocukluk döneminde başlayan, genetik faktörlerin eşlik ettiği, çeşitli alerjenlerle tetiklenebilen, kronik, tekrarlayıcı yangılı bir cilt hastalığıdır (Kristal ve ark., 2000). Atopik bireyde astım, saman nezlesi, AD ve serum IgE yüksekliği (%75-80) vardır (Tüzün ve ark., 2003).

AD'nin inflamatuvar alanda yapılan incelemeler sonucunda AD'li hastaların %90'dan fazlasında derinin *S. aureus* ile kolonize olduğu görülmüştür (Verhagen ve ark., 2006). Bu görünüm alerjik sensitizasyon ve inflamasyona katkıda bulunur. Kaşıntının artması ciltteki *S. aureus*'e bağlı olabilir. *S. aureus* kaynaklı seramidin miktarının artması cilt bariyeri eksikliğini tetikleyebilir (Cardona ve ark., 2006). *S. aureus* enterotoksini AD'de inflamasyonu artırır. Enterotoksin spesifik IgE meydana gelmesini provoke edebilir, bu da inflamasyonun şiddetini artırır (Bunikowski ve ark., 1999). *S. aureus* ve ürünleri birkaç mekanizmayla duyarlaşmaya ve inflamasyona yol açarlar. *S. aureus* kaynaklı seramidaz geçirgenliğini artırır (Bieber ve ark., 2008).



Şekil 5.1 *S. aureus*'in yol açtığı duyarlanma ve enflamasyon fazları (Bieber T. The New England Journal of Medicine)

***Astım ve Staphylococcus aureus* İlişkisi**

Astım gibi atopik kişilerde görülen atopik dermatit patogenezinde *S. aureus*'un önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Hastalığın başlamasında ve/veya ataklarında etkili olabilmektedir. Yine çok yakında stafilokok bakterisine ait bir enterotoksin olan Stafilokokal enterotoksin B'nin astım ataklarını uyardığı gösterilmiştir Dolayısıyla astımlı kişilerde stafilokok taşıyıcılık hızı ve bu hızı etkileyen faktörlerin önemli olduğu varsayılabilir(Liu T., vd.,2006 ;Roll A.,2004;Sachs A.P.,vd.,1993).

Yapılan araştırmalar *Stafilococcus* türleri ve alerjik hastalıklar arasında doğrusal bir ilişkinin olduğunu göstermektedir. *Stafilococcus* türlerinin enfekte etmesine vücut mukozal yapıları karşı koymaktadır. Deri mukozasına *Stafilococcus* maruziyeti intestinal sistem, üst solunum ve alt solunum yolları mukozalarına maruziyetine göre daha yatkındır.

Yaptığımız meta analiz sonucunda probiyotik bakterilerin atopik dermatitlerde diğer alerjik hastalıklardan astım ve alerjik rinite göre daha etkili olduğu sonucu çıkmıştır. Probiyotik bakterilerin atopik dermatitlerde topikal uygulamalarının iyi sonuçlar verdiği görülmektedir (Akalin,A.S.vd.,2005).Probiyotik bakterilerin atopik dermatitlerde etkili olan *Stafilococcus* türü bakterilere karşı antogonistik etki gösterdiği sonucuna varabiliriz. Probiyotik bakterilerin astım ve alerjik rinite daha az etkili olması solunum yollarının deri mukozasına göre daha steril olması ile ilişkilendirilebilir.

Probiyotik bakterilerin intestinal sistemde baskın flora oluşturmasıyla enfeksiyonlara karşı yararlı olduğu yadsınamaz. Ancak alerjik hastalıklara doğrudan etkisi olduğu sonucu yanlış bir varsayım olabilir. Alerjik hastalıklara etkisinin probiyotik bakterilerin intestinal sisteme giren alerjik yapıların alerjik olmayan daha küçük yapılara dönüştürülmesiyle açıklanabilir. Probiyotik bakterilerin intestinal mukozanın bariyer oluşturma fonksiyonunun geliştirdiği ve mukozadan antijen geçişini azaltması söz konusudur.

Bununla birlikte solunum ve deri yollarıyla vücuda giren alerjenlere (polen, lateks vb.) karşı probiyotik bakterilerin etki mekanizmasının daha farklı işlediğini söyleyebiliriz.

Tüm alerjik hastalıkların kaynağının; insan bağışıklık sisteminin yanlış çalışmasıyla oluştuğu savı ortaya atılabilir. Probiyotik bakterilerin doğal bağışıklık sistemi düzenleyerek alerjik hastalıklara yararlı olduğunu söyleyebiliriz. Doğal bağışık sistemini düzenlemesi intestinal mukozal bağışık sistem regülâsyonuyla başlamaktadır. Daha sonra oluşan bu mukozal bağışıklık regülâsyonu tüm bağışıklık sistemini uyarılmasını tetiklemektedir.

Probiyotik bakterilerin alerjik hastalıklara etkisi araştırılırken sadece bu bakterilerin intestinal sistemde baskın koloni oluşturulmasına bakılmamalıdır. Yoğurt bakterileri olan *L. bulgaricus* ve *S. termophilus*'un intestinal sistemde koloni oluşturamadıkları bilinmektedir. Buna rağmen bu bakteriler sayesinde bağışıklık sisteminin düzenlenmesine yardımcı oldukları kanıtlanmıştır (Wheeler, J. vd.,1997). Bu da gösteriyor ki probiyotik bakterilerin asıl etkileri baskın kolonizasyonda değil de bağışıklığın düzenlenmesinde yatmaktadır. Alerjik hastalıkların tetiklenmesiyle ilgili bir Hijyen Hipotezi bulunmaktadır (Zeyrek.D.,2008).Hijyen Hipotezine göre sanayileşmiş bir çok ülkede çocuklar steril ortamlarda büyütülmektedir.Steril ortamlarda büyütülen çocukların doğal bağışıklık sistemi iyi gelişmemektedir.Bunun dışında vücutta farklı savunmada kullanılması gereken mekanizma, normalde vücudun zararsız algılaması gereken şeylere tepki göstermektedir.Böylece alerjik duyarlılığın oluştuğu varsayılmaktadır.Kısaca hijyen hipotezi alerjik duyarlılığın bağışıklık sisteminin yanlış konumlandırılmasından kaynaklandığını öne sürmektedir.Buradan hareketle probiyotik bakterilerin bağışıklık sistemini düzenleyerek alerjik hastalıkları önleyici ve tedavi edici yönde olumlu bulabiliriz.

Probiyotik bakteriler oral yollardan alındıklarında mide asitliğinde ve safra tuzları varlığında yaşamlarını sürdürebilmektedir. Buna rağmen probiyotik bakterilerin intestinal kanallara zarar görmeden ulaşabildikleri tamamen kanıtlanmış değildir.Bu nedenle probiyotik bakteriler ilaç olarak alınacaksa kapsülle kaplanarak alınmasına yarar olabilir.

Meta-analiz çalışması sırasında bazı zorluklarla karşılaşmıştır. Bu zorluklardan birisi meta-analiz çalışması için uygun kaynak bulma sorunudur. Bir diğer zorluk ise çalışmaya uygun olarak bulunan çalışma verilerinin, meta-analize tam uygun olarak verilmeyişinden kaynaklanmaktadır. Ulaşılan çalışmalardaki verilerin sunulmasında bir standart olmaması meta-analiz yönteminin uygulanmasını son derece güçleştirmektedir. Araştırmacıların zorlukları aşabilmesi için, üniversitelerimizde meta-analize benzer amaç ve yöntemlerle, deneysel çalışmalar yerine veya deneysel çalışmalara ek olarak, ilişkisel çalışmalar yapılabilir. Nitel çalışmaların da eklendiği daha geniş kapsamlı meta-analizler uygulanabilir

REFERANSLAR

Abrahamsson,T.R., Jakobsson,T., Bottcher,M.F., Fredrikson, M.,Jenmalm,M.C., Bjorksten,B., and Oldaeus,G. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: A double-blind, randomized,placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin Immunol* 119:1174-80.2007.

Akalın,A.S.,Ünal,G.Probiyotikler ve Alerji.Gıda Dergisi,2005

Akçakaya,N., Allerjiler Sempozyumu ,İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 15-16 Mart 2001, İstanbul, s. 45-51

Akgöz, S., Ercan, İ., & Kan, İ. Meta-analizi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 107-112, 2004.

Aldinucci C, Bellussi L, Monciatti G, Passàli GC, Salerni L, Passàli D, Bocci V.*Effects of dietary yoghurt on immunological and clinical parameters of rhinopathic patients.**Pediatr Allergy Immunol.* 2004 Apr;15(2):152-8.

Allen SJ, Jordan S, Storey M, Thornton CA, Gravenor M, Garaiova I, Plummer SF, Wang D, Morgan G.Dietary supplementation with lactobacilli and bifidobacteria is well tolerated and not associated with adverse events during late pregnancy and early infancy. *Microbiol Immunol.* 2009 Apr;53(4):198-205.

Alp G.,Bifidobacterium Cinsi Bakterilerin Bazı Probiyotik Özelliklerin Belirlenmesi.Yüksek Lisans Tezi ,Gazi Üniversitesi,2008

Andersen,A.Z.,Lauritsen,F.R.,Olsen,L.F. On-Line Monitoring of CO₂ Production inLactococcus lactis During Physiological pH Decrease Using Membrane Inlet Mass Spectrometry With Dynamic Calibration. Published online 13 October 2005 in Wiley Inter Science www.interscience.wiley.com

Anonymous. American College of Asthma, Allergy and Immunology. New strategies may halt the atopic march. *School Nurse News*. 2006 Mar;23(2):9-10. PubMed PMID: 16637116.

Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, Tandoi L, Rizzardi S, Boehm G. *Fluctuation of fecal microbiota in individuals with Japanese cedar pollinosis during the pollen season and influence of probiotic intake*. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(2):92-100.

Arthur C Ouwehand, Merja Nermes, Maria Carmen Collado, Nina Rautonen, Seppo Salminen, and Erika Isolauri Arthur C Ouwehand, Nina Rautonen, *Specific probiotics alleviate allergic rhinitis during the birch pollen season*. Functional Foods Forum, Turku University, 20014 Turku, Finland

Aumeunier A, Grela F, Ramadan A, Pham Van L, Bardel E, Gomez Alcala A, Jeannin P, Akira S, Bach JF, Thieblemont N. Systemic Toll-like receptor stimulation suppresses experimental allergic asthma and autoimmune diabetes in NOD mice. *PLoS One*. 2010

Balcı, A. *Sosyal bilimlerde araştırma: Yöntem, teknik ve ilkeler*. Ankara: PegemA Yayıncılık, 2001.

Baldassarre ME, Laforgia N, Fanelli M, Laneve A, Grosso R, Lifschitz C. *Lactobacillus GG improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone*. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2010 Sep 23;74(9):1869-77.

Başığit, G., *Bazı laktik asit bakterilerinin probiyotik olarak kullanılma özellikleri*. Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2004.

Batchelor JM, Grindlay DJ, Williams HC. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2008 and 2009. *Clin Exp Dermatol*. 2010

Bellanti JA, Kadlec JV. Overview of immune-mediated disease: Structure, function and regulation of the immune response. In: *Bronchial Asthma*. EB Weiss, M Stein (eds). 3th ed. Little Brown Comp. Boston pp 50-56, 1993.

Bernet, M.F., Brassart, D., Neeser, J.R., Servin, A. *Adhesion of human bifidobacterial strains to cultured human intestinal epithelial cells and inhibition of enteropathogen-cell interaction.*, *Applied and Environmental Microbiology*. 1993.59: 4121-4128

Bieber T. The pro- and anti-inflammatory properties of human antigen-presenting cells expressing the high affinity receptor for IgE (Fc epsilon RI). *Immunobiology* 2007;212:499-503

Bjarkston B. Evidence of probiotics in prevention of allergy and asthma. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005 Oct;4(5):599-604. Review. PubMed PMID: 16248828.

Black P, Crane J, Fitzharris P, Green C, Jones B, Lampshire P, Lester S, Mitchell E, Molloy S, Nagles H, Nicholson A, Purdie G, Siebers R, Stanley T, Wickens K, Wu L.Br *Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium Vitreoscilla filiformis lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study*. *J Dermatol*. 2008 Dec;159(6):1357-63. Epub 2008 Sep 15.

Blomer N, Sel S, Virna S, Patrascan CC, Zimmermann S, Herz U, Renz H, Garn H. Perinatal maternal application of *Lactobacillus rhamnosus* GG suppresses allergic

airway inflammation in mouse offspring. *Clin Exp Allergy*. 2007 Mar;37(3):348-57. PubMed PMID: 17359385.

Bode L., Rudloff S., Kunz C., Strobel S. and Klein N. *Human milk oligosaccharides reduce platelet-neutrophil complex formation leading to a decrease in neutrophil β 2 integrin expression.* *Journal of Leukocyte Biology*. 2004;76:820-826.

Boehm G and Stahl B, *Oligosaccharides from Milk*, *J. Nutr.* 137: 847S–849S, 2007

Boehm G, Stahl B, Jelinek J, Knol J, Miniello V, Guido E. Moro, *Prebiotic carbohydrates in human milk and formulas.* *Acta Paediatrica*. 2005; 94, 18–21

Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen CL, Gershwin ME. Probiotics and immunity. *J Gastroenterol*. 2009

Böttcher MF, Abrahamsson TR, Fredriksson M, Jakobsson T, Björkstén B. *Phase I trial of a Lactobacillus crispatus vaginal suppository for prevention of recurrent urinary tract infection in women.* *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2007;2007:35387.

Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. *Probiotic use in clinical practice: what are the risks?* *Am J Clin Nutr*. 2006 Jun;83(6):1256-64; quiz 1446-7. Review. PubMed PMID: 16762934.

Boyle RJ, Tang ML. *The role of probiotics in the management of allergic disease.* *Clin Exp Allergy*. 2006 May;36(5):568-76. Review. PubMed PMID: 16650040.

Boyle, R.J. *Are probiotics useful for treating or preventing eczema?* Department of Paediatrics, Imperial College London United Kingdom DOI:10.1594/eaacinet2008/EO/9-250808

Bozkurt,H.,Aslım,B.İmmobilizasyonun Probiyotik Kùltürlerde Kullanımı . Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi Yıl: 2004 Cilt: 02 Sayı: 07 Sayfa: 01-14

Briczinski, E.P.Briczinski, E.P. *Characterization Of Strains Bifidobacterium Animalis ssp. Lactis From Commercial Starter Culture Manufacturers –A Study of Glucose Transport.*The Pennsylvania State University .The Graduate School Department of Food Science. Doctor of Philosophy .December ,2007

Brouwer, M. L., Wolt-Plompen, S. A. A., Duboisw, A. E. J., Heidew S., Jansenz,D. F., Hoijer, M. A.,Kauffmanw, H. F. and Duiverman E. J. *No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial.* Clinical and Experimental Allergy, 36, 899–906.2006.

Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H, et al. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the StapHylococcus aureus-derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 1999;103:119-124.

Burr ML. What causes asthma and can it be prevented? Practitioner. 2001 Feb;245(1619):80, 84-6, 89. Review. PubMed PMID: 11221523.

Busse W, Kraft M. Cysteinyl leukotrienes in allergic inflammation strategic target for therapy. Chest. 2005;127: 1312-26.

Büyüköztürk, Ş. *Nicel Araştırma Yöntemleri.* MKÜ Sosyal Bilimler Enstitüsü tarafından Hatay'ın Anavatan'a katılımının 70. yılı etkinlikleri çerçevesinde düzenlenen Sosyal Bilimlerde Araştırma Seminerleri, 25 Nisan 2009, Antakya,2009.

Cabana MD, McKean M, Wong AR, Chao C, Caughey AB.*Examining the hygiene hypothesis: the Trial of Infant Probiotic Supplementation.* Paediatr Perinat Epidemiol. 2007 Nov;21 Suppl 3:23-8.

Cabana MD, McKean M, Wong AR, Chao C, Caughey AB. *Preliminary evidence of the efficacy of probiotic eye-drop treatment in patients with vernal keratoconjunctivitis*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2008 Mar;246(3):435-41. Epub 2007 Nov 27

Çağatay P. Meta-analiz ve Sağlık Bilimlerinde bir Uygulaması. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1994.

Çakır, İ., *Et tavuklarının körbarsak florasında yer alan laktobasillerin proteolitik aktiviteleri ve organik asit oluşturma yeteneklerinin belirlenmesi*. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi , 1996.

Çakır,İ.Laktobasillus ve Bifidobakterilerde Bazı Probiyotik Özelliklerin Belirlenmesi Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi , 2003. www.acikarsiv.ankara.edu.tr

Çakır,İ.*Probiyotikler:Tanımı,Etki Mekanizması,Seçim ve Güvenilirlik kriterleri*.GıdaDergisi,.29(6):427-434,2004

Camnalbur, M. *Bilgisayar Destekli Öğretimin Etkililiği Üzerine Bir Meta Analiz Çalışması*. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü,2008.

Cardona ID, Cho SH, Leung DY. Role of bacterial superantigens in atopic dermatitis: implications for future therapeutic strategies. Am J Clin Dermatol 2006;7:273-239

Çarkungöz ,E.,Ediz,B., Meta Analizi ,Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Uludag Univ. J. Fac. Vet. Med. 28. 2009.

Çarkungöz, E., Ediz,B.,Normand ,S.L.T., *Tutorial in Biostatistics Meta Analysis: Formulating, Evaluating, Combining and Reporting. Stat Med.*, 18, 321- 59.,1999.

Çarkungöz,E.Meta Analizin Veteriner Hekimlikte Uygulanması . Yüksek Lisans Tezi, Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,2010.

Çatal ,F. , Mete ,E. Tayman ,C., Kara,S., Çocukluk Çağında Allerjik Rinit Yeni Tıp Dergisi 2008;25:7-10

Celia, C.F., Studies on the interaction between gastrointestinal bacteria and epithelial cells. Institute of Parasitology .Postdoctoral Studies.McGill University, Montreal,2008.

Chambers, E. An Introduction to meta-analysis with articles from The Journal of Educational Research (1992–2002). The Journal of Educational Research. 98(1), 35–44. ,2004.

Chan-Yeung M, Becker A. Primary prevention of childhood asthma and allergic disorders. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2006 Jun;6(3):146-51. Review. PubMed PMID: 16670504.

Chen YS, Jan RL, Lin YL, Chen HH, Wang JY. *Randomized placebo-controlled trial of lactobacillus on asthmatic children with allergic rhinitis.* Pediatr Pulmonol. 2010 Nov;45(11):1111-20.

Chichlowski M.Effect of Probiotic Consortium On Level And Mechanism of İntestine Function, Doctor of Philosophy Physiology Raleigh, North Carolina ,2006
Chouraqui JP, Van Egroo LD, Fichot MC.*Acidified milk formula supplemented with bifidobacterium lactis: impact on infant diarrhea in residential care settings.*J Allergy Clin Immunol. 2004 Jul;114(1):131-6.

Çınar, İ.ve Dayısoylu, S.*Sağlık ve Beslenmede Sinbiyotikler*,Gıda Dergisi,2005

Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I, Tosca MA.*Bacillus clausii exerts immunomodulatory activity in allergic subjects: a pilot study*.Pediatr Allergy Immunol. 2005 Aug;16(5):433-8.

Crane J. Asthma and allergic diseases: is there a downside to cleanliness and can we exploit it? Eur J Clin Nutr. 2002 Dec;56 Suppl 4:S39-43. Review. PubMed PMID: 12556946.

Crane J. Pro and anti: the biotics of allergic disease. Thorax. 2002 Oct;57 Suppl 2:II40-II46. Review. PubMed PMID: 12364710; PubMed Central PMCID: PMC1765998.

Czaja CA, Stapleton AE, Yarova-Yarovaya Y, Stamm WE.*Phase I trial of a \square Lactobacillus crispatus vaginal suppository for prevention of recurrent urinary tract infection in women*. Infect Dis Obstet Gynecol. 2007;2007:35387.

Czaja CA, Stapleton AE, Yarova-Yarovaya Y, Stamm WE.*The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial*. J Allergy Clin Immunol. 2008 Jun;121(6):1448-54. Epub 2008 Apr 24.

Das UN. Essential fatty acids as possible enhancers of the beneficial actions of probiotics. Nutrition. 2002 Sep;18(9):786. Review. PubMed PMID: 12297226.

de Moer A, Bourdet-Sicard R, Moingeon P. Lactic acid bacteria as adjuvants for sublingual allergy vaccines. Vaccine. 2010.

Decoster, J. *Meta-analysis notes*. www.stat-help.com/notes adresinden 20.11.2006 tarihinde indirilmiştir.2004.

Del Giudice MM, Leonardi S, Maiello N, Brunese FP. Food allergy and probiotics in childhood. *J Clin Gastroenterol*. 2010.

del Giudice MM, Rocco A, Capristo C. Probiotics in the atopic march: highlights and new insights. *Dig Liver Dis*. 2006 Dec;38 Suppl 2:S288-90. Review. PubMed PMID: 17259093.

Delgado,S.,Suarez,A.,Otero,L.,Mayo,B., *Variation of microbiological and biochemical parameters in the faeces of two healthy people over a 15 day period*, *Eur J Nutr*.2004. 43 : 375–380

Demirel, D. *Klinik Çalışmalarda Meta Analizi Uygulamaları*. Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü,2005.

Dhanasekaran,D. ve ark.,*Probiotics effect of lactobacillus isolates against bacterial pathogens in clarias orientails*, *Facta Universitatis Medicine and Biology* Vol.15, No 3, 2008, pp. 97 - 102.

Donald YML. Immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002;22:73-90.70

Dotterud CK, Storr O, Johnsen R, Oien T. *Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial*. *Br J Dermatol*. 2010 Sep;163(3):616-23.

Dotterud CK, Storro O, Johnsen R, Oien T *Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial*.*Clin Exp Allergy*. 2010 Sep;40(9):1398-405. Epub 2010 Jun 28.

Dreborg S. The implications of nomenclature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002 Dec;89(6 Suppl 1):83-5. PubMed PMID: 12487211.

Durlu-Özkaya, F., *Salamura beyaz peynirden izole edilen bazı laktokok, enterokok ve laktobasil suşlarının proteolitik aktivite, bakteriyosin etkenliği ve biyojen amin oluşumu açısından karşılaştırılması.* Doktora Tezi Ankara Üniversitesi,2001.

Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, Lee R, Blessing- Moore J, et al. Diagnosis and management of rhinitis complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81: 478-518

Ellis C, Luger T, Abeck D, Allen R, Graham-Brown RAC, Prost YD, et al. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II):clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol* 2003;148(suppl.63):3-10.

Elwood M., *Clinical Appraisal of Epidemiological Studies and Clinical Trials, 3rd.*2003.

Emeryk A, Bartkowiak-Emeryk M. Progress in pediatric allergology in 2001. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med.* 2003;58(1):167-71. Review. PubMed PMID: 15314979.

Espinosa R.M., Tamez M. and Prieto P., *Efforts to emulate human milk oligosaccharides, British Journal of Nutrition* (2007), 98,S74–S79.2007

F.K. Michaelsen. *Probiotics, breastfeeding and atopic eczema.* *Acta Derm Venereol* 2005; Suppl. 215: 21–24 4.

Feleszko W, Jaworska J, Hamelmann E. Toll-like receptors--novel targets in allergic airway disease (probiotics, friends and relatives). *Eur J Pharmacol*. 2006 Mar 8;533(1-3):308-18. Epub 2006 Jan 24. Review. PubMed PMID: 16436277.

Feleszko W, Jaworska J, Rha RD, Steinhausen S, Avagyan A, Jaudszus A, Ahrens B, Groneberg DA, Wahn U, Hamelmann E. Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2007 Apr;37(4):498-505. PubMed PMID: 17430345.

Fischer S, Ring J, Abeck D. [Atopic eczema. Spectrum of provocation factors and possibilities for their effective reduction and elimination]. *Hautarzt*. 2003 Oct;54(10):914-24. Review. German. PubMed PMID: 14513237.

Fölster-Holst R, Müller F, Schnopp N, Abeck D, Kreiselmaier I, Lenz T, von Räden U, Schrezenmeir J, Christophers E, Weichenthal M. *Allergy in marathon runners and effect of Lactobacillus GG supplementation on allergic inflammatory markers*. *Respir Med*. 2007 Jun;101(6):1123-31. Epub 2006 Dec 29.

Fooks.L.J.,Gibson.G.R. *Probiotics as modulators of the gut flora*. Food Microbial Sciences Unit, School of Food Biosciences, The University of Reading, Whiteknights, Reading. *British Journal of Nutrition*, 2002,88, S39–S49

Forsythe P, Inman MD, Bienenstock J. Oral treatment with live *Lactobacillus reuteri* inhibits the allergic airway response in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Mar 15;175(6):561-9. Epub 2007 Jan 4. PubMed PMID: 17204726.

Forsythe P. Probiotics and lung diseases. *Chest*. 2011 Apr;139(4):901-8. PubMed

Frece J., B. Kos B., Svetec, I.K., Zgaga, Mrsa Z. V. and Suskovic J. *Importance of S-layer proteins in probiotic activity of Lactobacillus acidophilus M92*. Departments of Biochemical Engineering, and Chemistry and Biochemistry, Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Croatia Journal of Applied Microbiology 2005, 98, 285–29

Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. J Allergy Clin Immunol. 2005 Jun;115(6):1238-48. Review. PubMed PMID: 15940141.

Fujiwara, D., Wakabayashi, H., Watanabe, H., Nishida, S., and Iino, H. *Probiotic May Prevent Eczema Abstracted from Kalliomaki Met al, Lancet 2001; 357: 1076-1079 A Double-blind Trial of Lactobacillus paracasei Strain KW3110 Administration for Immunomodulation in Patients with Pollen Allergy* Allergology International. 2005;54:143-149

Furrie E. Probiotics and allergy. Proc Nutr Soc. 2005 Nov;64(4):465-9. Review. PubMed PMID: 16313688.

Gauss, CF. *Theoria motus corporum coelestium in sectionis conicis solem ambientum*, Hamburg: Perthes and Beser, 1809.

Gemicioğlu, B. *Allerji - Astım Sempozyumu*. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 6 Mart 1998, İstanbul, s. 9-18

Gerard JW, Blumenthal MN. Genetic factors. In: *Bronchial Asthma*. EB. Weiss, M.Stein (eds) 3th ed. Little Brown Comp. Boston pp 26-31, 1993.

Gerasimov, S.V., Vasjuta, V.V., Myhovych, O.O., Bondarchuk, L.I. *Probiotic supplement reduces atopic dermatitis in preschool children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial*. Am J Clin Dermatol.11(5):351-61. 2010.

Giovanni V. Coppa, Bruni S, Morelli L, Soldi S, and Gabrielli O, The First Prebiotics in Humans: Human Milk Oligosaccharides, *J Clin Gastroenterol*, Volume 38, Supp. 2, July 2004

Giovannini M, Agostoni C, Riva E, Salvini F, Ruscitto A, Zuccotti GV, Radaelli G; Felicita Study Group. A randomized prospective double blind controlled trial on effects of long-term consumption of fermented milk containing *Lactobacillus casei* in pre-school children with allergic asthma and/or rhinitis. *Pediatr Res*. 2007 Aug;62(2):215-20. PubMed PMID: 17597643.

Giovannini M, Agostoni C, Riva E, Salvini F, Ruscitto A, Zuccotti GV, Radaelli G; *Increased activation of GATA-3, IL-2 and IL-5 of cord blood mononuclear cells in infants with IgE sensitization*. Felicita Study Group. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Mar;19(2):132-9. Epub 2007 Jul 25

Giudice M. M., Leonardi,S., Maiello,N.,Paolo F.,B., *Food Allergy and Probiotics in Childhood* .*J Clin Gastroenterol* 2010;44:S22–S25

Giudice, M. M. and Luca,M. G. *The Role of Probiotics in the Clinical Management of Food Allergy and Atopic Dermatitis* .*J Clin Gastroenterol* • Volume 38, Supp. 2, July 2004

Godard P, Chanez P, Demoly P, Bousquet J, Pujol J L, Michel FB. *Asthmologie* 1. Ed, Masson SA. Paris 1996.

Gold MS, Kemp AS. Atopic disease in childhood. *Med J Aust*. 2005;182: 298-304.

Gönülateş,N.,*Kefirin İnsanlar Üzerine İmmünomodülatör Etkilerinin Araştırılması*,Yükseklisans Tezi,Süleyman Demirel Üniversitesi,2008

Grüber C, Wendt M, Sulser C, Lau S, Kulig M, Wahn U, Werfel T, Niggemann B. *Oral delivery of Lactobacillus casei Shirota modifies allergen-induced immune responses in allergic rhinitis*. Clin Exp Allergy. 2008 Aug;38(8):1282-9. Epub 2008 May 28.

Gueniche A, Knaudt B, Schuck E, Volz T, Bastien P, Martin R, Röcken M, Breton L, Biedermann T. Effect of fermented milk prepared with two probiotic strains on Japanese cedar pollinosis in a double-blind placebo-controlled clinical study. Int J Food Microbiol. 2009 Jan 15;128(3):429-34. Epub 2008 Oct 7.

Gürsoy, O.ve Kınık, Ö. *Probiyotik Bakterilerin Klinik Uygulamalarında Yeni Gelişmeler-II*, Ege Üniv. Ziraat Fak. Dergisi, 2006, 43(1):189-196

Hacıbektaşoğlu, A., Eyigün, C. P. ve Özsoy, M.F., “Gıda elleycilerinde burun ve boğaz portörlüğü”, *Mikrobiyol. Bült.*, 27: 62-70 (1993).

Hamer, R. ve Simpson, P. Tools for meta-analysis. *Proceedings of the Twenty-Seventh Annual SAS* (Bildiri No: 250). NC: SAS Institute Inc.,2002.

Hartung,J., Knapp,G., Sinha,BK. Statistical Meta Analysis with Applications. John Wiley& Sons, Inc. Publication, New Jersey, page 63-68, 2008.

Hasselblad V. Meta – Analysis in Environmental Statistics. G.P.Patil and C.R. Rao (editors), Handbook of Statistics 12, 691 – 716, North – Holland, Amsterdam, London, New York, Tokyo. 1994.

Hedges L.V., Meta Analysis. *Journal of Educational Statistics*, 279- 96. 1992.

Hedges L.V., Olkin,I., Statistical Methods for Meta Analysis, Academic Pres, 361 p. 1995.

Helin T, Haahtela S, Haahtela T. No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 53103), on birch-pollen allergy: a placebo-controlled double-blind study. *Allergy*. 2002 Mar;57(3):243-6. PubMed PMID: 11906339.

Henry M, Donald YML. Allergic Rhinitis. In Robert MK, Richard EB, Hal BJ, Bonita F ST, editors. 18th ed. *Nelson Textbook of Pediatrics* Saunders Elsevier 2008. p.949-92.

Hol J, van Leer EH, Elink Schuurman BE, de Ruiter LF, Samsom JN, Hop W, Neijens HJ, de Jongste JC, Nieuwenhuis EE; Cow's Milk Allergy Modified by Elimination and Lactobacilli study group. *Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebo-controlled study*. *Clin Exp Allergy*. 2008 Aug;38(8):1342-8. Epub 2008 May 8.

Hong HJ, Kim E, Cho D, Kim TS. Differential suppression of heat-killed lactobacilli isolated from kimchi, a Korean traditional food, on airway hyper-responsiveness in mice. *J Clin Immunol*. 2010

Hougee S, Vriesema AJ, Wijering SC, Knippels LM, Folkerts G, Nijkamp FP, Knol J, Garssen J. Oral treatment with probiotics reduces allergic symptoms in ovalbumin-sensitized mice: a bacterial strain comparative study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010

Hunink M, Glasziou P, Siegel J, Weeks J, Pliskin J, Elstein A, et al. *Decision making in health and medicine: Integrating evidence and values*. Cambridge: Cambridge University Press; 2001.

Hunter J., Schmidt F.L., Jackson G.B., Meta-Analysis: Cumulating research findings across studies, Sage Publication, California, page 56-62, 1982.

Huurre A, Laitinen K, Rautava S, Korkeamäki M, Isolauri E. *J Nutr.* 2008 Jun;138(6):1091-5. *Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life.* *J Nutr.* 2008 Jun;138(6):1091-5.

Iovieno A, Lambiase A, Sacchetti M, Stampachiacchiere B, Micera A, Bonini S. *Immunomodulatory effects of the intake of fermented milk with Lactobacillus casei DN114001 in lactating mothers and their children.* *Br J Nutr.* 2008 Oct;100(4):834-45. Epub 2008 Mar 17.

İrkin, İ., Eren, U.V. Bazı Probiyotik Bakterilerin Süt Ürünlerinde Oluşturduğu Konjuge Linoleik Asidin Sağlık Yönünden Önemi. *Gıda Dergisi.* 2008. 33 (2) : 83-89

Isolauri E, Kalliomaki M, Rautava S, Salminen S, Laitinen K. Obesity - extending the hygiene hypothesis. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2009

Isolauri E, Ouwehand AC, Laitinen K. Novel approaches to the nutritional management of the allergic infant. *Acta Paediatr Suppl.* 2005 Oct;94(449):110-4. PubMed PMID: 16214776.

Isolauri E. Dietary modification of atopic disease: Use of probiotics in the prevention of atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004 Jul;4(4):270-5. Review. PubMed PMID: 15175140.

Isolauri, E., Arvola, T., Sütas, Y., Moilanen, E. And Salminen, S. *Probiotics in management of atopic eczema.* *Clinical and Experimental allergy, Volume 30, p.1604-1610.* 2000.

Ivory K, Chambers SJ, Pin C, Prieto E, Arqués JL, Nicoletti C. *Effect of a milk formula containing probiotics on the fecal microbiota of asian infants at risk of atopic diseases*. *Pediatr Res*. 2007 Dec;62(6):674-9.

Jaber R. Respiratory and allergic diseases: from upper respiratory tract infections to asthma. *Prim Care*. 2002 Jun;29(2):231-61. Review. PubMed PMID: 12391710.

Jenness R., *The composition of human milk*, *Semin Perinatol*. 1979 Jul;3(3):225-39

Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TAE, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-836.

Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TAE, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-836.

Johansson SGO, Hourihane JOB, Bousquet J ve ark. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24.

Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wütrich B. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56:813-824.

Kahraman, R. *Probiyotiklerin buzağaların büyümesi üzerine etkisi*. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1993.

Kalliomaki M, Antoine JM, Herz U, Rijkers GT, Wells JM, Mercenier A. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of allergic diseases by probiotics. *J Nutr*. 2010

Kalliomaki M, Isolauri E. Pandemic of atopic diseases--a lack of microbial exposure in early infant Curr Drug Targets Infect Disord. 2002 Sep;2(3):193-9. Review. PubMed PMID: 12462124.

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. *Allergy Asthma Immunol*. 104(4):343-8.2010.

Kankaanpa, E., Yanga, B., Kallio, P., Isolauri, E., Salminen, J. *Influence of probiotic supplemented infant formula on composition of plasma lipids in atopic infants*. *Journal of Nutritional Biochemistry* 13:364–369.2002.

Kavas, S.T., *Probiyotik Mikroorganizmaların Gastrointestinal Sistem Uyumluluğu ve Enterik Patojenlere Etkisi*, Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi, 2007

Kawase M, He F, Kubota A, Hiramatsu M, Saito H, Ishii T, Yasueda H, Akiyama K. *Pro- and prebiotic supplementation induces a transient reduction in hemoglobin concentration in infants*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Nov;49(5):626-30.

Kılıçturgay K. İmmünolojinin Gelişimi. In: İmmünoloji. K Kılıçturgay (ed). Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri, Bursa, pp2, 1997.

Kim H., Kwack K., Kim , D.Y. Ji , G. *Probiotics against allergy: data, doubts, and perspectives* Allergy 2002; 57: 185–187

Kim JH, Ellwood PE, Asher MI. Diet and asthma: looking back, moving forward. *Respir Res.* 2009.

Kim, J.Y., Kwon, J.H., Ahn, S.H., Lee, S.I., Han, Y.S., Choi, Y.O., Lee, S.Y., Ahn, K.M., Ji, G.E. . *Effect of probiotic mix (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.* *Pediatr Allergy Immunol* 21: 386–393. 2010

Kirjavainen P.V., Salminen S.J., Isolauri E. *Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 36(2):223-7. 2003.

Kirjavainen PV, Arvola T, Salminen SJ, Isolauri E. *Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: a target of bifidobacterial therapy at weaning?* *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2006 Apr;46(3):400-9.

Kool, J., Bachmann, S., Oesch, P., Knuesel, O., Ambergen, T., Bie R.D. ve diğeri. Fonksiyon-merkezli rehabilitasyon, akut olmayan nonspesifik bel ağrılı hastalarda iş günü sayısını arttırır: Randomize kontrollü bir çalışmanın 1 yıllık sonuçları. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2007, Cilt: 2, Sayı: 4.

Kopp MV, Salfeld P. Probiotics and prevention of allergic disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009

Kopp,M., Hennemuth,I.,Heinzmann,A., Urbanek,R. *Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Probiotics for Primary Prevention: No Clinical Effects of Lactobacillus GG Supplementation.* Pediatrics, Volume 121, Number 4.2008.

Koyama T, Kirjavainen PV, Fisher C, Anukam K, Summers K, Hekmat S, Reid G. Development and pilot evaluation of a novel probiotic mixture for the management of seasonal allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;154(3):236-45. Epub 2010 Sep 21.

Kramer MS, Matush L, Bogdanovich N, Dahhou M, Platt RW, Mazer B. The low prevalence of allergic disease in Eastern Europe: are risk factors consistent with the hygiene hypothesis? *Clin Exp Allergy.* 2009

Kristal L, Klein PA. Atopic dermatitis in infants and children. An update. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47(4):877-895.

Kubota A, He F, Kawase M, Harata G, Hiramatsu M, Salminen S, Iino H. Lactobacillus strains stabilize intestinal microbiota in Japanese cedar pollinosis patients. *Allergy Asthma Proc.* 2009 Jul-Aug;30(4):397-405.

Küçükönder, H. *Meta Analizinde Modeller ve Kullanılan Yöntemler.* Kahramanmaraş: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları.,1999.

Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Haahtela T, Savilahti E. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2009

Kuitunen M, Kukkonen K, Savilahti E. *Clin Pediatr (Phila)*. *Growth and tolerance of healthy term infants receiving hydrolyzed infant formulas supplemented with Lactobacillus rhamnosus GG: randomized, double-blind, controlled trial*. 2009 Sep;48(7):734-44. Epub 2009 Mar 4.

Kuitunen, Mikael MD, PhD a; Kukkonen, Kaarina MD a; Juntunen-Backman, Kaisu MD, PhD a; Korpela, Riitta PhD c,d; Poussa, Tuija e; Tuure, Tuula PhD d; Haahtela, Tari MD, PhD a; Savilahti, Erkki MD, PhD b *Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort*. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 123(2):335-341, February 2009. Article.

Kukkonen AK, Kuitunen M, Savilahti E, Pelkonen A, Malmberg P, Mäkelä M. *Airway inflammation in probiotic-treated children at 5 years*. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011

Kukkonen K, Kuitunen M, Haahtela T, Korpela R, Poussa T, Savilahti E. *High intestinal IgA associates with reduced risk of IgE-associated allergic diseases*. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010

Kukkonen K, Kuitunen M, Haahtela T, Korpela R, Poussa T, Savilahti E. *A randomized prospective double blind controlled trial on effects of long-term consumption of fermented milk containing Lactobacillus casei in pre-school children with allergic asthma and/or rhinitis*. *Pediatr Res*. 2007 Aug;62(2):215-20.

Kukkonen K, Nieminen T, Poussa T, Savilahti E, Kuitunen M. *Preliminary human study for possible alteration of serum immunoglobulin E production in perennial allergic rhinitis with fermented milk prepared with Lactobacillus gasseri TMC0356*. *Microbiol Immunol*. 2006;50(9):701-6.

Kukkonen K, Nieminen T, Poussa T, Savilahti E, Kuitunen M. *Pediatr Allergy Effect of probiotics on vaccine antibody responses in infancy--a randomized placebo-controlled double-blind trial. Immunol. 2006 Sep;17(6):416-21.*

Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Kuitunen M. *Long-term safety and impact on infection rates of postnatal probiotic and prebiotic (synbiotic) treatment: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Dermatol. 2011 Feb;38(2):131-*

Kukkonen,K., Savilahti,E., MD, Haahtela,T., MD, Juntunen Backman,K.,Korpela,R., Poussa,T.,Tuure,T., and Kuitunen, M. *Probiotics and prebiotic galactooligosaccharides in the prevention of allergic diseases: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Allergy Clin.Immunol.119:192-8.2007.*

Kurt, S. *Meta Analizi ve Klinik Çalışmalarda Kullanımı Üzerine Bir Uygulama. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü,2009.*

Laiho, K. Hoppu, U. Ouwehand, A. C. , Salminen, S. and Isolauri, E. *Probiotics: on-going research on atopic individuals British Journal of Nutrition (2002), 88, Suppl. 1, S19–S27*

Laitinen K, Poussa T, Isolauri E; Nutrition, Allergy, High intestinal IgA associates with reduced risk of IgE-associated allergic diseases. *Mucosal Immunology and Intestinal Microbiota Group. Pediatr Allergy Immunol. 2010 Feb;21(1 Pt 1):67-73. Epub 2009 Jun 26.*

Larsen N, Vogensen FK, Gobel R, Michaelsen KF, Abu Al-Soud W, Sorensen SJ, Hansen LH, Jakobsen M *Predominant genera of fecal microbiota in children with atopic dermatitis are not altered by intake of probiotic bacteria Lactobacillus*

acidophilus NCFM and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bi-07. Eur J Clin Nutr. 2011 Feb;65(2):175-83. Epub 2010 Nov 17.

Legendre, A.M. Nouvelles méthodes pour la détermination des orbites des comètes, Paris: Sourcier, 1805.

Leung DYM, Allergic immune response. In: Allergy, Asthma, and Immunology from Infancy to Adulthood. CW Bierman, DS Pearlman, GG Shapiro, WW Busse (Eds). 3th ed WB Saunders Co, Philadelphia, pp68, 1996.

Li CY, Lin HC, Hsueh KC, Wu SF, Fang SH. Oral administration of *Lactobacillus salivarius* inhibits the allergic airway response in mice. Can J Microbiol. 2010

Liu T, Wang BQ, Yang PC. A possible link between sinusitis and lower airway hypersensitivity: the role of Staphylococcal enterotoxin B. Clin Mol Allergy 2006;4:7.

Lodinová-Zádníková R, Prokesová L, Kocourková I, Hrdý J, Zizka J. *Prevention of allergy in infants of allergic mothers by probiotic Escherichia coli*. Allergy. 2009 .64(9):1349-58.

Lorente F, Isidoro M, D'òvila I, Laffond E, Moreno E. Prevention of allergic diseases. Allergol Immunopathol (Madr). 2007.

Ly NP, Litonjua A, Gold DR, Celedin JC. Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: Interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity J Allergy Clin Immunol. 2011

Mah KW, Chin VI, Wong WS, Lay C, Tannock GW, Shek LP, Aw MM, Chua KY, Wong HB, Panchalingham A, Lee BW. *The immune system in healthy adults and*

patients with atopic dermatitis seems to be affected differently by a probiotic intervention. Clin Exp Allergy. 2008 Jan;38(1):93-102. Epub 2007 Nov 19.

Mark B, Donald YML. Atopic Dermatitis. In: Middleton E, Ellis EF, Yunginger JW, Reed CE, Adkinson NF, Busse WW (Eds.). Allergy Principles and Practice. Fifth ed. St. Louis: Mosby;1998. p.1123-34.

Marschan E, Honkanen J, Kukkonen K, Kuitunen M, Savilahti E, Vaarala O. *Lack of effect of Lactobacillus GG in breast-fed infants with rectal bleeding: a pilot double-blind randomized controlled trial.* J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007 Aug;45(2):247-51.

Martinez-Canavate, A., Sierra, S., Lara-Villoslada, F., Romero, J., Maldonado, J., Boza, J., Xaus, J., Olivares, M. *A probiotic dairy product containing L. gasseri CECT5714 and L. coryniformis CECT5711 induces immunological changes in children suffering from allergy.* Pediatr Allergy Immunol 2009; 20: 592–600.

Mastrandrea F, Coradduzza G, Serio G, Minardi A, Manelli M, Ardito S, Muratore L. Probiotics reduce the CD34+ hemopoietic precursor cell increased traffic in allergic subjects. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2004 Apr;36(4):118-22. PubMed PMID: 15180351.

Matricardi PM, Bjorksten B, Bonini S, Bousquet J, Djukanovic R, Dreborg S, Gereda J, Malling HJ, Popov T, Raz E, Renz H, Wold A; EAACI Task Force 7. Microbial products in allergy prevention and therapy. Allergy. 2003 Jun;58(6):461-71. Review. PubMed PMID: 12757444.

Matricardi PM. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: controversial aspects of the 'hygiene hypothesis'. Clin Exp Immunol. 2010

Mellis CM. Is asthma prevention possible with dietary manipulation? *Med J Aust.* 2002 Sep 16;177 Suppl:S78-80. PubMed PMID: 12225269.

Miniello VL, Brunetti L, Tesse R, Natile M, Armenio L, Francavilla R., Lactobacillus reuteri modulates cytokines production in exhaled breath condensate of children with atopic dermatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 May;50(5):573-6.

Moore DC, Elsas PX, Maximiano ES, Elsas MI. Impact of diet on the immunological microenvironment of the pregnant uterus and its relationship to allergic disease in the offspring--a review of the recent literature. *Sao Paulo Med J.* 2006 Sep 7;124(5):298-303. Review. PubMed PMID: 17262164.

Moreira A, Kekkonen R, Korpela R, Delgado L, Haahtela T. Allergy in marathon runners and effect of Lactobacillus GG supplementation on allergic inflammatory markers. *Respir Med.* 2007 Jun;101(6):1123-31. Epub 2006 Dec 29. PubMed PMID: 17196811.

Moreira A, Kekkonen R, Korpela R, Delgado L, Haahtela T. *Effects of probiotics on allergic rhinitis induced by Japanese cedar pollen: randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial.* *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;143(1):75-82. Epub 2006 Dec 29.

Morisset M, Aubert-Jacquin C, Soulaines P, Moneret-Vautrin DA, Dupont C. A non-hydrolyzed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy. *Can J Microbiol.* 2010 Sep;56(9):730-8.

Morita H, He F, Kawase M, Kubota A, Hiramatsu M, Kurisaki J, Salminen S. *Effects of probiotic supplementation for the first 6 months of life on allergen- and vaccine-specific immune responses*. Clin Exp Allergy. 2006 Oct;36(10):1227-35.

Moroi M, Uchi S, Nakamura K, Sato S, Shimizu N, Fujii M, Kumagai T, Saito M, Uchiyama K, Watanabe T, Yamaguchi H, Yamamoto T, Takeuchi S, Furue M. *Beneficial effect of a diet containing heat-killed Lactobacillus paracasei K71 on adult type atopic dermatitis*. FEMS Microbiol Ecol. 2011 Mar;75(3):482-96. doi:10.1111/j.1574-6941.2010.01024.x. Epub 2011 Jan 11.

Motulsky H. *Intuitive biostatistics*. New York: Oxford University Press; 1995.

Mukerji SS, Pynnonen MA, Kim HM, Singer A, Tabor M, Terrell JE. *Probiotics as adjunctive treatment for chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial*. Am J Clin Dermatol. 2008;9(2):93-103.

Nagata Y, Yoshida M, Kitazawa H, Araki E, Gomyo T. *Improvements in seasonal allergic disease with Lactobacillus plantarum No. 14*. J Nutr. 2010 Mar;140(3):483-8. Epub 2010 Jan 20.

Niers L, Martín R, Rijkers G, Sengers F, Timmerman H, van Uden N, Smidt H, Kimpen J, Hoekstra M. *The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the Panda study)*. Allergy. 2009. 64(9):1349-58. Nieuwenhuizen NE,

Lopata AL. *Fighting food allergy: current approaches*. Ann N Y Acad Sci. 2005 Nov;1056:30-45. Review. PubMed PMID: 16387675.

Nishimura I, Igarashi T, Enomoto T, Dake Y, Okuno Y, Obata A. *Clinical efficacy of halophilic lactic acid bacterium Tetragenococcus halophilus Th221 from soy sauce moromi for perennial allergic rhinitis*. Pediatrics. 2008 Jul;122(1):8-12.

Normand, S.L.T. Tutorial in Biostatistics Meta- Analysis: Formulating, Evaluating, Combining and Reporting. *Statistics in Medicine*, 18: 321-359, 1999.

Noverr MC, Huffnagle GB. Does the microbiota regulate immune responses outside the gut? *Trends Microbiol.* 2004 Dec;12(12):562-8. Review. PubMed PMID: 15539116.

Novik ,G. I., Samartsev ,A. A., Astapovich ,N. I., Kavrus ,M. A.,and Mikhalyuk ,A. N. *Biological Activity of Probiotic Microorganisms. Institute of Microbiology, National Academy of Sciences of Belarus,Belarus Applied Biochemistry and Microbiology, 2006, Vol. 42, No. 2, pp. 166–17*

Nowroozi, J.,Mirzaii,M., Norouzi,M. Study of Lactobacillus as Probiotic Bacteria. *Iranian J Publ Health*, Vol. 33, No. 2, pp.1 -7, 2004

Odamaki T, Xiao JZ, Iwabuchi N, Sakamoto M, Takahashi N, Kondo S, Miyaji K, Iwatsuki K, Togashi H, Enomoto T, Benno Y.*Randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus rhamnosus GG as treatment of atopic dermatitis in infancy.* *Allergy.* 2007 Nov;62(11):1270-6.

Odamaki T, Xiao JZ, Iwabuchi N, Sakamoto M, Takahashi N, Kondo S, Iwatsuki K, Kokubo S, Togashi H, Enomoto T, Benno Y.*Examining the hygiene hypothesis: the Trial of Infant Probiotic Supplementation.* *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007 Nov;21 Suppl 3:23-8.

of lactobacillus on asthmatic children with allergic rhinitis. *Pediatr Pulmonol.* 2010

Ogawa T, Hashikawa S, Asai Y, Sakamoto H, Yasuda K, Makimura Y.*A new synbiotic, Lactobacillus casei subsp. casei together with dextran, reduces murine and human allergic reaction.**Eur J Clin Nutr.* 2002 Dec;56(12):1155-61.

Olkin, I. Diagnostic Statistical Procedures In Medical Meta Analyses. *Statistics in Medicine*, 18: 2331-2341, 1999.

Önal,D.,Beyatlı,Y.,Aslım,B., Probiyotik Bakterilerin Epitel Yüzeyle Yayıması,
Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi Yıl: 2005 Cilt: 03 Sayı: 09 Sayfa: 1-10
www.mikrobiyoloji.org/pdf/702050901.pdf

Ortiz-Andrellucchi A, Sánchez-Villegas A, Rodríguez-Gallego C, Lemes A, Molero T, Soria A, Peña-Quintana L, Santana M, Ramírez O, García J, Cabrera F, Cobo J, Serra-Majem L. *Laser acupuncture and probiotics in school age children with asthma: a randomized, placebo-controlled pilot study of therapy guided by principles of Traditional Chinese Medicine*. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007 Mar;18(2):160-6.

Ouwehand, A. C. and Salminen, S. *In vitro Adhesion Assays for Probiotics and their in vivo Relevance: A Review*. *Department of Biochemistry and Food Chemistry, University of Turku, Finland* ,*Microbial Ecology in Health and Disease* 2003; 15: 175-184

Özcan, Ş. *Eğitim yöneticisinin cinsiyet ve hizmetiçi eğitim durumunun görevi etkisi: Bir meta analitik etki analizi*. Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü,2008.

Ozdemir O. Any benefits of probiotics in allergic disorders? *Allergy Asthma Proc*. 2010

Özden, Ali. *İnflamatuvar Barsak Hastalığında Probiyotiklerin Yeri*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Güncel Gastroenteroloji 12,2008.

Passalacqua G, Ciprandi G. Novel therapeutic interventions for allergic rhinitis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006 Dec;15(12):1615-25. Review. PubMed PMID: 17107285.

Passeron T, Lacour JP, Fontas E, Ortonne JP. *Prebiotics and synbiotics: two promising approaches for the treatment of atopic dermatitis in children above 2 years*. *Clin Exp Allergy*. 1998 Dec;28(12):1474-9.

Paul, W. O., Jakki C. C. *Probiotic Bacteria Influence the Composition and Function of the Intestinal Microbiota*. Hindawi Publishing Corporation Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases Volume .2008.

Pelsser LM, Buitelaar JK, Savelkoul HF. ADHD as a (non) allergic hypersensitivity disorder: a hypothesis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009

Pelto L, Isolauri E, Lilius EM, Nuutila J, Salminen S. *Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects*. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Feb;140(2):202-8.

Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy*. 2007

Peng GC, Hsu CH. *The efficacy and safety of heat-killed Lactobacillus paracasei for treatment of perennial allergic rhinitis induced by house-dust mite*. *Allergy*. 2006 Apr;61(4):431-7.

Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, Kuitunen M, Tiittanen M, Vaarala O, Savilahti E. *Lactobacillus GG effect in increasing IFN-gamma production in infants with cow's milk allergy*. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005 Feb;16(1):65-71.

Prescott SL, Wickens K, Westcott L, Jung W, Currie H, Black PN, Stanley TV, Mitchell EA, Fitzharris P, Siebers R, Wu L, Crane J; Probiotic Study Group. *Supplementation with Lactobacillus rhamnosus or Bifidobacterium lactis probiotics in pregnancy increases cord blood interferon-gamma and breast milk transforming growth factor-beta and immunoglobulin A detection.* Clin Exp Allergy. 2008 Oct;38(10):1606-14. Epub 2008 Jul 2.

Rautava S, Kalliomäki M, Isolauri E. *Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant.* J Allergy Clin Immunol. 2002 Jan;109(1):119-21.

Roessler A, Friedrich U, Vogelsang H, Bauer A, Kaatz M, Hipler UC, Schmidt I, Jahreis G. *Low breast milk TGF-beta2 is induced by Lactobacillus reuteri supplementation and associates with reduced risk of sensitization during infancy.* Pediatr Allergy Immunol. 2008 Sep;19(6):497-504. Epub 2008 Jan 22.

Rohr, L.M., *The phosphoketolase from Bifidobacterium lactis: Biochemistry, genetics, and phylogeny*, Eidgenössische Technische Hochschule Zuerich (Switzerland), 2003, 119 pages;

Roll A, Cozzio A, Fischer B, Schmid-Grendelmeier P. *Microbial colonization and atopic dermatitis.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004;4:373-8.

Rose MA, Stieglitz F, Kalksal A, Schubert R, Schulze J, Zielen S. *Efficacy of probiotic Lactobacillus GG on allergic sensitization and asthma in infants at risk.* Clin Exp Allergy. 2010

Rosenfeldt, V., Benfeldt, E., Nielsen, SD., Michaelsen, K.F., Jeppesen, D.L., Valerius, N.H., Paerregaard, A. *Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol. 2003 Feb; 111(2):389-95.

Rudloffl S, Pohlentz G, Diekmann L, Egge H and Kunz C, *Urinary excretion of lactose and oligosaccharides in preterm infants fed human milk or infant formula*, Acta Pzdiatr 85. 598-603. 1996

Rudy, A.C., “A Meta-Analysis Of The Treatment Of Anorexia Nervosa: AProposal”, Ithaca College,2001.

Sachs AP, van der Waaij D, Groenier KH et al. Oropharyngeal fl ora in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. Indigenous oropharyngeal microorganisms in outpatients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1993;148:1302–7.

Sağlam,M., Yüksel,İ.Program Değerlendirmede Meta-Analiz ve Meta Değerlendirme Yöntemleri. Sosyal Bilimler Dergisi, Dumlupınar Üniversitesi,2007.

Saglani S, Bush A. Asthma in preschool children: the next challenge. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009

Şahin, F. *Meta Analizinin Tıpta Kullanımı ve Bir Uygulama*. Doktora Tezi, Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,1999.

Şahin, M. C. *İnternet Tabanlı Uzaktan Eğitimin Etkinliliği: Bir Meta Analiz*. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü,2005.

Salmi H, Kuitunen M, Viljanen M, Lapatto R. Probiotic lactobacilli in breast milk and infant stool in relation to oral intake during the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Sep;49(3):349-54.

Samuli Rautava, MD, Marko Kalliomäki, MD, and Erika Isolauri, MD, PhD *Probiotics during pregnancy and breastfeeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant.* *J. Allergy Clin. Immunology.* 2002.

Scalabrin DM, Johnston WH, Hoffman DR, P'Pool VL, Harris CL, Mitmesser SH. Cow's milk allergy is associated with changes in urinary organic acid concentrations. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010 Mar;21(2 Pt 2):e401-6. Epub 2009 Apr 22.

Schechtman E. Odds ratio, relative risk, absolute risk reduction, and the number needed to treat—which of these should we use? *Value Health* 2002;5:431-6.

Schmidt WP. Model of the epidemic of childhood atopy. *Med Sci Monit.* 2004 Feb;10(2):HY5-9. PubMed PMID: 14737050.

Scott H. Sicherer and Lara S. Ford. *Effects on Eczema and Atopic Sensitization at the Age of 1 Year Probiotic Supplementation in the First 6 Months of Life in at Risk Asian Infants.* *Pediatrics* 2009;124;S112

Sheffer AL. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 75: 227, 1995.

Shelby L.B., Vaske, J.J. Understanding Meta-Analysis: A Review of the Methodological Literature. *Leisure Sciences*, 30(2): 96-110, 2008.

Singh M, Ranjan Das R. Probiotics for allergic respiratory diseases—putting it into perspective. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010

Sistek D, Kelly R, Wickens K, Stanley T, Fitzharris P, Crane J. Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children? *Clin Exp Allergy*. 2006 May;36(5):629-33. PubMed PMID: 16650048.

Sistek D, Kelly R, Wickens K, Stanley T, Fitzharris P, Crane J. *Effect of probiotic Bifidobacterium longum BB536 [corrected] in relieving clinical symptoms and modulating plasma cytokine levels of Japanese cedar pollinosis during the pollen season. A randomized double-blind, placebo-controlled trial.* *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(2):86-93.

Sjögren, Y.M., Duchon, K., Lindh ,F., Björkstén, B. and Ekström E.S., *Neutral oligosaccharides in colostrum in relation to maternal allergy and allergy development in children up to 18 months of age* ,*Pediatr Allergy Immunol* 2007: 18: 20–26

Sly RM. Allergic disorders. In: *Textbook of Pediatrics*. Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Aruin AM (eds).Chapter 133, 1996.

Soh, S. E., Aw ,M., Gerez, I. , Chongw ,Y. S., Rauffw ,M.,Y. Ngz ,P. M., Wong, H. B., Pai ,N. , Lee ,B. W.,and Shek ,L. P. *Probiotic supplementation in the first 6 months of life in at risk Asian infants– effects on eczema and atopic sensitization at the age of 1 year.* *Clinical & Experimental Allergy*, 39, 571–578 .2009

Sönmez, N., Çakmakçı, M., L., Karahan, A., G., *Probiyotik kullanımı ve ülke şartlarında geliştirilmesi.* Ankara Üniversitesi Araştırma Fonu Müdürlüğü, 1999.

Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*.2003;112(6):118-27.

Stanaland BE. Therapeutic measures for prevention of allergic rhinitis/asthma development. *Allergy Asthma Proc.* 2004 Jan-Feb;25(1):11-5. Review. PubMed PMID: 15055555.

Stockert K, Schneider B, Porenta G, Rath R, Nissel H, Eichler I. Laser acupuncture and probiotics in school age children with asthma: a randomized, placebo-controlled pilot study of therapy guided by principles of Traditional Chinese Medicine. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007 Mar;18(2):160-6. Erratum in: *Pediatr Allergy Immunol.* 2007 May;18(3):272. PubMed PMID: 17338790.

Stockert K, Schneider B, Porenta G, Rath R, Nissel H, Eichler I. *Effect of probiotics on vaccine antibody responses in infancy--a randomized placebo-controlled double-blind trial.* *Pediatr Allergy Immunol.* 2006 Sep;17(6):416-21.

Szajewska H, Gawronska A, Wos H, Banaszkiwicz A, Grzybowska-Chlebowczyk U. *Influence of Bifidobacterium longum BB536 intake on faecal microbiota in individuals with Japanese cedar pollinosis during the pollen season.* *J Med Microbiol.* 2007 Oct;56(Pt 10):1301-8.

Talwalkar ,A. and K. Kailasapathy, K. *Metabolic and Biochemical Responses of Probiotic Bacteria to Oxygen.* *J. Dairy Sci.* 86:2537–2546 American Dairy Science Association, 2003.

Tamura M, Shikina T, Morihana T, Hayama M, Kajimoto O, Sakamoto A, Kajimoto Y, Watanabe O, Nonaka C, Shida K, Nanno M. *Clinical efficacy of probiotic Bifidobacterium longum for the treatment of symptoms of Japanese cedar pollen allergy in subjects evaluated in an environmental exposure unit.* *Allergol Int.* 2007 Mar;56(1):67-75. Epub 2007 Jan 29.

Tang ML. Probiotics and prebiotics: immunological and clinical effects in allergic disease. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. 2009;64:219-35; discussion 235-8, 251-7. Epub 2009

Tarım, K. *Kubaşık öğrenme yönteminin matematik öğretimindeki etkinliği ve kubaşık öğrenme yöntemine ilişkin bir meta analiz çalışması*. Doktora tezi, Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana,2003.

Taylor A, Hale J, Wiltschut J, Lehmann H, Dunstan JA, Prescott SL. *Prospective, randomized controlled trial on Lactobacillus rhamnosus in infants with moderate to severe atopic dermatitis*. Br J Dermatol. 2006 Dec;155(6):1256-61.

Taylor AL, Hale J, Wiltschut J, Lehmann H, Dunstan JA, Prescott SL. *Probiotics in the treatment of Japanese cedar pollinosis: a double-blind placebo-controlled trial*. Clin Exp Allergy. 2006 Nov;36(11):1425-35.

Taylor, A.L., Hale, J., Hales, B.J., Dunstan, J.A., Thomas, W.R., Prescott, S.L. *FOXP3 mRNA expression at 6 months of age is higher in infants who develop atopic dermatitis, but is not affected by giving probiotics from birth*. Pediatr Allergy Immunol 18: 10–19 .2007.

Taylor, L., Hale, J., Wiltschut, J., Lehmann, H., Dunstan, J. A. and Prescott, S. L. *Effects of probiotic supplementation for the first 6 months of life on allergen- and vaccine-specific immune responses*. Clinical and Experimental Allergy, 36, 1227–1235.2006.

Taylor,A.L.,Dunstan, A.and Prescott,S. *Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: A randomized controlled trial*. Food

allergy, anaphylaxis dermatology, and drug allergy .American Academy of Allergy, Asthma & Immunology.2007.

Thomas DJ, Husmann RJ, Villamar M, Winship TR, Buck RH, Zuckermann FA. Lactobacillus rhamnosus HN001 attenuates allergy development in a pig model. PLoS One. 2011.

Timmerman, H.M,Koning., C.J.M., Mulder ,L., Rombouts,F.M., Beynen ,A.C. *Monostrain, multistrain and multispecies probiotics- A comparison of functionality and efficacy*, International Journal of Food Microbiology, 219– 233,2004

Topçu, P. *Cinsiyetin Bilgisayar Tutumu Üzerindeki Etkisi: Bir Meta Analiz Çalışması*. Marmara Üniversitesi. Eğitim Bilimleri Enstitüsü,2009.

Torii S, Torii A, Itoh K, Urisu A, Terada A, Fujisawa T, Yamada K, Suzuki H, Ishida Y, Nakamura F, Kanzato H, Sawada D, Nonaka A, Hatanaka M, Fujiwara S. *Effects of oral administration of Lactobacillus acidophilus L-92 on the symptoms and serum markers of atopic dermatitis in children*. World J Gastroenterol. 2009 July 14; 15(26): 3261–3268. Published online 2009 July 14. doi: 10.3748/wjg.15.3261.

Tosca MA, Villa E, Rossi GA. [Future perspectives in the therapy of asthma in children]. Minerva Pediatr. 2008

Turabian, Kate L. *A manual for writers of term papers, theses, and dissertations*. 6th ed. Chicago: University of Chicago Press, 1996.

Tüzün Y, Başaran D. Atopik Dermatitte Tanı ve Güvenli Kortikosteroid Kullanımı. Dermatose. 2003;1;45-48

Vael C, Desager K. The importance of the development of the intestinal microbiota in infancy. *Curr Opin Pediatr*. 2009

Van de Pol MA, Lutter R, Smids BS, Weersink EJ, van der Zee JS. *Synbiotics reduce allergen-induced T-helper 2 response and improve peak expiratory flow in allergic asthmatics* *Allergy*. 2011 Jan;66(1):39-47. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02454.x. Epub 2010 Aug 17.

Van der Aa LB, van Aalderen WM, Heymans HS, Henk Sillevius Smitt J, Nauta AJ, Knippels LM, Ben Amor K, Sprickelman AB; Synbad Study Group. Synbiotics prevent asthma-like symptoms in infants with atopic dermatitis. *Allergy*. 2011

Venter C. Infant atopy and allergic diseases: an introduction to dietary aspects. *J Fam Health Care*. 2009

Verhagen J, Akdis M, Traidl-Hoffmann C, et al. Absence of T-regulatory cell expression and function in atopic dermatitis skin. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:176-183

Viljanen M, Kuitunen M, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Savilahti E. *Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis syndrome infants*. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2005 Apr;37(4):129-34.

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 placebo-controlled trial*. *Allergy* 60: 494 500.2005.

Viljanen,M., Pohjavuori,E.,Haahtela,T.,Korpela,R.,Kuitunen,M., Sarnesto,A., Vaarala,O.,Savilahti,E. *Induction of inflammation as a possible mechanism of probiotic effect in atopic eczema–dermatitis syndrome.* American Academy of Allergy, Asthma and Immunology .2005.

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

Von Hertzen LC, Savolainen J, Hannuksela M, Klaukka T, Lauerma A, Mikela MJ, Pekkanen J, Pietinalho A, Vaarala O, Valovirta E, Vartiainen E, Haahtela T. Scientific rationale for the Finnish Allergy Programme 2008-2018: emphasis on prevention and endorsing tolerance. *Allergy.* 2009

Walter,S.D., Janad, A.R. Meta Analysis of Screening Data: A Survey of the Literature. *Statistics in Medicine,* 18: 3409-3424. 1999.

Wang MF, Lin HC, Wang YY, Hsu CH.*Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria.*J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004 Mar;38(3):288-92.

Warner JO, Jackson WF. A Colour Atlas of Pediatric Allergy 1. Mosby Year Book Europe Limited, 1994.Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW. Allergy Asthma and Immunology from Infancy to Adulthood.WB Saunders Company, 1996.

Warner JO. Pediatric Allergy and Immunology. In this issue. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010

West, C.E., Hammarstrom, M.-L., Hernell. O. *Probiotics during weaning reduce the incidence of eczema.* *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 430–437.

Weston, S., Halbert, A., Richmond, P., Prescott, S. L. *Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomized controlled trial.* Arch Dis Child,90:892–897. 2005.

Wheeler, J. Gary MD; Bogle, Margaret L. PhD, RD; Shema, Sarah J. MS; Shirrell, M. Annette RNP; Stine, Kimo C. MD; Pittler, Arlyn J. MS, RN, RD; Burks, A.

Wesley MD; Helm, Ricki M. PhD *Impact of Dietary Yogurt on Immune Function .* American Journal of the Medical Sciences: 1997 – V. 313 - pp 120-123

Wickens K, Black PN, Stanley TV, Mitchell E, Fitzharris P, Tannock GW, Purdie G, Crane J; Probiotic Study Group. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2008

Wickens,K., Black,P.N., Stanley, T.V., Mitchell,E., Fitzharris, F., Tannock,G.W., Purdie,G., Crane, J. and the Probiotic Study Group. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: A double-blind, randomized, placebocontrolled trial. J.Allergy Clin. Immunol. 122:788-94.2008.

Woo SI, Kim JY, Lee YJ, Kim NS, Hahn YS.*Effect of Lactobacillus sakei supplementation in children with atopic eczema-dermatitis syndrome.* Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;104(4):343-8.

Xiao JZ, Kondo S, Yanagisawa N, Miyaji K, Enomoto K, Sakoda T, Iwatsuki K, Enomoto T.Probiotics have a different immunomodulatory potential in vitro versus ex vivo upon oral administration in children with food allergy. Int Arch Allergy Immunol. 2007;143(3):237-44. Epub 2007 Feb 9.

Xiao JZ, Kondo S, Yanagisawa N, Takahashi N, Odamaki T, Iwabuchi N, Miyaji K, Iwatsuki K, Togashi H, Enomoto K, Enomoto T. *Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children?* Clin Exp Allergy. 2006 May;36(5):629-33.

Xiao JZ, Kondo S, Yanagisawa N, Takahashi N, Odamaki T, Iwabuchi N, Iwatsuki K, Kokubo S, Togashi H, Enomoto K, Enomoto T. *Evaluation of the effects of probiotic supplementation from the neonatal period on innate immune development in infancy.* Clin Exp Allergy. 2006 Oct;36(10):1218-26.

Xiao JZ, Kondo S, Yanagisawa N, Takahashi N, Odamaki T, Iwabuchi N, Miyaji K, Iwatsuki K, Togashi H, Enomoto K, Enomoto T. *Probiotics in the treatment of Japanese cedar pollinosis: a double-blind placebo-controlled trial.* Clin Exp Allergy. 2006 Nov;36(11):1425-35.

Yach, D. Meta – Analysis in Epidemiology. S. Afr. Med. J. 78, 94 – 97. 1990.

Yao TC, Chang CJ, Hsu YH, Huang JL. Probiotics for allergic diseases: realities and myths. Pediatr Allergy Immunol. 2010

Yaşar, B. ve Kurdaş,O.Ö. Probiyotikler ve Gastrointestinal Sistem. Güncel Gastroenteroloji 13/1. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenterohepatoloji Kliniği, İstanbul.2009.

Yiğit,T.,*Süt ve Süt Ürünlerinden Probiyotik Bakterilerden İzolasyonu*,Yüksek Lisans Tezi,Anadolu Üniversitesi,2009

Yıldırım N. Bronş astmasının patogenezi. In: Bronş Astması. N Yıldırım (ed). İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi, İstanbul pp9-

Yıldırım,S., Atopik Dermatitde staphylococcus aureus enterotoksin A ve enterotoksin B Spesifik İmmünglobulin E antikorlarının rolünün araştırılması ,Yükesk Lisans Tezi ,Tarkya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, 2007

Yıldız, N. Ç. *Verilerin Değerlendirilmesinde Meta Analizi* . Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü,2002.

Yoo J, Tcheurekdjian H, Lynch SV, Cabana M, Boushey HA. Microbial manipulation of immune function for asthma prevention: inferences from clinical trials. Proc Am Thorac Soc. 2007

Zeyrek.D., *Hijyen Hipotezi*.Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Allerji ve Solunum Bölümü, Astım Allerji İmmunoloji 2008;6(2):90-98

Zhu DL, Yang WX, Yang Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. *Meta analysis of lactic acid bacteria as probiotics for the primary prevention of infantile eczema.*

Zubadalashvili NG, Makhviladze MA, Diasamidze MT, Abdulashvili NN. Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomised controlled trial. Br J Nutr. 2009 Jun;101(11):1679-87. Epub 2008 Nov 19.