

Bebeklerde Beslenme Aracılığıyla İmmüno Modülasyon

Hasan Özen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji-Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Prof.Dr.

Son yıllarda beslenme sadece büyümek/karın doyurmak için yemenin ötesinde bir anlam kazanmıştır. Kişi için besin almasının ötesinde yararları olan besinler fonksiyonel besinler olarak adlandırılır. Beslenmenin bir amacı da besinler aracılığı ile kişinin immün sisteminin kişiye yararlı olacak şekilde düzenlenmesidir ki, immün beslenme olarak adlandırılır (1).

Intrauterin yaşamda steril olan gastrointestinal sistem (GIS) doğum eylemiyle birlikte bakterilerle kolonize olmaya başlar (2-5). Kolonizasyon, sağlıklı bireylerde mikroorganizmaların belirli bir bölgede normal şartlar altında hastalığa neden olmaksızın bulunmaları olarak tanımlanabilir. Bağırsakların kolonizasyonu, mukozal immün savunma düzeneklerinin gelişmesi için çok önemlidir. Yenidoğanlar doğumda mukozal immün yanıt oluşturma kapasitesine sahiptirler, fakat bu defansın kullanılmaya hazır olması için ilk günlerde kolonize olan bakterilerce uyarılması gerekir. Daha ileri yaşlarda olacak kolonizasyon mukozal immün yanıtı tam olarak uyarmaz. Kolonizasyonun yetersiz çeşitlilikte bakteriyle olması da lamina propriadaki immün hücrelerin sayı ve aktivasyonunun azalmasına yol açar. Bağırsağın başlangıçta patojen olmayan bakterilerle kolonizasyonu, yenidoğanın mukozal savunmasının önemli bir parçasıdır. İlk kolonize olan bakteriler konakçının epitel hücrelerinin gen ekspresyonunu modüle ederek sonradan gelen bakterilerin üremelerini engelleyebilir (5-9).

Bebekliğin ilk günlerindeki kolonizasyonu ve kolonize olan bakteri türlerinin niceliğini etkileyen çok sayıda faktör vardır; doğum şekli (vajinal/sezaryen), beslenme şekli (anne sütü, mama-biberon), hastaneye yatırılıp yatırılmadığı, yenidoğan ünitesinde kullanılan antibiyotikler, annenin diyeti, gebelik yaşı, probiyotiklerin kullanılıp kullanılmadığı, bebeğin kendi sağlık durumu, immünolojik durumu, bağırsak transit zamanı, pH'sı, stresin olup olmadığı ve yaşanan bölgenin gelişmişlik düzeyi/mikroflorası gibi (5,10-15).

Bağırsak florasında saptanan başlıca bakteriler kabaca 3 gruba bölünebilir (5, 16):

1- Laktik asit bakterileri: Bifidobacterium, Lactobacillus ve Streptococcus (Enterococcuslar dahil),
2- Anaerobik bakteriler: Bacteroidaceae, kıvrık basiller, Eubacterium, Peptococcaceae, Veillonella, Megasphaera, Gemmiger, Clostridium ve Treponema,

3- Aerobik bakteriler: Enterobacteriaceae, Staphylococcus, Bacillus, Corynebacterium, Pseudomonas ve mantarlar.

Bunlardan yararlı etkileri olan ve probiyotik olarak kullanılanlar laktik asit bakterileridir.

Taşıdığı üstün niteliklerden dolayı anne sütü alan bebeklerin bağırsak florası, bebeği çeşitli hastalıklardan koruyucu özellikte olur. Anne sütü alan ve mama ile beslenen yenidoğan bebeklerin intestinal florası farklıdır. Anne sütündeki prebiyotik faktörlerden dolayı ilk bir ay içindeki hakim bakteriler Lactobacilli ve Bifidobacteria'dır (toplam floranın %90'dan fazlasını oluşturabilirler). Anne sütü alan bebeklerde asidik bir luminal ortam yaratan laktik asit üretimi, oligosakkaridlerin varlığı (mukoza yüzeyindeki reseptörler için bakterilerle yarışmaya girerek patolojik bakteri kolonizasyonunu önler), ve sütteki özel bazı faktörler (bifidus faktör, laktoferrin, kazein, nükleotidler, slgA, peptid ve peptid olmayan hormonlar, büyüme faktörleri, lipidler, süt membran fraksiyonları) patolojik olmayan bir floranın gelişmesine yardımcı olur (17,10,4,7). Anne sütünün tampon edici kapasitesinin az olması Bakteroides, Clostridium ve E.coli üremesini inhibe eder. Böylece bebek gastroenteritlere karşı da direnç kazanır (18). Anne sütü alan bebeklerde, nekrotizan enterokolitten sorumlu olabilen C.difficile ve C.paraputrificum izole edilmez. Bifidus faktör de C.perfringens'in kaybolmasını sağlar. Bunun tersine, mama ile beslenen bebeklerde daha alkali bir ortam olması ve prebiyotik faktörlerin olmaması nedeniyle enterobakter, bakteroidesler ve gram-negatif organizmalardan zengin bir flora gelişir. Bifidobakterilerin kolonizasyonu daha sonra başlar. Anne sütü alan bebeklerde mama alanlara göre çeşitlilik daha azdır fakat ilk 2 yıl içinde her iki grupta da erişkinlere benzer bir mikroflora olur (5). Anne sütüne ek olarak mama alan bebeklerin florası mama alanlara daha çok benzer.

İşte, sağlıklı bir yaşamın sürdürülmesi için bu bakteriler arasında belirli bir dengenin olması, bu dengenin yararlı bakteriler aleyhine bozulmaması gereklidir.

Bağırsak florasının ana işlevlerini başlıca 3 grup altında toplayabiliriz (5,8);

1- Metabolik:

- a-sindirilemeyen besinlerin fermantasyonu (enerji eldesi)
- b-kısa-zincirli yağ asidi sentezi (enerji eldesi, pH↓, su emilimi)
- c-vitamin K ve B üretimi
- d-iyonların emilimi

2- Trofik:

- a-epitel hücrelerin çoğalmasının ve farklılaşmasının kontrolü,
- b-immün sistemin gelişmesi ve dengesi,

3- Koruyucu: Patojenlere karşı koruma (bariyer etkisi)

- a-reseptörlere bağlanmak için mikroorganizmalarla yarışma
- b-besin için mikroorganizmalarla yarışma
- c-antimikrobiyal maddelerin üretilmesi
- d-konakçı immünitesinin uyarılması ve sağlıklı bir immün sistemin gelişmesi

Bağırsak florası için kritik 2 dönem vardır; doğumdan hemen sonrası ve anne sütünden kesilme dönemi.

Anne sütünün bifidojenik bir flora oluşturmaya neden olan en önemli özellikleri şunlardır (19,7,17,18, 20);

- Göreceli düşük protein konsantrasyonu
- Protein yapısının farklılığı (daha fazla Whey ve α-laktalbumin)

- Düşük fosfor içeriği
- Laktoferrin varlığı
- Nükleotid içermesi
- Oligosakkarid (prebiyotik) içermesi
- Kendisine özel yapısı; immünolojik işlevi olan değişik humoral ve hücrel mediatörler

Anne sütünün içeriğine baktığımızda protein, yağ, laktoz ve oligosakkaridlerden oluştuğu görülür. Anne sütü oligosakkaridleri mukozal hücrelerin özgül karbonhidrat reseptörlerine bağlanarak çeşitli bakteri ve viral ajanların bağlanmalarını, dolayısıyla çoğalmalarını engellerler. Kolonda bifidobakterilerin çoğalmasını kolaylaştırırlar. Yapılarının farklılığı, değişkenliği, kompleksliği ve polimorfizmi bakımından mamalarda taklit edilmeleri zordur.

Anne sütünün en önemli özelliği bebeğin yaşına göre yapısının değişmesidir (21). Örneğin kolostrumun protein içeriği 14-16 g/l iken 6. aya kadar bu 7-8 g/l'ye iner. Yine başlangıçta whey/kazein oran 80/20 iken zamanla 50:50 olur. Diğer proteinler kazein ve müsendir. Proteinin tipi flora için önemlidir. Çünkü whey ağırlıklı mama ile beslenen bebeklerde kazein ağırlıklı mama ile beslenenlere göre bifidobakteriler daha fazladır. Yine de sadece whey adapte mama ile beslenme, emen bebeklerin florasını taklit etmek için yeterli değildir. Mamanın fosfor içeriğinin azaltılması, protein konsantrasyonunun anne sütüne yakınlaştırılması bifidojeniteyi artıran diğer noktalar dır.

Anne sütü ile beslenmenin flora ve immün sistemin gelişmesi üzerine olan yararlı etkileri görüldükten sonra mamaların içeriği ane sütüne benzetilmeye çalışılmıştır ve hala da çalışmalar devam etmektedir. Bir mamanın bifidojenitesini artırmak için yapılan çalışmalarla prebiyotik eklenmesi, probiyotik eklenmesi, sinbiyotik eklenmesi, whey bazlı düşük proteinli olması ve bazı durumlarda laktozu artırmak yararlı bulunmuştur (19,22,11,9,23,24,25,26,27).

İnsanlarda immünolojik ve inflamatuvar yanıtı etkileyerek yararlı olduğu gösterilmiş başlıca besin maddeleri şunlardır (1);

- Prebiyotik-probiyotikler
- ω-3 yağ asitleri (PUFA)
- Nükleotidler
- Glutamin
- Arjinin
- Dallı zincirli amino asitler
- Sülfürlü amino asitler (metiyonin, sistein)
- Kısa zincirli yağ asitleri
- Vitaminler; A, C, E, B6, folik asit
- Eser elementler; Zn, Se, Cu, Fe

Prebiyotikler

Prebiyotik, yararlı bağırsak bakterilerinin gelişmesini ve/veya aktivitelerini etkileyen inülin ve oligosakkaridler gibi sindirilmeyen besin maddeleridir (28). Bir yiyecek komponentini prebiyotik olarak kabul etmek için (29, 9); 1-Üst GİS'de ne hidrolize ne de absorbe edilmeli, 2-Kolonda bir veya bir kaç faydalı bakteri tarafından özellikle (seçici olarak) fermente ediliyor olmalı, 3-Kolon mikrobiyal florası kompozisyonunu daha sağlıklı yönde değiştirmeli, 4-Konakçı sağlığı için yararlı etkiler oluşturmali. Prebiyotik özelliği gösteren besinler, sindirim sistemi florasında probiyotik özelliği olan bakterilerin çoğalmasını ve sistemde daha uzun süre kalmalarını kolaylaştırarak etki ederler. Kolona erişebilen ve sindirilemeyen karbohidratlar, bazı peptid ve proteinler, bazı lipidler prebiyotik adaydırlar. En çok bilinen ve kullanılanlar inülin, fruktooligosakkarid ve galaktooligosakkaridlerdir. Bifidofenik etkiye sahip olup Bakteroidesleri azaltırlar ve hakim mikroorganizma bifidobakteriler olur. Çocuklarda ve erişkinlerde sağlıklı bir mikrofloranın elde edilmesi, alerjik hastalıkların önlenmesi, mineral emiliminin artırılması gibi yararlı etkileri bildirilmiştir (9,29,30,27,28).

Probiyotikler

Probiyotik, konakçının gastrointestinal mikroflorasını sağlığı açısından yararlı etki yaratacak şekilde değiştirecek sayıda canlı mikroorganizma içeren üründür (1,29,31). Probiyotiklerin etki mekanizmaları; bağırsak pH'sını düşürmeleri (patojen üremesini engeller), normal kolonizasyon bölgelerinin kompetitif olarak işgal edilmesi, var olan besinler ve büyüme faktörleri için patojen bakterilerle yarışma, doğal antibiyotikler (lactocin, helveticin, curvacin, nisin, bifidocin) sentezini yapabilmeleri, immün düzenleyici hücrelerin uyarılması ve laktaz üretimi şeklinde sayılabilir (22,32). Sonuç olarak, patojen bakterilerin çoğalmaları ve translokasyonunu engellemek yanında sentezledikleri enzimlerle konakçının sindirimine de olumlu etki yaparlar.

Probiyotik olarak kullanılacak bir üründe olması gereken başlıca özellikler (22,31,32); 1-Alınıncaya kadar yeterli sayıda canlı mikroorganizma içeriğini sağlayacak raf ömrü olmak, 2-Kolonizasyonun sağlanması için sindirim işlevlerinden (mide asiditesi, duodenal safra vb.) etkilenmeden yeterli sayıda canlı mikroorganizmayı istenen bölgede sağlamak, 3-Konakçıda patojenik ya da toksik etkiler göstermeden yararlı olmak, 4-Bağırsak hücrelerine tutunabilmek, üreyebilmek ve antibakteriyel ürünler üretebilmek, 5-Mukozal ve sistemik bir immün yanıt yaratabilmek, 6-İnsan orijinli olmak, 7-Bağırsakta geçici olarak kolonize olmak, 8-Doğal bağırsak florasına adapte olmak, fakat onun yerine geçmemek.

Başlangıç mamalarında probiyotikler

Prematüre bebeklerde istenen fekal flora; bifidobakteri ve laktobasil sayısının artması, aerobik/anaerobik oranının azalması ve Gram(+)/Gram(-) oranının artmasıdır. Probiyotik desteğiyle bu durum sağlanabilir, fakat başlangıçta fekal flora üzerine daha etkili iken uzun süreli verildiğinde ileriki günlerde probiyotik bakterilerin dışkıdaki sayıları azalır. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekler sepsis ve neonatal nekrotizan enterokolite (NEK) eğilimlidirler. Prematürelere probiyotik kullanımı NEK'i önleyebilir. Probiyotiklerle prematürelere bağırsak kolonizasyonunun değiştirilmesi konusunda Lactobacillus (L) GG ile çelişkili çalışmalar vardır. L.aci-

dophilus kullanılan bir çalışmada %86 kolonizasyon oranı elde edilmiştir. Bifidobacterium (B) breve ile beslenen zamanına göre düşük doğum ağırlıklı (SGA) bebeklerde 2. haftada bifidobakteri ile kolonizasyon artmış, aspire edilen gastrik sıvı hacmi azalmış, ağırlık kazanımı iyileşmiş ve beslenme toleransı artmış bulunmuştur. Bir çalışmada L.acidophilus + B.infantis yenidoğan yoğun bakım ünitesinde NEK sıklığını azaltmıştır (9,15,33).

Probiyotikler bugün antibiyotiğe bağlı ishale önlenmesinden atopik çocuklarda atopik dermatitin önlenmesine kadar çok geniş bir alanda koruyucu ve tedavi edici olarak kullanılmaya çalışılmaktadır (34-39,31).

Bilgiler giderek artmakla birlikte hala sorunlar vardır; ürün stabilitesi hala standardize edilmemiştir, ticari ürünlerin düzenlenmesi ve etiketlenmesi standardize edilmemiştir, basında bu ürünlere gerçek üstü değerler biçilmektedir, optimal doz sınırları-alınma sıklığı ve alınırken ne şekilde alınacağı bilinmiyor (bazı probiyotikler için iyi bilinmesine rağmen), tek olarak mı, kombinasyonları mı kullanılmalı gibi. İstenilen etkinin gözlenmesi için günlük 109-1010 bakteri/gün verilmesi gerekmektedir. Ne yazık ki, bugün satılan ve probiyotik içeren yoğurt ve diğer süt ürünlerinin içindeki canlı bakteri sayısı çok değişkendir ve henüz ulusal/uluslararası standartlar yoktur. Yoğurt için üretim aşamasında 108, satış anında ise 107/gm laktik asit bakterisinin olması istenmektedir. Fermentasyon ve kültürlerde yıllardır kullanılan bakteriler için "genel olarak güvenilir kabul edilir" (generally recognized as safe) deyiimi kullanılır. Yine de ağır immün yetmezliği olanlarda laktobasil bakteriyemileri ve endokarditi bildirilen vakalar vardır (19,22,32,40).

Başlıca soru(n)lar ve gelecekteki araştırma konuları; in vivo etkinliği kestirmeye yarayacak güvenilir in vitro belirleyicilerin saptanması, hastalığa ve istenen etkiye özgül suş seçimi tanımlamalarının yapılması, optimal doz ve veriliş araçlarının saptanması, ürün stabilitesinin düzenlenmesi ve doğrulanması, farklı endikasyonlarda farklı suşların karşılaştırılması, bağırsaktaki farklı mikrobiyal topluluklar için en uygun suşların saptanması, hangi probiyotik kombinasyonlarının sinerjistik ve antagonistik olduğunun belirlenmesi olarak görünmektedir.

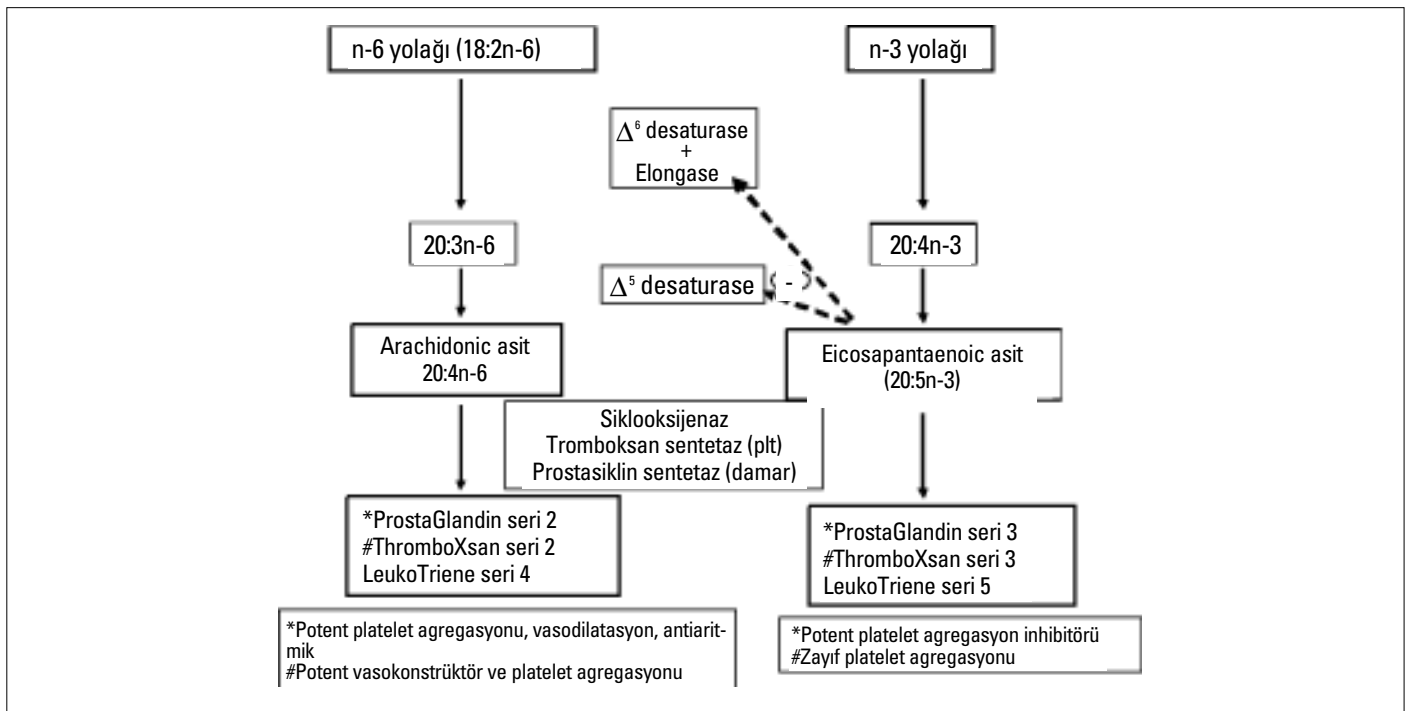
Sinbiyotik ise sinerjistik etkilerinden faydalanmak için prebiyotik ve probiyotikleri birlikte içeren ürünlerdir.

Esansiyel yağ asitleri (EYA):

EYA tüm hücrelerin membran yapılarının vazgeçilmez unsurudurlar. Özellikle yaşamın ilk aylarında omega (ω)-3 ve ω -6 EYA nöral gelişim ve duyuların matürasyonu için gereklidir. Her iki YA de eikosonaidlerin oluşması için gereklidir. ω -6 yağ asitlerinden araşidonic asit ve onun metabolitleri oluşur ki, bunlar kuvvetli proinflamatuvar ajanlardır. ω -3 YA'den ise eikozapantenoik asit ve docosaheksanoik asit oluşur ki, bunlardan oluşan ürünler ise daha zayıf inflamatuvar özellik taşırlar. Gerek ω -6, gerekse ω -3 yağ asitlerinden bu metabolitlerin oluşmasında rol oynayan enzimler aynıdır. Dolayısıyla hangi prekürsör fazlaysa onun ürünleri ön planda oluşur (Şekil 1). Bu nedenle bu iki EYAnın belirli bir oranda alınması denge için önem taşır. Modernleşme ile birlikte ω -6 YA'ndan zengin beslenmenin ön plana geçmesinin proinflamatuvar yolağı daha etkin kıldığı ve buna bağlı olarak da enflamatuvar hastalıkların arttığı öne sürülmektedir ve tedavide ω -3 YA ağırlıklı beslenme önerilmektedir (23,41).

Glutamin:

Glutamik asit ve dolayısıyla glutatyonun öncüsüdür ki, glutatyon vücuttaki en önemli anti-oksidanlardandır. Glutamin vücutta en fazla bulunan amino asittir ve hızlı çoğalan hücreler için bir enerji kaynağıdır. Özellikle katabolizma ve anabolizmanın hızlandığı durumlarda dışarıdan desteklenmediği takdirde göreceli azlığı ortaya çıkar ve gereksinim kas yıkılması ile karşılanmaya çalışılır. Gastrointestinal mukozaya için de koruyucu bir özelliği vardır. Özellikle ağır GIS mukozaya zedelenmelerinde mukozanın yenilenmesi ve bakteriyel translokasyonun önlenmesinde önemli rol oynar. Total parenteral beslenme sırasında ek olarak verilmesi GIS atrofisini önle-



Şekil 1. Omega 3 ve omega 6 yağ asitlerinin tepkimeleri

mede yararlıdır. Bununla birlikte kısa bağırsak sendromunun tedavisinde önemli bir etkisi yoktur. Genel önerilen dozu total proteinin %20-30'u kadar verilmesidir. Yararlı etkilerinin gözlenmesi için 3 günlük bir süre gerektiğinden yarar göreceği düşünülen hastalarda erken başlanması önemlidir (1,42-44).

Arjinin:

Nitrojen içeriği en fazla olan amino asitlerdendir ve nitrik oksit (NO) öncüsü olması nedeniyle de önem taşır. Şartlı esansiyeldir ve endojen olarak sitrüllenden sentezlenir. Büyüme, hastalık ya da metabolik stress durumlarında endojen sentez yetersiz kalır. NO, düşük konsantrasyonlarda anti-inflamatuvar etki gösterirken yüksek konsantrasyonlarda proinflamatuvar etki gösterir. NO ayrıca vasküler direnci azalttığından dolayı özellikle sepsis vakalarında arjinin verilmesinin NO sentezini artırarak zararlı olabileceği bildirilmektedir. Son yıllarda kritik hastaların beslenmesinde arjinin verilip verilmeyeceği tartışmalıdır. Cerrahi hastalarda ise yara iyileşmesini hızlandırıcı, nekrotizan enteroklit oluşmasını önleyici etkisi vardır. Stres altında baskılanan T hücre yanıtının normalleşmesine etkisi vardır. Yenidoğan döneminde bebeklere verilmesinin nekrotizan enterokolit gelişmesinin önlediği bildirilmiştir. Yararlı etkisini gözlemek için yüksek konsantrasyonda (>12 g/L) arjinin içeren ürünler verilmelidir (42-44).

Nükleotidler:

Hücrelerin (DNA ve RNA) yapıtaşı olduğundan tüm hayvansal ve bitkisel gıdalarda doğal olarak bulunurlar. Bir çok metabolik olayın mediatörü olmaları yanında enerji transferi ve hormonal sinyallerin koordinasyonundan da sorumludurlar. Endojen sentezleri kompleks ve enerji gerektiren bir durum olduğundan stres durumlarında dışarıdan sağlanmaları önem taşır. Anne sütü de nükleotid içerir ve son yıllarda anne sütüne benzemeyi sağlamak için mamalara da nükleotid konulmaktadır. Özellikle preterm ve büyüme geriliği olan bebeklerde yakalama büyümesinin sağlanmasında önem taşır. Yetersiz olduğunda hızlı çoğalan hücrelerde azalma olur. Bağırsak mukozası bütünlüğünün korunmasında, mikrofloranın düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Ayrıca demir biyoyararlanımını artırmaları önemlidir (42-44).

Antioksidanlar

Ağır cerrahi hastalarda vitamin C, E ve alfa-tokoferol anti-oksidan özelliklere sahiptirler. Bazı çalışmalarda ağır hastalara verildiklerinde multi-organ yetmezliğine gidişin daha az olduğu ve yoğun bakımda kalış süresini kısalttığı bulunmuştur (45,46).

Çinko

Birçok metalloenzim (alkalin fosfataz, karboksipeptidaz, timidin kinaz, DNA-RNA polimeraz) için şart olan çinko aynı zamanda immün sistem için de esansiyel bir eser elementtir. Eksikliğinde timus atrofisi ve bakteri, virus ve fungus enfeksiyonlarının sıklığında artma olur. Hemen her hücre alt grubu çinko eksikliğinden etkilenmektedir. Antioksidandır ve hücre membranı için, B ve T hücre matürasyonu ve fonksiyonları için önemlidir (47,48).

Vitamin A

İmmün fonksiyonlar için gerekliliği konusunda epidemiyolojik, in vitro, klinik ve deneysel çalışmalar vardır. Eksikliğinde enfeksiyonlara yatkınlığın artması yanında enfeksiyon durumunda mortalite de artmaktadır. Epitelial hücrelerin integritesi, immün fonksiyon ve retinal fonksiyonlarda önemli rol oynar (49).

Kaynaklar

1. Özen H. İmmünnutrisyon. 47. Milli Pediatri Kongresi, 21-23 Ekim 2003, İstanbul.
2. Bezirtoglou E. The intestinal microflora during the first weeks of life. *Anaerobe* 1997;3:173-7.
3. Mountzouris KC, Gibson GR. Colonization of the gastrointestinal tract. *Annales Nestle* 2003;61:43-54.
4. Torun MM, Bahar H, Gür E, Taştan Y, Alikashiçoğlu M, Arvas A. Anaerobic fecal flora in healthy breast-fed Turkish babies.
5. Özen H. Normal Bağırsak florası. *Katkı Pediatri Dergisi* 2004, 10s.
6. Aureli P, Franciosa G. Interactions between novel micro-organisms and intestinal flora. *Digest Liver Dis* 2002;34(Suppl 2):S29-S33.
7. Bernt KM, Walker WA. Human milk as a carrier of biochemical messages. *Acta Paediatr Scand* 1999;88:27-41.
8. Heller F, Duchmann R. Intestinal flora and mucosal immune responses. *Int J Med Microbiol* 2003;293:77-86.
9. Marini A, Negretti F, Boehm G, ve ark. Pro- and pre-biotics administration in preterm infants: colonization and influence of faecal flora. *Acta Paediatr Suppl* 2003;441:80-1.
10. Balmer SE, Wharton BA. Diet and fecal flora of newborn: Breast milk and infant formula. *Arch Dis Child* 1989; 64:1672-7.
11. Langhendries JP, Detry J, Van Hees J, ve rak. Effect of fermented infant formula containing viable bifidobacteria on the fecal flora composition and pH of healthy full-term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21:177-81.
12. Minna-Maija G, Olli-Pekka L, Erkki E, Pentti K. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: Permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:19-25.
13. Moro G, Minoli I, Mosca M. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:291-5.
14. Puccio G, Cajozzo C, Meli F, ve ark. Clinical evaluation of a new starter formula for infants containing live *Bifidobacterium longum* BL999 and prebiotics. *Nutrition* 2007;23:1-8.
15. Rinne M, Marko Kalliomaki M, Salminen S, Isolauri E. Probiotic Intervention in the First Months of Life: Short-Term Effects on Gastrointestinal Symptoms and Long-Term Effects on Gut Microbiota. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:200-205.
16. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003;361:512-19.
17. Goldman AS. The immune system of human milk: Antimicrobial, anti-inflammatory and immunomodulating properties. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:664-71.
18. Hanson LA, Korotkova M. The role of breastfeeding in prevention of neonatal infection. *Semin Neonatol* 2002;7:275-81.
19. Aggett PJ, Agostini C, Goulet O, ve ark. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. The nutritional and safety assessment of breast milk substitutes and other dietary products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:256-8.
20. Goldman AS, Goldblum RM, Schmalstieg Jr FC. Protective properties of human milk. In: *Nutrition in Pediatrics: Basic Science and Clinical Applications* (3rd ed) (Eds: Walker WA, Watkins JB, Duggan C), BC Decker Inc, London, 2003, pp:551-61.
21. Lightdale JR, Fulhan JC, Lo CW. Human milk: Nutritional properties. In: *Nutrition in Pediatrics: Basic Science and Clinical Applications* (3rd ed) (Eds: Walker WA, Watkins JB, Duggan C), BC Decker Inc, London, 2003, pp:539-50.
22. ESPGHAN Committee on Nutrition. Medical Position Paper; Probiotic Bacteria in Dietetic Products for Infants: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:365-374.

23. Akisu M, Baka M, Çoker I. Effect of dietary n-3 fatty acids on hypoxia-induced necrotizing enterocolitis in young mice. *Biol Neonate* 1998;74:31-8.
24. Nopchinda S, Varavithya W, Phuapradit P, ve ark. Effect of Bifidobacterium Bb12 with or without Streptococcus thermophilicus supplemented formula on nutritional status. *J Med Assoc Thai* 2002;85 (Suppl 4):S1225-31.
25. Phuapradit P, Varavithya W, Vathanophas K, ve ark. Reduction of rotavirus infection in children receiving bifidobacteria-supplemented formula. *J Med Assoc Thai* 1999;82(Suppl 1):S43-8.
26. Saavedra J, Bauman NA, Oung I, ve ark. Feeding of Bifidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994;344:1046-9.
27. Scholtens PAMJ, Alles MS, Bindels JG, ve ark. Bifidogenic effects of solid weaning foods with added prebiotic oligosaccharides: A randomised controlled clinical trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:553-9.
28. ESPGHAN Committee on Nutrition. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:465-73.
29. Özen H. Pre-/pro-biyotikler ve sinbiyotikler. VI. Ulusal Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kongresi, 5-7 Mayıs 2004, Ankara.
30. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch. Dis. Child.* 2006;91;814-819;
31. Özen H. Bebek beslenmesinde probiyotikler. 40. Türk Pediatri Kongresi, İstanbul, 24 Haziran 2004.
32. ESPGHAN Clinical Practice Guideline. Clinical Efficacy of Probiotics: Review of the Evidence With Focus on Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:550-557.
33. Hoyos AB. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium infantis to neonates in an intensive care unit. *Int J Infect Dis* 1999;3:197-202.
34. Cucchiara S, Falconieri P, Di Nardo G, Porcelli MA, Dito L, Grandinetti A. New therapeutic approach in the management of intestinal disease: probiotics in intestinal disease in paediatric age. *Digest Liver Dis* 2002;34 (Suppl 2):S44-7.
35. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, ve ark. Probiotics: a novel approach in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1604-10.
36. Johnston BC, Supina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ* 2006;175(4):377-83.
37. Kallomaki M, Salminen S, Poussa T, ve ark. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:1869-71.
38. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006;6:374-82.
39. Gorbach SL. Probiotics in the third millennium. *Digest Liv Dis* 2002;34(Suppl 21):S2-7.
40. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang MLK. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006;83:1256-64.
41. Best B. Fats You Need -- Essential Fatty Acids. <http://www.scientificpsychic.com/>
42. Coşkun T. İmmünonutrisyon. *Klinik Çocuk Forumu* 2002;2:1-14.
43. Grimble RF. Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:216-222.
44. Montejo JC, Zarazaga A, Lopez-Martinez J, ve ark. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003;22:221-33.
45. Kay CD, Kris-Etherton PM, West SG. Effects of antioxidant-rich foods on vascular reactivity: review of the clinical evidence. *Curr Atheroscler Rep* 2006;8:510-22.
46. Gutierrez J, Ballinger SW, Darley-Usmar VM, Landar A. Free radicals, mitochondria, and oxidized lipids: the emerging role in signal transduction in vascular cells. *Circ Res* 2006;99:924-32.
47. Frassinetti S, Bronzetti G, Caltavuturo L, Cini M, Croce CD. The role of zinc in life: a review. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2006;25:597-610.
48. Ericson KL, Medina EA, Hubbard NE. Micronutrients and innate immunity. *J Infect Dis* 2000;182 (Suppl 1):S5-10.
49. Yurdakok K, Ozmert E, Yalcin SS, Laleli Y. Vitamin A supplementation in acute diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:234-7.