

# Bebeklik Döneminde Probiyotikler ve Prebiyotikler

## Probiotics and Prebiotics in Infancy

© Miray KARAKOYUN<sup>1</sup>, © Yeliz ÇAĞAN APPAK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Atf:** Karakoyun M, Çağan Appak Y. Probiotics and Prebiotics in Infancy. Forbes J Med 2023;4(Suppl 1):21-8

### ÖZ

Yaşamın her döneminde önemli olan beslenmenin, büyümenin en hızlı olduğu evrelerden olan bebeklik döneminde ayrı bir önemi vardır. Doğumdan iki yaşın sonuna kadar devam eden bebeklik dönemi, çocuklarda büyüme ve gelişmenin en hızlı olduğu ve yaşama sağlıklı bir başlangıç yapmak için en kritik dönemdir. Anne sütü, yenidoğan için en iyi besindir ve bebeğin gelişimini desteklemek için tüm gerekli besinleri içermektedir. Özellikle ilk altı ay sadece anne sütü tüm yenidoğan bebekler için tercih edilen beslenme yöntemidir ve yaşamın erken dönemlerinde büyüme ve gelişmeyi desteklemek için tam beslenme sağlar. Ayrıca anne sütü bebeğe, oligosakkaritler (doğal prebiyotikler), bağışıklık hücreleri ve bakteriler (doğal probiyotikler) ve bunların metabolitleri (doğal postbiyotikler) gibi birçok biyoaktif bileşikleri de sağlamaktadır. İşlevsel besinler olarak kabul edilen probiyotikler, prebiyotikler insan sağlığı üzerinde ispatlanmış olumlu etkilerinden dolayı, her geçen gün daha fazla ilgi çekmektedir. Bu derlemede bebeklik döneminde probiyotik ve prebiyotiklerin yeri ve öneminden bahsedilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Bebek, probiyotik, prebiyotik

### ABSTRACT

Nutrition is important in every period of life, but it has a special importance in infancy when growth is the fastest. Infancy is the period in which children grow and develop the fastest. Breast milk is the best food for the newborn and contains all the necessary nutrients to support the baby's development. Exclusive breast milk is the preferred feeding method for all newborn babies, especially for the first six months, and provides complete nutrition to support growth and development in the early stages of life. In addition, breast milk provides the baby with many bioactive compounds such as oligosaccharides (natural prebiotics), immune cells and bacteria (natural probiotics) and their metabolites (natural postbiotics). Probiotics, which are accepted as functional foods, are attracting more and more attention every day because of their proven positive effects on human health. In this review, the place and importance of probiotics and prebiotics in infancy will be discussed.

**Keywords:** Infancy, probiotic, prebiotic

### Giriş

Probiyotikler uygun miktarda alındığında insan sağlığına faydalı canlı mikroorganizmalardır. İnsanda mikrobiyotada sağlıklı dengenin oluşmasına katkı sağlayarak bazı hastalıkların önlenmesi veya tedavisinde kullanılabilirler.<sup>1</sup> Günümüzde ticari probiyotik

ürünler hakkındaki mevcut bilgiler bu ürünlerin güvenilir olduklarını göstermektedir.<sup>2</sup> Bununla birlikte, potansiyel yeni cins ve türlerin probiyotik ürün oluşturmak amacıyla seçiminde, Avrupa Birliği tarafından önerilen yeni gıda üretiminde uyulması zorunlu güvenlik kriterlerine dikkat edilmesi gerekmektedir. Probiyotik ürünlerin güvenilirliği,

**Geliş/Received:** 31.01.2023

**Kabul/Accepted:** 27.02.2023

Sorumlu Yazar/

Corresponding Author:

**Dr. Yeliz ÇAĞAN APPAK,**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk  
Gastroenteroloji Hepatoloji ve  
Beslenme Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Tel.:** +90 505 598 52 29

✉ yelizcagan@yahoo.com

**ORCID:** 0000-0002-4330-9281



üretilecek olan gıdanın fenotipik ve genotipik özellikleri ile bu mikroorganizmaların gıdalarda kullanımının geçmişinde elde bulunan veriler temel kriterler alınarak değerlendirilmektedir. Sağlıklı çocuklarda probiyotik kullanımı güvenli olarak bildirilmektedir, probiyotik kullanımının yüksek riskli olabileceği grup preterm bebekler, geçici veya doğuştan immün yetmezlikli hastalar (insan immün yetmezlik virüsü, kanser, transplantasyon hastaları gibi), ciddi yetersiz beslenme veya yetersiz barsak epitel bariyeri [şiddetli ishal, nekrotizan enterokolit (NEK) gibi] olan hastalarda bakteriyemi, sepsis veya endokardit riskini içermektedir. Kullanım miktarları hızla artan probiyotiklerin diyet kaynakları dışında toz, kapsül, bebek formülleri ve hazır gıda katkısı olarak kullanılabilir formları mevcuttur.<sup>3</sup> Prebiyotikler ise kolon bakterilerinin sayı ve aktivitelerini ve probiyotiklerin etkisini artıran, sindirilmeyen karbohidratlardır. Prebiyotiklerin yaşamı tehdit eden veya ciddi yan etkileri olmadığı varsayılmaktadır. Prebiyotikler ile ozmotik fonksiyonlarının sonucu olarak ozmotik ishal, şişkinlik ve kramp nadir görülebilen yan etkilerdir.<sup>4</sup> Son yıllarda yapılan çalışmalar probiyotiklerin gastrointestinal sistem hastalıkları üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Prebiyotiklerinde yararlı mikroorganizmaların çoğalmasını uyararak, probiyotik etkiye yardımcı olduğu gösterilmiştir.<sup>5</sup>

### Bebeklik Döneminde Probiyotikler

Mikrobiyota, tüm anatomik bölgelerde birlikte yaşayan bakteri, virüs, mantarlar olmak üzere tüm mikroorganizmalara verilen genel tanımdır. Çocukta mikrobiyota anne karnında başlamaktadır. Anne karnında ve doğum sonrası doğum şekli, anne sütü alımı, kullanılan antibiyotikler, çevresel faktörler, genetik yapı ve beslenme gibi birçok faktör mikrobiyota oluşumunu etkilemektedir. Bebekte ilk yerleşen mikroorganizmalar; *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleridir. Mikrobiyatayı etkileyen önemli faktörlerden olan anne sütü çok sayıda mikroorganizma, özellikle *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* içermektedir.<sup>6</sup> Anne sütündeki probiyotik bakteriler ve prebiyotik etkili oligosakkaridler ile barsak florasının bifidobakter ve laktobasillerden oluşacak şekilde gelişmesini sağlamaktadır. Bu doğal flora; barsak epitel bütünlüğünün korunmasında, permeabilitenin azaltılmasında, patojenlerin uzaklaştırılmasında ve humoral bağışıklık yanıtının desteklenmesinde etkilidir.

Mikrobiyota; özellikle immün sistem gelişimi, uygun oral tolerans gelişimi, patojen kolonizasyonuna karşı savunma sistemi, enflamatuvar, atopik ve otoimmün hastalıklara karşı koruma açısından çok önemlidir. Mikrobiyotanın dengesindeki bozulma yani disbiozis birçok sindirim sistemi ve sindirim sistemi dışı hastalığın oluşmasında önemli bir etkidir.<sup>7</sup> Fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların

patofizyolojisinde; visseral hipersensitivite, anormal barsak motilitesi, beyin-barsak aksı, psikososyal faktörler ve en önemlisi bakteriyel floradaki disbiyozis sorumludur. Disbiyozis olarak adlandırılan mikrobiyatadaki dengenin bozulmasında probiyotikler tedavi seçeneği olarak gündeme gelmiştir. Probiyotikler enzimatik ve metabolik fonksiyonları modifiye ederek fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların belirtilerinde azalma sağlayabilmektedir.<sup>8</sup> Probiyotiklerin bebeklik döneminde fonksiyonel hastalıklar olan infantil kolik (İK), infant regürjitasyonu ve fonksiyonel kabızlık dışında akut ishal, laktoz intoleransı ve NEK/GBS'de kullanımının değerlendirildiği görülmektedir.<sup>6,9</sup>

Yeni nesil bebek formüla bileşenlerinde, anne sütünü taklit ederek barsak mikrobiyotası ve barsakla ilişkili bağışıklık sistemi üzerine benzer yararlı etkilerin sağlanması amaçlanmaktadır. Günümüzde, yeni bebek formüllerine bu amaçlar ile probiyotikler ve prebiyotikler gibi biyoaktif bileşenler eklenmektedir.<sup>4</sup> Ayrıca bebek beslenmesinde tamamlayıcı beslenme ile beraber başta yoğurt ve peynir gibi fermente süt ürünleri olmak üzere diyetteki önemli potansiyel probiyotik kaynakları da kullanılmaktadır.

### İnfanıl Kolik ve Probiyotikler

Fonksiyonel gastrointestinal hastalık olan İK, 1-4 ay arası bebeklerde görülen, altta yatan herhangi bir organik neden olmadan, yatıştırılması zor uzun süreli ağlama nöbetleri ile karakterizedir. Genellikle 4.-6. haftada başlar ve bebek 3-4 aylık olduğunda azalarak kesilir. Özellikle öğleden sonra ve akşam saatlerinde başlayan aşırı ve yüksek sesli ağlama nöbetleri görülür. Bu ataklar sırasında bebek rahatsız, sıkıntılı ve telaşlı görünümündedir. İK tanısı Roma 4 tanı kriterlerine göre konulmaktadır. Tanı için kriterlerin hepsi karşılanmalıdır. Bu kriterlere göre; 1. belirtiler <5 ay içinde başlayıp sonlanmalı, 2. herhangi bir neden olmadan ortaya çıkan ve çocuğa bakım veren kişiler tarafından önlenemeyen veya yatıştırılamayan tekrarlayıcı ve uzun süreli ağlama, telaşlı bağırma ya da huzursuzluk nöbetleri olmalı, 3. bebekte gelişme geriliği, ateş ya da hastalık bulgusu olmamalıdır. Ayrıca; bakım veren, bebeğin yedi gün içinde üç veya daha fazla gün boyunca ve günde üç saat veya daha fazla ağladığını veya telaşlandığını bildirir. İK sıklığı >%26 ve pik yaşı 1,5 ay olarak bildirilmektedir.<sup>10</sup> İK ile pediatri-gastroenteroloji kliniklerine çok fazla sevk, gereksiz yatış-ilaç kullanımları, sağlık harcamalarında artış, beslenme güçlükleri, ebeveyn anksiyetesinde artış-ış gücü kaybı ve anne sütünü bırakma gibi süreç içinde birçok olumsuz etki görülebilmektedir. Bu nedenle İK bulgularının rahatlatılması birçok açıdan faydalar sağlayabilecek bir durumdur.

İK'de probiyotik kullanımını değerlendirmek için literatür verilerine bakmak gerekmektedir. *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) içeren probiyotığın 28 gün uygulanması ile ağlama

süresinin ve sıklığının plasebo grubuna göre anlamlı azaldığı görülmektedir.<sup>11</sup> *L. reuteri* DSM 17938 ( $10^8$  CFU) tamamen veya ağırlıklı anne sütü alan İK'li olgularda probiyotik verilen grupta, plasebo grubuna göre tedavi başarısı daha fazla ve ortalama ağlama süresi belirgin az saptanmıştır.<sup>12</sup> *L. reuteri*'nin etkisi; barsak motilitesi ve fonksiyonu, kolonik duyu sinirleri, kolon kasılma aktivitesi ve ağrı algısı üzerinden olmaktadır. Ayrıca anti-enflamatuvar etkisi ve mikrobiyota üzerindeki olumlu etkisi İK'de sağladığı faydalardır.<sup>12</sup> 2007'den beri bildirilen çift-kör, randomize kontrollü ve yüksek kaliteli çalışmalarda, probiyotikleri, özellikle *L. reuteri*'yi İK'de önerdikleri görülmektedir. Bu suşla takviyenin, emzirilen yenidoğanlarda daha etkili olduğu bildirilmektedir. Formül alan İK'li infantların değerlendirildiği çalışmada *L. reuteri* verilen grup ile plasebo grubu arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir.<sup>13</sup> Probiyotiklerin profilaktik kullanımı değerlendirildiği bir çalışmada ortalama ağlama süresinin *L. reuteri* verilen grupta anlamlı olarak daha kısa olduğu ve hasta başına sağlık giderlerinde azalma nedeni olduğu bildirilmiştir.<sup>14</sup> Fakat probiyotiklerin profilaktik kullanımını destekleyen yeterli çalışma bulunmamaktadır. Sonuç olarak; *L. reuteri* DSM 17938 üzerinde en fazla çalışma yapılmış ve anne sütü alan İK'li bebeklerde etkinliği gösterilebilmiş probiyotiktir. Profilaktik kullanımı faydalıdır diyebilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.<sup>6</sup>

### İnfant Regürjitasyonu ve Probiyotikler

Gastroözofageal reflü (GÖR), postprandiyal gastrik distansiyona bağlı olarak alt özofagus sfinkterinin geçici olarak gevşemesi sonucu, mide içeriğinin özofagusa pasif geçişi olarak tanımlanmaktadır. GÖR hastalığı ise GÖR'ün aşırı ağlama, beslenmeyi reddetme, gelişme geriliği, uyku bozukluğu, kronik öksürük veya opistotonos gibi semptomlara neden olmasıdır.<sup>15</sup> Reflü bebeklerde son derece yaygındır ve genellikle beslenme ve pozisyon önerileri gibi konservatif önlemler ile tedavi edilir.<sup>15</sup> Roma 4 tanı kriterlerine göre; üç hafta-12 ay arası sağlıklı bebeklerde,  $\geq 3$  hafta günde iki veya daha fazla regürjitasyon varsa, ayrıca öğürme, hematemez, aspirasyon, apne, gelişme geriliği, beslenme-yutma güçlüğü veya anormal duruş yok ise infantil regürjitasyon düşünülmelidir.<sup>10</sup>

Bazı probiyotik suşlarının mide boşalmasını artırdığı gösterilmiştir. *L. reuteri* DSM 17938, anne sütüyle beslenen term bebeklerde yaşamın ilk ayında kullanıldığında regürjitasyon epizodlarının sayısında azalma bildirilmiştir.<sup>16</sup> Başka bir çalışmada, yaşamın ilk üç ayında *L. reuteri* DSM 17938'in term çocuklarda regürjitasyon epizodlarını azalttığı bildirilmektedir.<sup>14</sup> Regürjitasyonu olan çocuklarda probiyotik olarak 30 günlük bir sürede  $10^8$  CFU/gün *L. reuteri* DSM 17938 verildiğinde gastrik distansiyonu azaltmada, gastrik boşalmayı hızlandırmada ve dolayısıyla

regürjitasyon epizodlarını azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>15</sup> Sonuç olarak, *L. reuteri* DSM 17938 için bazı umut verici çalışmalar mevcuttur, fakat regürjitasyonda belirli bir suş önermek için yeterli kanıt bulunmamaktadır.<sup>6</sup>

### Fonksiyonel Kabızlık ve Probiyotikler

Roma 4 tanı kriterlerine göre; fonksiyonel kabızlık tanısında iki veya daha fazla kriter, haftada en az bir kez ve en az bir ay süre olması gerekmektedir. Tanı kriterleri; haftada iki veya daha az dışkılama, haftada en az bir kez dışkı kaçıрма, istemli dışkı tutma, ağırlı ve sert dışkılama, rektumda büyük dışkı kitlesinin varlığı, tuvaleti tıkayabilen büyük çaplı dışkı öyküsü maddelerini içermektedir.<sup>11</sup> Fonksiyonel kabızlıkta probiyotiklerin kullanımı ile ilgili çalışmaların çoğunda dışkılama sıklığı, dışkı inkontinansı, ağırlı veya zor dışkılama üzerine önemli bir etki gösterilememiştir.<sup>17</sup> Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) kabızlıkta probiyotik kullanımını önermemektedir. Fonksiyonel kabızlığın yönetiminde belirli bir suş önermek için de yeterli kanıt mevcut değildir.<sup>5</sup>

### Akut İshal ve Probiyotikler

Akut ishal tedavisinde *Lacticaseibacillus (L.) rhamnosus* GG ATCC53103 ve *Saccharomyces (S.) boulardii* CNCM I-745 içeren probiyotiklerin etkisinin değerlendirildiği bir derlemede, probiyotiklerin diyare süresini yaklaşık 25 saat azalttığı bildirilmektedir.<sup>17</sup> *L. rhamnosus* GG ATCC53103 ve *S. boulardii* CNCM I-745 akut ishalde en çok çalışılan iki suştur. Akut enfeksiyöz ishalde erken başlanmasının etkinlik açısından önemli olduğu belirtilmektedir.<sup>18</sup> Bir meta-analiz, *L. reuteri* DSM 17938 uygulandığında ishal ve hastanede kalış süresinin azaldığını bildirmektedir.<sup>19</sup> *L. rhamnosus* 19070-2 ve *L. reuteri* DSM 12246'un akut ishalde etkisinin değerlendirildiğinde tedavi grubunda ishal süresi önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir.<sup>20</sup> ESPGHAN pediatrik akut ishal tedavisi için *S. boulardii* CNCM I-745, *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri* DSM 17938, *L. rhamnosus* 19070-2 ve *L. reuteri* DSM 12246 içeren belirli probiyotiklerin kullanılmasını tavsiye etmektedir. Bu çalışmaların kanıt kesinliği düşüktür, son yıllarda ise probiyotiklerin akut ishalde kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda fayda yönünde kanıt gösterilemediği görülmektedir.<sup>21,22</sup>

### Laktoz İntoleransı ve Probiyotikler

Laktoz intoleransı konjenital, primer geç başlangıçlı ve sekonder olarak üç şekilde görülebilmektedir. Konjenital laktaz yetmezliği nadir bir durumdur; doğumdan kısa süre sonra belirtiler ortaya çıkar, tek tedavisi laktozsuz diyettir. En sık primer geç başlangıçlı formu görülmektedir. Primer geç başlangıçlı laktaz yetmezliğinde laktaz aktivitesinde dereceli bir azalma mevcuttur. Sekonder laktaz yetmezliği ishal, Çölyak hastalığı, enflamatuvar barsak hastalığı gibi hastalıklara ikincil görülmektedir.<sup>23</sup> Probiyotiklerin

içerdiği mikroorganizmalar  $\beta$ -galaktozidaz içerir. Bu da laktaz yetmezliği olan kişilerde laktozun sindirimine katkıda bulunabilir. Çocuklarda yapılan son çalışmalar *Lactobacillus acidophilus* veya *Lactobacillus casei shirota* ve *Bifidobacterium breve*'nin kombine kullanımı sonrası laktaz yetmezliği semptomlarında düzelme gösterilmiştir. Fakat çalışmaların kanıt düzeyi düşük olup, hangi suşun hangi dozda ve ne kadar sürede kullanımının etkin olduğu ile ilgili kesinlik yoktur.<sup>24</sup>

### **Nekrotizan Enterokolit/Geç Başlangıçlı Sepsis ve Probiyotikler**

NEK, preterm infantlarda enteral beslenme başladıktan sonra barsak iskemik ve enflamatuvar nekrozudur. Klinik olarak beslenme intoleransı, abdominal distansiyon ve kanlı dışkılama görülebilir. Geç başlangıçlı sepsis (GBS) insidansı ise çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yaklaşık %20 oranında görülebilen bir durumdur. NEK ve GBS patogenezinde; intestinal immaturite, yetersiz bariyer fonksiyonu ve disbiyozis patojenlerin translokasyonu açısından riski oluşturan faktörlerdir.<sup>25</sup> ESPGHAN; sırasıyla *L. rhamnosus* GG ATCC53103 veya *B. infantis* Bb-02, *B. lactis* Bb-12 ve *Streptococcus thermophilus* TH-4 kombinasyonunu NEK oranlarını azaltmak için kanıt kesinliği düşük olarak önermektedir.<sup>26</sup> APA; güvenlik ve etkinlik ile ilgili çelişkili veriler ve oldukça savunmasız bir popülasyonda, özellikle doğum ağırlığı <1.000 gr ise preterm probiyotik uygulamasını zarar verme olasılığı nedeniyle mevcut kanıtların rutini destekleyemeyeceği sonucuna varmıştır.<sup>27</sup> Birçok çalışmada probiyotik kullanımı ile yan etki bildirmemiştir. Ancak *Lactobacillus* veya *Bifidobacterium* sepsis olguları, çoğu kısa barsak sendromu veya immün yetmezlik olgularında olmak üzere görüldüğü bildirilmiştir. Sonuç olarak; yararlı etkileri bildiren veriler olmasına rağmen, NEK'in önlenmesi veya yönetiminde belirli bir suşun sistematik olarak uygulanmasını önermek için yeterli kanıt mevcut değildir.<sup>6</sup>

### **Bebek Beslenmesinde Probiyotiklerin Yeri**

Probiyotikler, barsaktaki mikroorganizmalar tarafından seçici olarak metabolize edilen, böylece barsak mikrobiyotasının bileşimini ve/veya aktivitesini modüle ederek, konakçıya sağlık yararı sağlayan *sindirilemeyen* bileşikler olarak tanımlanmaktadır.<sup>28</sup>

Bebek barsak mikrobiyotasını modüle eden, yaygın ve önemli bileşen gruplarından biri, benzersiz besleyici ve işlevsel özelliklere sahip anne sütü oligosakkaritleridir (HMO).<sup>29</sup> HMO'lar, probiyotik bir substrat görevi görerek bebek barsak mikrobiyotasını şekillendirir. HMO'lar, sindirime dirençli olan ve bebeğin distal gastrointestinal kanalında birtakım işlevler uygulayan kompleks glikanlardır.<sup>30</sup> İki yüzün üstünde benzersiz HMO

tanımlanmıştır ve annenin genetiği anne sütünde bulunan HMO'yu etkilemektedir.<sup>31</sup> HMO'lar, *Bifidobacterium* ve *Bacteroides* türleri gibi barsak mikrobiyotasının bazı spesifik üyelerinin seçici büyümesini teşvik eder.<sup>32,33</sup> Son on yılda bebek formüllerine HMO'ların ve diğer probiyotiklerin eklenmesi, muhtemelen anne sütü ve formüle ile beslenen bebeklerin mikrobiyotasında bir miktar yakınsama ile sonuçlanmıştır.<sup>34</sup>

"Bifidus Flor" için büyüme faktörlerinin kaynağı olarak anne sütünün probiyotik işlevi yüz yıldan fazla bir süre önce tanımlanmıştır.<sup>35</sup> O zamandan beri yapılan çeşitli çalışmalar, anne sütü alan bebeklerin gastrointestinal mikrobiyotasının, formüle alan bebeklere kıyasla bifidobakterilerin baskın olduğunu doğrulamıştır; bu, çoğunlukla insan sütünde bulunan HMO'ların varlığına ve bunun formül mamalarda bulunmamasına atfedilmiştir.<sup>36,37</sup> Anne sütü ve formül mama arasındaki boşluğu daraltmak için, probiyotikler artık neredeyse rutin olarak formül mamalara eklenmektedir.

Formül mamalara eklenen probiyotikler, anne sütündeki HMO'ların bifidojenik etkisini taklit eder ve bebeklerde gelişmiş bağışıklık, barsak fonksiyonu ve diğer sağlığa faydalı etkiler ile ilişkilendirilir.<sup>38,39</sup> Kısa zincirli galaktooligosakkaritler (scGOS) ve uzun zincirli fruktooligosakkaritler (lcFOS) bebek mamalarında en çok çalışılan probiyotikler olmuşlardır. En çok kullanılan scGOS ve lcFOS oranı, 9:1 karışımıdır. Formül mamalara tek başına veya kombinasyon halinde eklenen diğer probiyotikler arasında, polidekstroz, 20-fukosillaktoz (20FL), lakto-N-neo-tetraoz, inülin, oligofruktoz ve galaktofruktoz yer almaktadır.<sup>34</sup>

HMO'lar, insan sütünde bol miktarda bulunurken inek sütünde bulunmamaktadır. 20FL, insan sütünde bulunan başlıca HMO'lardan biridir ve kadınların 20FL üretme yeteneği genetik faktörler tarafından kontrol edilir.

Klinik araştırmalar, scGOS ve lcFOS takviyelerinin dışkı kıvamını ve dışkı mikrobiyota bileşimini değiştirdiğini ve onları anne sütüyle beslenen bebeklere daha benzer hale getirdiğini göstermiştir.<sup>40-42</sup> Ayrıca yapılan çalışmalarda, yaşamın erken döneminde, bu tür mamalarla beslenen bebeklerde atopik dermatit, alerji ve solunum yolu ve sindirim sistemi enfeksiyonları gibi enfeksiyonların insidansı, bu bileşenlerden yoksun mama alanlara göre daha düşük saptanmıştır.

Probiyotiklerin bebek mikrobiyotasının bileşimine etkisini gözden geçiren çoğu çalışma, probiyotikli formül mama ile beslenen bebeklerin mikrobiyotasında, kontrol formül (probiyotik eklenmemiş) mama ile beslenen bebeklere kıyasla *Bifidobacterium* ve bazen *Lactobacillus* bolluğunu artırdığını göstermektedir. Birkaç çalışma, *Escherichia coli*,



*Enterokok* ve *Clostridia* gibi fırsatçı patojenlerde azalma olduğunu bildirmiştir.<sup>34</sup>

Çok merkezli, randomize, çift kör bir çalışmada, 20FL ve lakto-N-neo-tetraoz eklenmiş formül mama ile beslenen sağlıklı bebeklerin fekal mikrobiyotasını prebiyotik içermeyen formül mama tüketen bebeklerle karşılaştırmıştır. Bulgular, prebiyotik içeren formül mama alan bebeklerin anne sütü alan bebeklerinkine daha yakın bir fekal mikrobiyotaya sahip olduğunu göstermiştir.<sup>43</sup>

Klinik öncesi ve klinik çalışmalar, formül mamadaki scGOS/lcFOS takviyesinin, yaşamın erken döneminde atopik dermatit, alerji, solunum yolu enfeksiyonları ve rotavirüs enfeksiyonu dahil gastrointestinal enfeksiyonların insidansını azalttığını göstermektedir. Rao ve ark.<sup>44</sup> tarafından yayınlanan sistematik bir derleme, bazı randomize kontrollü çalışmaların bifidobakteri sayılarını artırma eğilimi gösterdiğini bildirmiştir. Ayrıca yazarlar, randomize kontrollü çalışmaların tutarlı bir şekilde prebiyotik içeren formül mama gruplarındaki bebeklerin, kontrol formül mama grubundaki bebeklere göre önemli ölçüde daha yüksek dışkı sıklığına (emziren bebeklerin sıklığına benzer) sahip olduğunu gösterdiği sonucuna varmıştır. Diğer sonuçlar arasında daha iyi kilo alımı ve daha yumuşak dışkı ve prebiyotik takviyesi alan bebekler için dışkı pH'ında önemli bir azalma vardır. On iki randomize kontrollü çalışmanın sistematik bir derlemesini yapan yazarlar, prebiyotikli formül mamanın dışkı sıklığını ve kilo alımını artırdığını, ancak bifidobakterileri, laktobasilleri artırmadığını veya patojen düzeylerini (*Bacteroides*, *E. coli*) azaltmadığını bildirmiştir.<sup>45</sup> Bu iki sistematik inceleme arasındaki sonuçlardaki farklılıklar çalışma tasarımlarındaki farklılıklar (heterojenlik) ile açıklanabilir.

Erken yaşamda yetersiz barsak kolonizasyonu olan disbiyoz, erken doğmuş bebeklerde NEK dahil olmak üzere pediatrik hastalıklar ve çocuklukta alerjik ve otoimmün hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Enteral prebiyotik takviyesinin sağlıklı bebeklerde kullanımı güvenli kabul edilir ve formül mama ile beslenen bebeklerde prebiyotik takviyesi, anne sütü ile beslenen bebeklerinkine daha çok benzeyen bir barsak mikrobiyota bileşimi ile sonuçlanabilir. Bununla birlikte, takviyenin süresi, faydalı etkiler sağlamak için gerekli dozlar ve türler ve uzun vadeli sağlık yararları ile ilgili belirsizlikler devam etmektedir.<sup>45</sup>

ESPGHAN Beslenme Komitesi, dahil edilen farklı çalışmaların sınırlı sayıları ve heterojenliği nedeniyle, sağlam sonuçlara varılamayacağı ve prebiyotik destekli formül mamaların bebeklerde rutin olarak önerilmemesi gerektiği sonucuna varmıştır.<sup>46</sup> Bununla birlikte, ESPGHAN Beslenme Komitesi, formül mamalara eklenen prebiyotiklerin bazı potansiyel faydalarını da kabul etmiştir. Daha önce atıfta bulunulan çalışmalar, formül mamalara prebiyotiklerin

eklenmesinin, anne sütü ile beslenen bebeklerinkine daha benzer bir barsak ortamının gelişimini destekleyen, mikrobiyota bileşimi ve metabolik aktivitenin uygun bir modülasyonu ile ilişkili olabileceğini göstermiştir.

### Tamamlayıcı Beslenmede Prebiyotikler

2009 yılında Codex Alimentarius Komisyonu, diyet liflerini (DF) "insanların ince barsakta endojen enzimler tarafından hidrolize edilmeyen 10 veya daha fazla monomerik üniteye sahip karbonhidrat polimerleri" olarak tanımlamıştır.<sup>47</sup> DF, gıdada doğal olarak bulunan ya da gıdadan izole edilmiş veya sentezlenmiş sindirilemeyen karbonhidratları içerir. DF'ler, partikül boyutu, fermente edilebilirlik, çözünürlük ve viskozite gibi fizyokimyasal özelliklerine göre sınıflandırılmıştır ve bu özellikler, barsak mikrobiyotasını modüle etme yeteneği de dahil olmak üzere bir DF'nin işlevselliğini etkiler. Çözünür ve kolayca fermente olabilen DF'ler, "sağlık yararı sağlayan konakçı mikroorganizmalar tarafından seçici olarak kullanılan bir substrat" olan birer prebiyotik olarak adlandırılır. Çoğu prebiyotik DF'dir, ancak tüm DF'ler prebiyotik olarak kabul edilmez.<sup>48</sup>

DF'nin, barsak geçiş süresini, plazma kolesterolünü ve tokluk glisemik yanıtı azaltmak ve patojenlere karşı direnci ve epitel bariyer fonksiyonunu iyileştirmek dahil olmak üzere yetişkinler için sağlık yararlarını belgelemiştir. Bu faydalı etkilerin altında yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte, çalışmalar barsak mikrobiyota modülasyonu ve bakteriyel fermantasyon yoluyla kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA) oluşumunun bu etkiyi gösterdiği önerilmektedir.<sup>49</sup> Daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, DF'nin çocukların barsak sağlığı için de faydalı olduğu düşünülmektedir.<sup>50</sup> Tamamlayıcı beslenme sırasında, protein ve lif içeriği yüksek gıdaların tanıtımı mikrobiyal çeşitliliği artırır, ancak bebeğin hala anne sütüyle beslenip beslenmediğine bağlı olarak farklılık gösterebilir.<sup>51</sup> Düşük tam tahıl-rafine karbonhidrat oranı ile karakterize edilen Batı tarzı bir diyetin tüketilmesinin, çocuklarda mikrobiyota kompozisyonunu ve fekal KZYA konsantrasyonlarını zararlı bir şekilde etkilediği gösterilmiştir.<sup>52,53</sup>

### Alerjik Hastalıklarda Prebiyotik ve Probiyotik Kullanımı

İnek sütü proteini alerjisi (İSPA) çocuklarda en sık görülen gıda alerjilerinden biridir. İnek sütü proteininin annenin diyetinden çıkarılmasıyla anne sütü İSPA'da en iyi seçenek olmaya devam etmektedir. Emzirmenin mümkün olmadığı durumlarda, kısmen veya tamamen mama ile beslenen İSPA'lı bebeklerin hipoalerjenik formüllerle yönetilmesi gerekmektedir.<sup>54</sup> İSPA, barsak disbiyozu ve daha sonraki çocukluk döneminde diğer alerjik durumların gelişimi ile ilişkilidir.<sup>55-57</sup> Barsak mikrobiyomunun modifikasyonu, İSPA

yönetiminde potansiyel bir stratejidir ve buna yönelik yaklaşımlardan biri prebiyotik ve probiyotik takviyeli bebek mamalarının kullanılmasıdır.<sup>54</sup> Çalışmalar, bebek barsak mikrobiyotasının pre veya probiyotiklerle modüle edilmesinin, atopik dermatitte azalma ve İSPA'nın daha erken iyileşmesi dahil olmak üzere klinik faydalarını göstermiştir.<sup>41,58,59</sup> Probiyotik takviyesinin İSPA'lı çocuklarda inek sütü proteinine daha erken tolerans kazanılmasıyla ilişkili olabileceği bildirilmektedir. İSPA'lı bebeklerin tedavisi için tasarlanan *L. rhamnosus GG* ile desteklenmiş formülanın, fekal bütirat seviyelerini önemli ölçüde artırdığı, bunun da barsak mikrobiyotasını değiştirme yoluyla bebeklerin İSPA'ya karşı toleransını artırdığı gösterilmiştir.<sup>60</sup> İSPA olan çocuklar için en etkili dozu ve tedavi süresini değerlendirmek ve potansiyel advers reaksiyonları tam olarak anlamak için standartlaştırılmış ölçümlere sahip daha güçlü randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>61</sup>

İSPA'lı bebeklerde sinbiyotik (prebiyotik ve probiyotik) içeren amino asit formülü (AAF-Sin) ile AAF'nin karşılaştırıldığı meta-analiz sonuçlarında ise, alerjik semptomları yönetmede ve normal büyümeyi desteklemede eşit derecede etkili olduğu belirtilmektedir. Ayrıca AAF-Sin ile beslenen bebeklerde önemli ölçüde daha az enfeksiyon görüldüğü ve daha az hastaneye yatırış gerektiği bildirilmiştir. Bu etkinin artan bifidobakter, azalan *Eubacterium rectale* ve *Clostridium coccooides* ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.<sup>61</sup> Retrospektif bir çalışmada ise AAF-Sin ve AFF kullanımının karşılaştırıldığı 148 İSPA olan infantta, AAF-Sin alan grupta daha az semptom ile hastalığın klinik seyri daha kısa olduğu bildirilmiştir.<sup>62</sup>

Probiyotiklerin atopik dermatitin azaltılmasında sınırlı fayda sağladığı veya fayda göstermediği yönünde kanıtlar da mevcuttur.<sup>57</sup> Bununla birlikte, *L. rhamnosus GG ATCC 53103* en iyi çalışılan probiyotik olarak, sonuçlar egzamanın şiddetinde bir azalma sağlayabildiğini göstermektedir.<sup>57</sup> Atopik egzamalı bebeklerde *L. rhamnosus GG* takviyesinin etkilerinin incelendiği bir çalışmada atopik dermatitin kapsam ve yoğunluğunda azalma bildirilmektedir.<sup>62</sup>

Atopik hastalıkla ilişkili olarak prebiyotik kullanımının değerlendirildiği 2013 Cochrane meta-analizinde, bebeklerin beslenmesine eklenen prebiyotik takviyelerinin egzama gelişme riskini azalttığına dair kanıtlar ortaya koymuştur.<sup>63</sup> Bununla birlikte, prebiyotik kullanımının yüksek alerji riski taşıyan bebeklerle sınırlandırılıp sınırlandırılmayacağı, kullanımın düşük riskli popülasyonlar üzerinde bir etkisi olup olmayacağı veya kullanımın egzamanın yanı sıra diğer alerjik sonuçlar ve astım üzerinde bir etkisi olup olmayacağı hala belirsizliğini korumaktadır. Gözlemsel çalışmalar, gebelik ve bebeklik döneminde probiyotik alımından sonra çocuklarda alerjik hastalık riskinin azaldığını bildirmiş olsa da, yirmi uygun çalışmanın

değerlendirildiği bir meta-analiz, perinatal probiyotik kullanımı ile astım veya çocukluk çağı hırıltısı arasında koruyucu bir ilişkiyi desteklememiştir.<sup>64,65</sup>

Yaşamın ilerleyen dönemlerindeki atopik durumlar için, probiyotik ve/veya prebiyotik takviyesinin etkisine dair kanıt sağlamak üzere yeterli takip süresine sahip az sayıda çalışma yapılmıştır. Ama genel görüş olarak, Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi ve ESPGHAN alerjik hastalıkların önlenmesi için probiyotik ve/veya prebiyotik kullanımını önermemiştir.<sup>46,66</sup> Probiyotiklerin alerjide ve özellikle de İSPA'da faydalı etkisi hala kesin değildir. Astım ve alerjik rinitin önlenmesinde probiyotik uygulamasını önermek için de yeterli kanıt bulunmamaktadır.<sup>57</sup>

## Sonuç

Sonyıllarda probiyotiklerin, mikrobiyotada sağlıklı bir denge oluşturarak disbiyozisi olumlu etkilemesi, prebiyotiklerin barsak metabolik aktivitesini değiştirerek, bifidojenik etki ile dışkı kıvamını ve dışkılama sıklığının düzenlemesi nedeniyle hem anne sütü alamayan bebeklerde hem de intestinal ve ekstraintestinal hastalıkların tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir. Probiyotik ve probiyotik takviyeli formüllerin bebeklerin barsak florası üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalarda da umut verici sonuçlar elde edilmiştir ancak yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Etik

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: M.K., Y.Ç.A., Dizayn: M.K., Y.Ç.A., Veri Toplama veya İşleme: M.K., Y.Ç.A., Analiz veya Yorumlama: M.K., Y.Ç.A., Literatür Arama: M.K., Y.Ç.A., Yazan: M.K., Y.Ç.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:506-14.
2. Salminen S. Probiotics: Scientific support for use. *Food Technol.* 1999;53:66.
3. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med.* 2019;25:716-29.
4. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, et al. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods.* 2019;8:92.

5. Harmsen HJ, de Goffau MC. The Human Gut Microbiota. *Adv Exp Med Biol.* 2016;902:95-108.
6. Depoorter L, Vandenplas Y. Probiotics in Pediatrics. A Review and Practical Guide. *Nutrients.* 2021;13:2176.
7. Iebba V, Totino V, Gagliardi A, et al. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiol.* 2016;39:1-12.
8. Parker EA, Roy T, D'Adamo CR, Wieland LS. Probiotics and gastrointestinal conditions: An overview of evidence from the Cochrane Collaboration. *Nutrition.* 2018;45:125-34.
9. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, et al. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;76:232-47.
10. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology.* 2016:S0016-5085(16)00182-7.
11. Ahmadipour S, Fallahi A, Rahmani P. Probiotics for infantile colic. *Clin Nutr Exp.* 2020;31:1-7.
12. Szajewska H, Gyrczuk E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2013;162:257-62.
13. Martinelli M, Banderali G, Bobbio M, et al. Probiotics' efficacy in paediatric diseases: which is the evidence? A critical review on behalf of the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr.* 2020;46:104.
14. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2014;168:228-33.
15. Leung AK, Hon KL. Gastroesophageal reflux in children: an updated review. *Drugs Context.* 2019;8:212591.
16. Garofoli F, Civardi E, Indrio F, et al. The early administration of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 controls regurgitation episodes in full-term breastfed infants. *Int J Food Sci Nutr.* 2014;65:646-8.
17. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2010:CD003048.
18. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:531-9.
19. Patro-Gołąb B, Szajewska H. Systematic Review with Meta-Analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for Treating Acute Gastroenteritis in Children. An Update. *Nutrients.* 2019;11:2762.
20. Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains on acute diarrhea in a cohort of nonhospitalized children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:417-9.
21. Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12:CD003048.
22. Vassilopoulou L, Spyromitrou-Xioufi P, Ladomenou F. Effectiveness of probiotics and synbiotics in reducing duration of acute infectious diarrhea in pediatric patients in developed countries: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2021;180:2907-20.
23. Mądry E, Fidler E, Walkowiak J. Lactose intolerance-current state of knowledge. *Acta Sci Pol Technol Aliment.* 2010;9:343-50.
24. Szilagy A, Ishayek N. Lactose intolerance, dairy avoidance, and treatment options. *Nutrients.* 2018;10:1994.
25. Morrow AL, Lagomarcino AJ, Schibler KR, et al. Early microbial and metabolomic signatures predict later onset of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Microbiome.* 2013;1:13.
26. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, et al. Probiotics for Preterm Infants: A Strain-Specific Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67:103-22.
27. Poindexter B; Committee on Fetus And Newborn. Use of Probiotics in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2021;147:e2021051485.
28. Morales-Ferré C, Azagra-Boronat I, Massot-Cladera M, et al. Effects of a Postbiotic and Probiotic Mixture on Suckling Rats' Microbiota and Immunity. *Nutrients.* 2021;13:2975.
29. Borewicz K, Suarez-Diez M, Hechler C, et al. The effect of prebiotic fortified infant formulas on microbiota composition and dynamics in early life. *Sci Rep.* 2019;9:2434.
30. Davis EC, Dinsmoor AM, Wang M, Donovan SM. Microbiome Composition in Pediatric Populations from Birth to Adolescence: Impact of Diet and Prebiotic and Probiotic Interventions. *Dig Dis Sci.* 2020;65:706-22.
31. Donovan SM, Comstock SS. Human milk oligosaccharides influence neonatal mucosal and systemic immunity. *Ann Nutr Metab.* 2016;69(Suppl 2):42-51.
32. Yu ZT, Chen C, Newburg DS. Utilization of major fucosylated and sialylated human milk oligosaccharides by isolated human gut microbes. *Glycobiology.* 2013;23:1281-92.
33. Salli K, Hirvonen J, Siitonen J, Ahonen I, Anglenius H, Maukonen J. Selective Utilization of the Human Milk Oligosaccharides 2'-Fucosyllactose, 3-Fucosyllactose, and Difucosyllactose by Various Probiotic and Pathogenic Bacteria. *J Agric Food Chem.* 2021;69:170-82.
34. Davis EC, Wang M, Donovan SM. The role of early life nutrition in the establishment of gastrointestinal microbial composition and function. *Gut Microbes.* 2017;8:143-71.
35. Kunz C, Egge H. Probiotics and probiotics in human milk: origins and functions of milk-borne oligosaccharides and bacteria. In: McGuire MK, McGuire MA, Bode L, editors. *Ch. 1: From Bifidus Factor to Human Milk Oligosaccharides: A Historical Perspective on Complex Sugars in Milk*, 2016. Available from: <https://www.elsevier.com/books/prebiotics-and-probiotics-in-human-milk/mcguire/978-0-12-802725-7>
36. Stark PL, Lee A. The microbial ecology of the large bowel of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life. *J Med Microbiol.* 1982;15:189-203.
37. Kunz C, Rudlof S. Biological functions of oligosaccharides in human milk. *Acta Paediatr.* 1993;82:903-12.
38. Commission Delegated Regulation (EU) 2016/127 of 25 September 2015 supplementing Regulation (EU) No 609/2013 of the European Parliament and of the Council as regards the specific compositional and information requirements for infant formula and follow-on formula and as regards requirements on information relating to infant and young child feeding (Text with EEA relevance) (OJ L 25 02.02.2016, p. 1, ELI: [http://data.europa.eu/eli/reg\\_del/2016/127/oj](http://data.europa.eu/eli/reg_del/2016/127/oj)).
39. Vandenplas Y, Zakharova I, Dmitrieva Y. Oligosaccharides in infant formula: more evidence to validate the role of prebiotics. *Br J Nutr.* 2015;113:1339-44.
40. Marques TM, Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Ryan CA, Stanton C. Programming infant gut microbiota: influence of dietary and environmental factors. *Curr Opin Biotechnol.* 2010;21:149-56.

41. Veereman-Wauters G, Staelens S, Van de Broek H, et al. Physiological and bifidogenic effects of prebiotic supplements in infant formulae. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:763-71.
42. Moro G, Minoli I, Mosca M, et al. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:291-5.
43. Vandenplas Y, Berger B, Carnielli VP, et al. Human milk oligosaccharides: 2'-fucosyllactose (2'-FL) and lacto-N-neotetraose (LNnT) in infant formula. *Nutrients.* 2018;10:1161.
44. Rao S, Srinivasjois R, Patole S. Prebiotic supplementation in full-term neonates: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163:755-64.
45. Mugambi MN, Musekiwa A, Lombard M, Young T, Blaauw R. Synbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: a systematic review. *Nutr J.* 2012;11:81.
46. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: A systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 2011;52:238-50.
47. Codex Alimentarius Committee. Guidelines on nutrition labelling CAC/GL 2-1985 as last amended 2010 Joint FAO/WHO Food Standards Programme, Secretariat of the Codex Alimentarius Commission. Rome, Italy; FAO 2010.
48. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14:491-502.
49. Verspreet J, Damen B, Broekaert WF, Verbeke K, Delcour JA, Courtin CM. A critical look at prebiotics within the dietary fiber concept. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2016;7:167-90.
50. Korczak R, Kamil A, Fleige L, Donovan SM, Slavin JL. Dietary fiber and digestive health in children. *Nutr Rev.* 2017;75:241-59.
51. Laursen MF, Bahl Mf, Michaelsen KF, Licht TR. First foods and gut microbes. *Front Microbiol.* 2017;8:356.
52. Berding K, Holscher HD, Arthur AE, Donovan SM. Fecal microbiome composition and stability in 4 to 8 year old children is associated with dietary patterns and nutrient intake. *J Nutr Biochem.* 2018;56:165-74.
53. Smith-Brown P, Morrison M, Krause L, Davies PSW. Dairy and plant based food intakes are associated with altered faecal microbiota in 2 to 3 year old Australian children. *Sci Rep.* 2016;6:32385.
54. Sorensen K, Cawood AL, Gibson GR, Cooke LH, Stratton RJ. Amino Acid Formula Containing Synbiotics in Infants with Cow's Milk Protein Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021;13:935.
55. Thompson-Chagoyan OC, Vieites JM, Maldonado J, Edwards C, Gil A. Changes in faecal microbiota of infants with cow's milk protein allergy--a Spanish prospective case-control 6-month follow-up study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:394-400.
56. Shreiner A, Huffnagle GB, Noverr MC. The "Microflora Hypothesis" of allergic disease. *Adv Exp Med Biol.* 2008;635:113-34.
57. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:646-52.
58. Sierra C, Bernal MJ, Blasco J, et al. Prebiotic effect during the first year of life in healthy infants fed formula containing GOS as the only prebiotic: a multicentre, randomised, double-blind and placebo-controlled trial. *Eur J Nutr.* 2015;54:89-99.
59. Qamer S, Deshmukh M, Patole S. Probiotics for cow's milk protein allergy: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr.* 2019;178:1139-49.
60. Berni Canani R, Sangwan N, Stefka AT, et al. Lactobacillus rhamnosus GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J.* 2016;10:742-50.
61. Sorensen K, Cawood AL, Cooke LH, Acosta-Mena D, Stratton RJ. The Use of an Amino Acid Formula Containing Synbiotics in Infants with Cow's Milk Protein Allergy-Effect on Clinical Outcomes. *Nutrients.* 2021;13:2205.
62. 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;91:814-9.
63. Osborn DA, Sinn JK. Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3:CD006474.
64. Bertelsen RJ, Brantsæter AL, Magnus MC, et al. Probiotic milk consumption in pregnancy and infancy and subsequent childhood allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:165-71.
65. Azad MB, Coneys JG, Kozyrskyj AL, et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:6471.
66. Muraro A, Agache I, Clark A, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: managing patients with food allergy in the community. *Allergy.* 2014;69:1046-57.