

PROBİYOTİK KULLANIMININ BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI ÜZERİNE ETKİSİ

Özlem İSMAİLOĞLU* , Hande ÖNGÜN YILMAZ** 

ÖZET

İnsan vücudunda kommensal olarak yaşayan, özellikle büyük bir bölümünün gastrointestinal sistemde kolonize olduğu mikroorganizmaların tamamı mikrobiyota olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının hem insan sağlığı hem de çeşitli hastalıkların patogenezi üzerindeki önem ve etkisini gündeme getirmektedir. Bağırsak mikrobiyotası endojen ve ekzojen birçok faktörden etkilenir ve hem sayısal hem de çeşitlilik bakımından gösterdiği bu farklılıklar, bağırsak homeostazının bozulmasına yol açarak çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasında rol oynamaktadır. Yeterli miktarda alındığı zaman sağlığa yarar sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanan probiyotikler, konak üzerindeki faydalı etkileriyle intestinal mikrobiyotadaki doğal dengenin korunmasına ve yenilenmesine yardımcı olmaktadır. Gastrointestinal sistem hastalıklarında alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılan probiyotik mikroorganizmalar birçok klinik çalışmada; irritabl bağırsak sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, akut enfeksiyöz diyare, antibiyotik ilişkili diyare, konstipasyon ve laktoz intoleransının önlenmesi ve/veya yönetiminde inceleme konusu olmuştur. Yapılan çalışmalar spesifik probiyotik tüketiminin, bağırsak homeostazı ve bağırsak sağlığı üzerindeki etkilerine vurgu yapmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bağırsak Mikrobiyotası, Probiyotikler, Gastrointestinal Hastalıklar

THE EFFECT OF PROBIOTICS USAGE ON INTESTINAL MICROBIOTA

ABSTRACT

All of the microorganisms that live commensally in the human body and most of the colonies in the gastrointestinal system are defined as microbiota. Recent studies have shown the importance and impact of intestinal microbiota on both human health and pathogenesis of various diseases. The intestinal microbiota is influenced by many endogenous and exogenous factors, and these differences, both in numerical and in terms of diversity, cause disruption of the intestinal homeostasis and play a role in the emergence of various diseases. Probiotics, defined as living microorganisms that benefit health when taken in sufficient quantities, help to preserve and restore the natural balance in the intestinal microbiota with its beneficial effects on the host. The probiotic microorganisms used as an alternative treatment method in gastrointestinal system diseases have been investigated in many clinical studies in the prevention and/or management of irritable bowel syndrome, inflammatory bowel diseases, acute infectious diarrhea, antibiotic-associated diarrhea, constipation and lactose intolerance. The studies emphasize the effects of specific probiotic consumption on intestinal homeostasis and intestinal health.

Anahtar Kelimeler: Intestinal Microbiota, Probiotics, Gastrointestinal Diseases

Geliş Tarihi / Received: 17.04.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 16.05.2019

* İstanbul Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü Lisans Öğrencisi

** Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Hande ÖNGÜN YILMAZ, hande.ongun@okan.edu.tr

GİRİŞ

İnsan vücudunda bakteriler, mantarlar, virüsler, protozoalar ve birçok ökaryotik mikroorganizmalardan oluşan 100 trilyon kadar mikroorganizma olduğu tahmin edilmektedir. İnsan vücudunda kommensal olarak yaşayan bu mikroorganizmaların tamamı mikrobiyota olarak tanımlanmaktadır (Aslan ve Altındış, 2017). İnsan Mikrobiyom Projesi, özellikle sağlık ve hastalık durumlarında önemli bir rol oynayan intestinal mikrobiyotayı daha iyi tanımamıza olanak sağlamıştır (Koçak ve Şanlıer, 2017).

İntestinal mikrobiyota parmak izi gibi kişiye özgüdür ve doğumdan itibaren endojen ve ekzojen birçok faktörden etkilenmektedir (Kuzu, 2017). İntestinal mikrobiyotanın hem sayısal hem de çeşitlilik bakımından gösterdiği farklılıklar, bağırsak homeostazının bozulmasına (disbiyozis) yol açarak çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasında rol oynamaktadır (Koçak ve Şanlıer, 2017).

Probiyotikler, yeterli miktarda alındığı zaman kişinin sağlığı ve fizyolojisi üzerinde yararlı etkiler gösteren canlı mikroorganizmalardır (Kızılaslan ve Solak, 2016). Mikrobiyotada probiyotiklerin en önemli avantajı, organizmanın normal fonksiyonu için gerekli olan patojenler ve bakteriler arasındaki uygun dengeyi sağlama yolundaki etkisidir (Patel ve DuPount, 2015). Bağırsak mikrobiyotasının disbiyozisi, probiyotiklerin faydalı etkileriyle tersine çevrilebilecek bazı hastalıkların gelişmesine katkıda bulunabilmektedir (Markowiak ve Śliżewska, 2017).

Bu derlemede, probiyotiklerin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkilerine değinilecektir.

1. MİKROBİYOTA

İnsan, %10 insan hücresi ve %90 mikrobiyal hücrelerin bileşiminden oluşan bir süperorganizmadır. İnsan vücuduyla simbiyotik olan bu bakteri topluluğu “İnsan Mikrobiyom Projesi” ile birlikte mikrobiyota olarak tanımlanmıştır (Aslan ve Altındış, 2017).

İnsan bağırsak mukozası, yaklaşık olarak 10^{14} bakteri ile kolonize olmaktadır ve bağırsaktaki bu bakteri sayısı insan vücudundaki hücre sayısından 10 kat daha fazladır (Zhang ve ark., 2015). Mikrobiyota başta bakteriler olmak üzere, virüsler, mantarlar, protozoalar ve birçok ökaryotik mikroorganizmadan meydana gelmektedir (Yılmaz ve Altındış, 2017).

Sağlıklı bireylerin bağırsak mikrobiyotası temelde altı gruba ayrılmaktadır: Firmicutes (Clostridium, Eubacterium vb. gram pozitif cinslerini kapsamaktadır), Bacteroidetes (Bacteroides, Prevotella vb. gram negatif bakteri cinslerini kapsamaktadır), Proteobacteria (Enterobacteriaceae gibi gram negatif cinsleri kapsamaktadır), Actinobacteria (gram pozitif Bifidobacterium cinsini kapsamaktadır), Fusobacteria ve Verrucomicrobia (Akkermansia vb. cinsleri kapsamaktadır) (Tekin,

Çiçek ve Konyalıgil, 2018). Sayıca baskın olarak, intestinal mikrobiyotanın temel gram pozitif bakterisi Firmicutes ve temel gram negatif bakterisi olan Bacteroidetes filyuları yer alır (Uzdil ve Saka, 2018; Özdemir ve Büyüktüncer Demirel, 2017).

İntestinal mikrobiyota; bazı vitamin ve kofaktörlerin sentezi, kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA) yıkımı, konjuge linoleik asit (KLA) üretimi, kompleks polisakkaritlerin sindirimi, immün sistemin modülasyonu gibi birçok biyokimyasal süreçte rol oynamaktadır (Tekin ve ark., 2018; Altunbaş ve Batman, 2017).

Mikrobiyotaki dengenin herhangi bir nedenle bozulması veya değişmesi disbiyozis olarak adlandırılır. Faydalı/zararlı bakteri oranının bozulmuş olduğu bu süreç; alerji, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kanser, lupus, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, çölyak hastalığı, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok hastalık ile ilişkili bulunmuştur (Varım, Vatan ve Varım, 2017: 141-147).

1.1. İntestinal Mikrobiyotanın Oluşumu

İntestinal mikrobiyota kişiye özgüdür ve doğumdan çok kısa bir süre içinde gelişmeye başlayarak doğum şekli, beslenme tipi (anne sütü, inek sütü, hazır mamalar), genetik etkenler, yaşam tarzı, antibiyotik ve probiyotik kullanımı ve ileri dönemdeki beslenme alışkanlıkları gibi pek çok faktörden etkilenmektedir (Altunbaş ve Batman, 2017; Kuzu, 2017; Özdemir ve Büyüktüncer Demirel, 2017).

Doğumda bağırsakların steril olduğu kabul edilir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar ile intrauterin ortamda da bakteri varlığı belirlenmiş ve bu kolonizasyonun mekonyum kolonizasyonundan kaynaklandığı varsayılmaktadır (Yılmaz ve Altındış, 2017). Knight ve arkadaşları, infantın ilk mikrobiyotasının esas olarak doğum şekli ile yapılandırıldığını ve infant bağırsağında bulunan bakteri popülasyonlarındaki farklılıkların infantın doğumda karşılaştığı mikrobiyota türüne benzer olduğunu göstermiştir (Arrieta, Stiemsma, Amenyogbe, Brown ve Finlay, 2014). Yenidoğanın mikrobiyotası, vajinal veya sezaryen ile doğum farklılıklarından etkilenmektedir. Vajinal doğumlarda bağırsak mikrobiyotasındaki bakteriler vajen mikrobiyotasına benzemekte iken, sezaryen ile doğumda ise bebeğin intestinal mikrobiyota kompozisyonunun anne derisi ve hastane çevresinde yer alan mikroorganizmalara benzer şekilde oluştuğu görülmektedir (Kalip ve Atak, 2018; Yılmaz ve Altındış, 2017).

Doğumdan sonraki süreçte ise bebeğin beslenme tipi mikrobiyotanın şekillenmesinde oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalar sonucu, anne sütü ile beslenen bebekler ile formül mamalar ile beslenen bebeklerin mikrobiyota bileşimleri farklılık göstermektedir (Yetkin, Satış ve Satış, 2018:1-8). Anne sütü, probiyotikleri (Bifidobacterium, Lactobacillus) ve prebiyotikleri (anne sütü oligosakkaritleri)

içeren sinbiyotik bir besindir. Anne sütü ile beslenen bebeklerin mikrobiyotalarının büyük bir bölümünü Bifidobakteriler oluşturur. Çünkü anne sütünde bulunan oligosakkaritler, lizozomlar, antikorlar, laktoferrin ve sitokinlerin bağırsaktaki Bifidobacterium sayısını artırdığı varsayılmaktadır. Formül mama ile beslenen bebeklerin gastrointestinal sistem mikrobiyotasında ise Escherichia Coli, Clostridium difficile, Bacteroides fragilis ve Laktobasiller daha baskın bir şekilde yer almaktadır (Özdemir ve Büyüktuncer Demirel, 2017; Uygun, 2017:132-140; Yılmaz ve Altındış, 2017).

Ayrıca katı besinlere geçilmesi de mikrobiyota bileşimine etki eden bir diğer faktördür. Sınırlı sayıdaki bebekle yapılan longitudinal araştırmalar, katı besinlere geçiş ve emzirme/formül beslenmenin kesilmesi süreci boyunca mikrobiyal bileşimin önemli bir ölçüde değiştiğini göstermektedir (Laursen, Bahl, Michaelsen ve Licht, 2017).

İntestinal mikrobiyota, yaşamın birinci yılından sonra artık genç bir insanın gastrointestinal sistem mikrobiyotasına benzemeye başlar. Ortalama 3 yaşa doğru ise yetişkin mikrobiyota kompozisyonuna eriştiği kabul edilmektedir (Özdemir ve Büyüktuncer Demirel, 2017; Yılmaz ve Altındış, 2017).

2. MİKROBİYOTAYA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

2.1. Beslenmenin Bağırsak Mikrobiyotasına Etkisi

Beslenme alışkanlıkları, bağırsak mikrobiyota içeriğini belirleyen temel faktörlerden biridir. Beslenme alışkanlıklarının değişmesi, mikrobiyotadaki mikroorganizma oranının değişmesine yani disbiyozise yol açarak inflamatuvar bağırsak hastalığı, Crohn hastalığı ve ülseratif kolite neden olabileceği kabul edilmektedir (Kalip ve Atak, 2018).

Diyet içeriğinin karbonhidrattan zengin ve yüksek yağlı olması mikrobiyotada belirgin değişikliklere neden olmaktadır (Tekin ve ark., 2018). Diyetin mikrobiyotaya etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, Afrika kırsalında (Burkino Faso) yaşayan çocuklar ile İtalya'da kentsel bölgelerde yaşayan çocukların mikrobiyotaları karşılaştırılmıştır. Bitkisel kaynaklı ve posadan zengin beslenen Afrikalı çocukların bağırsak mikrobiyotasındaki çeşitliliğin, hayvansal kaynaklı ve yağdan zengin beslenen İtalyan çocukların mikrobiyotasındaki bakteri çeşitliliğinden daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. İtalyan çocuklarda Bacteroidetes oranının arttığı, Firmicutes oranının ise azaldığı gösterilmiştir. Aynı zamanda Afrikalı çocukların feçeslerinde İtalyan çocuklara oranla daha az sayıda KZYA olduğu belirtilmiştir (Tekin ve ark., 2018; Özdemir ve Büyüktuncer Demirel, 2017).

Sonnerburg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, diyetle yetersiz posa alımının mikrobiyota üzerindeki etkileri gösterilmiştir. Düşük posalı diyet tüketen farelerin mikrobiyotasındaki değişikliklerin ilk kuşakta önemli derecede geri dönüşümlü olduğu ancak sonraki kuşaklarda diyete

yeterli miktarda posa eklense bile mikrobiyota içeriğinde geri dönüşümsüz bir çeşitlilik kaybı olduğu gözlenmiştir (Özdemir ve Büyüktuncer Demirel, 2017).

Fava ve arkadaşlarının yaptığı insan müdahale çalışmasında, bireylere farklı yağ içeriğine sahip diyetler tüketirilmiş ve alınan fekal örnekler analizlenmiştir. Çalışma sonunda, düşük yağlı diyet tüketenlerde fekal Bifidobacterium sayısında artış, doymuş yağ oranı yüksek diyet tüketenlerde ise fekal Faecalibacterium prausnitzii sayısında artış gözlenmiştir (Özdemir ve Büyüktuncer Demirel, 2017).

2.2. Probiyotik Kullanımı

Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) probiyotikleri, yeterli miktarda kullanıldığında konağın sağlığı üzerinde yarar sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlamaktadır (Cerdó, Ruiz, Suárez ve Campoy, 2017:1247).

Bir ürünün probiyotik olarak tanımlanabilmesi için bazı özelliklere sahip olması gerekmektedir. Probiyotik olarak kabul edilen bir mikroorganizma; öncelikle insan orjinli olmalı, patojenik ve toksik olmamalı, mide asiditesi ve safra tuzlarına karşı dayanıklı olmalı, gastrointestinal kanaldan geçerken canlı kalabilmeli, bağırsak epiteline tutunabilmeli, doğal floraya adapte olabilmeli, gastrointestinal sistemde kolonize olabilmeli, antimikrobiyal maddeler (örneğin; bakteriyosin) salgılayabilmeli, konakçı sağlığı üzerinde olumlu etkileri olmalı, üretim ve depolama sırasında stabil olmalı ve canlılığını koruyabilmelidir (Gülbandılar, Okur ve Dönmez, 2017; Özdemir ve Büyüktuncer Demirel, 2017).

Geleneksel olarak yaygın kullanılan pek çok farklı probiyotik tür bulunmaktadır. Saccharomyces cerevisiae (boulardii) en çok kullanılan maya suşudur. Diğer bakteriyel probiyotikler ise temel olarak Lactobacillus ve Bifidobacterium türlerinden oluşmaktadır (Tsai ve ark., 2019). Tablo 1.'de insan beslenmesinde kullanılan probiyotik mikroorganizmalar verilmiştir (Markowiak ve Ślizewska, 2017).

Günümüzde bulunan probiyotik ürünlerin birçoğu; Bifidobacterium, Lactobacillus, Lactococcus ve Streptococcus gibi diğer laktik asit bakterileri ile geliştirilmiştir (Azad, Sarker, Li ve Yin, 2018). Amerika Birleşik Devletleri'nde, tüketim amacıyla kullanılan mikroorganizmalar, Besin ve İlaç Dairesi (FDA, Food and Drug Administration) tarafından belirtilen "genel olarak güvenli kabul edilir" GRAS (Generally Regarded As Safe) statüsünde olmalıdır. Avrupa'da, Avrupa Besin Güvenliği Otoritesi (EFSA, European Food Safety Authority) buna karşılık "nitelikli güvenlik varsayımı" QPS (Qualified Presumption of Safety) terimini getirmiştir (Markowiak ve Ślizewska, 2017).

Tablo 1. İnsan beslenmesinde kullanılan probiyotik mikroorganizmalar

Lactobacillus	Bifidobacterium	Diğer Laktik Asit Bakterileri	Diğer Mikroorganizmalar
L. acidophilus (a)*	B. adolescentis (a)	Enterococcus faecium (a)	Bacillus clausii (a)*
L. amylovorus (b)*	B. animalis (a)*	Lactococcus lactis (b)*	Escherichia Coli Nissle 1917 (a)
L. casei (a)(b)*	B. bifidum (a)	Streptococcus thermophilus (a)*	Saccharomyces cerevisiae (boulardii) (a)*
L. gasseri (a)*	B. breve (b)		
L. helveticus (a)*	B. infantis (a)		
L. johnsonii (b)*	B. longum (a)*		
L. pentosus (b)*			
L. plantarum (b)*			
L. reuteri (a)*			
L. rhamnosus (a)(b)*			

(f) : *Çoğunlukla farmasötik ürünlerde kullanılır.*

(b): *Çoğunlukla gıda katkı maddesi olarak kullanılır.*

* : *QPS (nitelikli güvenlik varsayımı)*

Kaynak: (Markowiak ve Ślizewska, 2017)

Probiyotikler, intestinal ortamdaki yararlı bakterileri (Laktobasiller, Bifidobakteriler vb.) arttırarak, patojen bakterileri (Clostridiumlar, Bakteroidesler) azaltmakta ve mikrobiyotadaki doğal dengenin korunmasına ve yenilenmesine yardımcı olmaktadır (Kalip ve Atak, 2018). Probiyotik suşlar, bağırsak epiteli ve mukusuna yapışma yetenekleriyle patojenlerle rekabet eder ve epitel yoluyla istilayı azaltır. Patojenlerin büyümesini engelleyebilmek için antimikrobiyal ürünler (örneğin; bakteriyosin, hidrojen peroksit ve organik asitler) üretirler ve bu ürünleri intestinal ortama salarak antimikrobiyal etkiler sergilerler (Patel ve DuPount, 2015). Tablo 2.'de probiyotiklerin konak üzerindeki etkileri özetlenmektedir (World Gastroenterology Organisation [WGO], 2017).

Tablo 2. Probiyotiklerin konak üzerindeki etkileri.

İmmünolojik yararları	<ul style="list-style-type: none">• B lenfositlerine antijen sunumunu ve immünooglobulin A (Ig A) üretimini arttırmak için makrofajları etkinleştirmek• Sitokin profillerini düzenlemek• Besin antijenlerine karşı toleransı arttırmak
İmmünolojik olmayan yararları	<ul style="list-style-type: none">• Patojenler ile besin öğeleri için rekabet etmek• Patojenler için elverişsiz bir ortam oluşturmak için pH'yi değiştirmek• Patojenleri inhibe etmek için bakteriyosin üretmek• Süperoksit radikalleri temizlemek• Epitelyal mütin üretimini stimüle etmek• Bağırsak bariyer fonksiyonunu geliştirmek• Bağırsak lümenine tutunmak için patojenler ile yarışmak• Patojen türevi toksinleri geliştirmek

Kaynak: World Gastroenterology Organisation. Global guidelines probiotics and prebiotics. (2017) <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>. (11.03.2019)

Probiyotik mikroorganizmaların sağlık üzerinde yararlı etkilere yol açabilmesi; probiyotik ürüne, suşa ve alınan yeterli doza bağlı olarak değişebilmektedir. İnsan klinik deneylerinde etkinliği kanıtlanan verilere göre probiyotik ürünlerin, 106 ila 108 CFU/g probiyotik mikroorganizma içermesi gerekmektedir (Martinez, Bedani ve Saad, 2015). Probiyotik mikroorganizmalara depolamanın etkisi ve sindirilen miktarı dikkate alındığında probiyotik etkinin görülebilmesi için gerekli miktarın en az 108-109 CFU/g olması gerektiği tavsiye edilmektedir (Akan ve Kınık, 2015:155-166).

Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus rhamnosus ve Lactobacillus helveticus dahil olmak üzere birçok Lactobacilli türü ve suşu ile, insanlarda ve hayvanlarda görülen hastalıkların önlenmesinde kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. Bu probiyotikler, intestinal mikrobiyotadaki mikroorganizma popülasyonunu değiştirebilir ve intestinal mikrobiyotanın işleyişini kontrol edebilmektedir (Azad ve ark., 2018).

3. MİKROBİYOTA İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLARDA PROBİYOTİK KULLANIMININ ETKİSİ

İntestinal mikrobiyota; vücudumuzdaki fizyolojik, metabolik, nörolojik ve immünolojik etkileriyle oldukça önemli görevlere sahip olmaktadır. İntestinal mikrobiyota dengesindeki bozukluk olarak tanımlanan disbiyozis, doğrudan veya dolaylı olarak birçok hastalık ile ilişkili bulunmuştur (Koçak ve Şanlıer, 2017; Varım ve ark., 2017). Tablo 3.'de bazı hastalıklardaki mikrobiyota profilleri özetlenmiştir (Zhang ve ark., 2015).

Tablo 3. Bazı hastalıklardaki disbiyozis örnekleri

Hastalık	Model	Disbiyozis	Örnek
Ülseratif Kolit	İnsan	↓Roseburia hominis ↓Faecalibacterium prausnitzii	Fekal
Crohn Hastalığı	İnsan	↓Bacteroides ↓Bifidobacteria	Fekal
Tip 1 Diyabet	İnsan (Çocuk)	↓Lactobacillus ↓Bifidobacterium ↓Blautia coccoides ↓Eubacterium rectal ↓Prevotella ↑Clostridium ↑Bacteroides ↑Veillonella	Fekal
Tip 2 Diyabet	İnsan	↓Clostridia ↓Firmicutes ↑Betaproteobacteria	Fekal
Kolorektal kanser	İnsan	↓Prevotella ↓Ruminococcus spp. ↓Pseudobutyrvibrio ruminis ↑Acidaminobacter, ↑Phascolarctobacterium, ↑Citrobacter farmer ↑Akkermansia muciniphila	Fekal
HIV	İnsan	↓Lactobacilli ↓Bifidobacteria ↑Candida albicans ↑Pseudomonas aeruginosa	Fekal
Otizm	İnsan (Çocuk)	↑ Bacteroides vulgates ↑ Desulfovibrio ↓ Firmicutes ↓ Actinobacteria	Fekal
Romatoid Artrit	İnsan	↓ Bifidobacteria ↓ Bacteroides fragilis	Fekal

Kaynak: (Zhang ve ark., 2015)

3.1. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

İrritabl Bağırsak Sendromu (İBS)

İrritabl bağırsak sendromu (İBS); kronik karın ağrısı ve düzensiz bağırsak alışkanlıkları ile karakterize bir hastalıktır ve patogeneğinde birçok faktör yer almaktadır (Distritti, Monaldi, Ricci ve Fiorucci, 2016). İBS'nin bazı klinik özellikleri (örneğin; şişkinlik, değişmiş intestinal geçiş zamanı vb.), İBS'li hastalarda spesifik bağırsak mikrobiyota profilleri ile ilişkilendirilmiştir. Araştırmalar, özellikle enfeksiyonun bağırsak mikrobiyotası ve bağırsak disbiyozisi üzerindeki etkisinin rolünü not etmektedir (Harris ve Baffy, 2017).

Probiyotikler, bağırsak mikrobiyotasını stabilize edebilecek Lactobacilli ve Bifidobacteria sayısını arttırıp, zararlı bakterilerin büyümesi için elverişli olmayan bir ortam oluşturarak bağırsak ekosistemini yeniden şekillendirebilmektedir. Böylece İBS'nin bazı patojenik yolaklarında faydalı etkiler göstererek İBS'li hastalar için terapötik bir yaklaşım olabilmektedir (Currò, Ianiro, Pecere, Bibbò ve Cammarota, 2017; Distrutti ve ark., 2016).

Didari ve arkadaşları, 15 heterojen randomize kontrollü çalışmayı bir araya getirmişler ve probiyotiklerin 8 ila 10 haftalık bir tedaviden sonra genel semptomları ve karın ağrısını azaltmada plaseboya oranla daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır (Currò ve ark., 2017). Moayyedi ve arkadaşları, İBS'li 1.650 hastayı içeren 18 randomize kontrollü çalışmayı incelemişler. Sonuç olarak, probiyotik uygulamanın genel semptomları azaltmada plaseboya oranla anlamlı derecede daha başarılı olduğu tespit edilmiş ve ağrı, şişkinlik gibi bireysel semptomların iyileştirilmesinde istatistiksel olarak olumlu bir etki görülmüştür (Distrutti ve ark., 2016).

İBS'li hastalarda yapılan 11 randomize kontrollü klinik çalışmanın meta-analizinin sonucunda, kısa süreli (yani 10-28 gün) probiyotik tedavisinin bağırsak geçiş süresini azaltabildiği ancak tedavi etkisinin çoğunluğunun probiyotik bakteriyel süşuna bağlı olduğu bildirilmiştir (Harris ve Baffy, 2017). Pineton de Chambrun ve arkadaşları (2015), 179 yetişkin İBS hastasını, 8 hafta süresince günde bir kez 500 mg Saccharomyces cerevisiae CNCM 1-3856 (8×10^9 CFU/g) içeren kapsül ile tedavi etmişler. Tedavinin son 4 haftasında; probiyotik alan grupta, karın ağrısı/rahatsızlığında azalma görülmüştür.

Sağlıklı bireylerde Bifidobakterilerin karın ağrısı ile ters korelasyon gösterdiği bildirilmektedir. İBS hastalarında ise sağlıklı bireylere oranla daha düşük konsantrasyonlarda Bifidobakteri bulunduğu gösterilmiştir. Anket temelli yapılan bir araştırmada, ankete katılan hekimlerin %98'i İBS'li hastalar için probiyotik kullandığını belirtmiş ve ankete katılanların %91'i İBS'li hastalar için Bifidobacterium infantis 35624'ü tavsiye etmiştir (Harris ve Baffy, 2017).

Randomize kontrollü çift-kör bir çalışmada, İBS'li 362 kadına 4 hafta boyunca günde bir kez (1×10^6 ila 1×10^{10} hücre/doz aralığında) B. infantis 35624 kapsülü verilmiştir. 4 haftalık tedavi sonrası, B. infantis'i 1×10^8 hücre/doz alan 90 kadında, başlangıca oranla karın ağrısı/rahatsızlık gibi hastalık semptomlarında ve plaseboya oranla şişkinlik/distansiyon, gaz ve bağırsak alışkanlığında başlangıca göre belirgin bir iyileşme yaşandığı gözlenmiştir (Harris ve Baffy, 2017).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH)

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH); kronik ve tekrarlayan inflamasyon ile karakterize iki ana hastalık olan ülseratif kolit ve Crohn hastalığını içermektedir. İBH'nin kesin etiyolojisi henüz tanımlanmamıştır ancak bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin hastalığın başlangıcı ve merkezi olduğu kabul edilmektedir (Nagao-Kitamoto ve ark., 2016).

İnflamatuvar hastalıklar için spesifik bazı Laktobasil ve Bifidobakteri probiyotik suşlarının, farelerde ülseratif koliti azalttığı bulunmuştur. J. McCarthy tarafından fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, probiyotikler ülseratif koliti istatistiksel olarak anlamlı derecede azaltmıştır. Bu sonuçların proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasının azalmasından kaynaklandığı bildirilmiştir (Alagón Fernández Del Campo ve ark., 2019: 33).

Hafif ila orta derecede aktif ülseratif kolit olan 20 hastayı (plasebo grubu dahil) tedavi etmek için, tedaviyi destekleyici olarak Bifidobacterium içeren (B.breve, B.bifidum ve L.acidophilus) fermente süt kullanılmış ve 12 hafta sonra hem klinik hem de endoskopik aktivite indekslerinde anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir. Aynı zamanda, probiyotikle tedavi edilen grupta, dışkıdaki KZYA konsantrasyonu plasebo grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur (Basso, Câmara ve Sales-Campos, 2019).

Probiyotiklerin ülseratif kolit hastalarına etkisi üzerine yapılan 1.763 erişkini içine alan 23 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde; probiyotiklerin, aktif ülseratif kolit hastalarında plaseboya kıyasla remisyon oranlarını anlamlı derecede arttırdığı gösterilmiştir (Wilkins ve Sequoia, 2017). Tamaki ve arkadaşları (2016), aktif ülseratif kolit hastalarında remisyon indüksiyonu için 56 vakayı, 8 hafta boyunca günde 3 kez Bifidobacterium longum 536 (BB536) ($2-3 \times 10^{11}$ CFU) ile tedavi etmişler. İzlem sonunda, hastaların %63'ü klinik remisyon göstermiştir. Bununla birlikte, endoskopik skorlar ve semptomlarda (rektal kanama, dışkı sıklığı, mukozal bulgular vb.) iyileşme gözlenmiştir.

Başka bir çalışmada, ülseratif kolit hastalarına 4 tür Lactobacillus (L.casei, L.plantarum, L.acidophilus ve L. delbrueckii subsp. bulgaricus), 3 tür Bifidobacterium (B.longum, B.breve ve B.infantis) ve Streptococcus (S.salivarius subsp, thermophilus) içeren probiyotik VSL #3 karışımı verilmiş. Günlük 3.6×10^{12} CFU doz alındıktan sonra, orta derecede hafif aktif ülseratif kolit hastalarının klinik semptomlarında iyileşme görüldüğü belirtilmiştir (Basso ve ark., 2019).

Crohn hastalığı olan hastaların, düşük Faecalibacterium prausnitzii oranına ve artmış Escherichia Coli ile düşük çeşitlilikte bağırsak mikrobiyotasına sahip olduğu bildirilmiştir. Sokol ve arkadaşları, azalmış F. prausnitzii sayıları ile ileal Crohn hastalığının postoperatif nüksetme riski artışı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (Thomas, Suzuki ve Zhao, 2015). Martin ve arkadaşları, F. prausnitzii probiyotik uygulamasının, hem şiddetli hem de orta dereceli İBH hastalarında belirgin bir azalmaya yol açtığını gözlemlemiştir (Zhang, Wang ve Miao, 2017).

Hafif ila orta derecede aktif Crohn hastası 4 çocuğu içeren bir pilot çalışmada, 6 ay boyunca günde 2 kez Lactobacillus GG (10^{10} CFU/tablet) ile tedaviden sonra klinik açıdan önemli bir iyileşme yaşandığı görülmüştür (Basso ve ark., 2019). Başka bir çalışmada Fedorak ve arkadaşları (2015), cerrahi sonrası 120 Crohn hastasını günde 2 kez VSL #3 probiyotik karışımı (8 farklı probiyotik karışımı; 4 suş Lactobacillus, 3 suş Bifidobacterium ve Streptococcus thermophilus suşu) ile tedavi

etmiştir. Probiyotik karışımı cerrahiden hemen sonra almaya başlayan (365 gün boyunca) gruptaki hastaların intestinal mukozasında daha düşük seviyelerde proinflamatuvar sitokin düzeyleri ve daha düşük nüks oranları kaydedilmiştir. Ancak hem şiddetli hem de şiddetsiz lezyonlu hasta sayısı arasında istatistiksel bir fark gözlenmemiştir.

İBH hastalarında, remisyona ulaşmada probiyotiklerin etkinliğinin değerlendirildiği bir meta-analizde; VSL #3 probiyotik karışımının ülseratif kolit hastalarında anlamlı bir etkisi olduğu, özellikle cerrahi sonrası Crohn hastalarında ise VSL #3 ve Lactobacillus probiyotik karışımının önemli bir avantaja sahip olduğu bildirilmiştir (Ganji-Arjenaki ve Rafieian-Kopaei, 2018).

Akut Enfeksiyöz Diyare

Akut enfeksiyöz diyare, çoğunlukla viral kökenlidir ve insidansı doğrudan sanitasyon ve hijyen ile ilgilidir (Liu, Tran ve Rhoads, 2018). Probiyotikler, enfeksiyöz diyare tedavisinde oral rehidratasyon tedavisine ek olarak birçok klinik çalışmada denenmiştir. Sonuçlar, sürenin kısaltılması ve dışkı sıklığının azaltılmasında olumlu ve dikkate değer ölçüde tutarlı olmuştur. Bununla birlikte, Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) çocuklarda akut gastroenterit tedavisi için rehidratasyonun yanı sıra probiyotik uygulamasının değerlendirilmesini önermektedir (Sánchez ve ark., 2017). ESPGHAN Probiyotikler ve Prebiyotikler Çalışma Grubu tarafından geliştirilen bebek ve çocuklarda akut gastroenterit için kullanım önerileri bulunan belgede, rehidratasyon tedavisine ek olarak L. rhamnosus GG ve S. boulardii probiyotik kullanımının semptomların süresini ve şiddetini azaltmada etkili olduğu onaylanmıştır (Guarino ve ark., 2014).

Akut ishali olan çocuklar için probiyotikler ile 30 yıldan fazla bir süredir çalışılmaktadır. En çok çalışılan probiyotikler Lactobacillus rhamnosus GG ve Lactobacillus reuteri'dir (Liu ve ark., 2018). Diyare tedavisinde probiyotik kullanımı hakkında birçok rapor vardır. Saccharomyces boulardii'nin akut ishali hastalara uygulanması tedavi ile sonuçlanmış ve sonraki 2 ay içinde bu tip şikâyetlerin sıklığını azaltmıştır. Aynı zamanda probiyotik suşlar; Lactobacillus reuteri ATCC 55730, Lactobacillus rhamnosus GG, Lactobacillus casei DN-114 001 ve Saccharomyces cerevisiae (S. boulardii) çocuklarda akut enfeksiyöz diyarenin ciddiyeti ve süresinin azaltılmasında yararlı olduğu kanıtlanmıştır (Markowiak ve Ślizewska, 2017).

Szajewska ve arkadaşları, akut diyare için L. rhamnosus GG yapılan 15 çalışmayı özetlemişler ve L. rhamnosus GG'nin diyare süresini yaklaşık 1 gün azalttığını ve $\geq 10^{10}$ CFU dozlarında uygulamanın optimal olarak etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Meta-analizlerin sonuçlarına bakıldığında ise, L. reuteri'nin daha düşük dozda ishal süresini yaklaşık 1 gün azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (Liu ve ark., 2018). 1.229 çocuğu içeren 8 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde; Lactobacillus reuteri uygulamasının diyare süresini kısalttığı, 1. ve 2. günlerde iyileşme oranını arttırdığı gösterilmiştir (Wilkins ve Sequoia, 2017).

Rotavirüs kaynaklı ishal olan 201 çocukla yapılan iki randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde; L. rhamnosus GG'ye karşı plasebo ile tedavi edilenlerin ishalinde anlamlı bir azalma bulunmuştur. Rotavirüs kaynaklı ishal ile ilgili başka bir randomize kontrollü çalışmada; akut enfeksiyöz diyare hastası 646 çocukta, probiyotik Lactobacillus rhamnosus GG alan grup ile kontrol grubu arasında günlük dışkı sıklığı, diyare süresi, kusma veya hastanede kalış süresi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Wilkins ve Sequoia, 2017).

Antibiyotik İlişkili Diyare

Antibiyotikler, dünya çapında en çok reçete edilen ilaçlar arasındadır. Antibiyotik tedavisi bağırsak mikrobiyota dengesini bozabilir ve özellikle de diyare olmak üzere birçok belirtiyeye sebebiyet verebilmektedir. Vakaların çoğunda bu diyare Clostridium difficile'nin aşırı büyümesine neden olduğu için Clostridium difficile ile ilişkili diyare olarak da adlandırılmaktadır (Sánchez ve ark., 2017; Wilkins ve Sequoia, 2017).

Son yıllarda artan klinik çalışmaların sayısı, Clostridium difficile ile ilişkili diyareden korunmada ve diyarenin nüksetmesinde probiyotiklerin (özellikle Lactobacillus GG ve Saccharomyces boulardii) etkinliğini test eden meta-analizler için veri sağlamıştır (Sánchez ve ark., 2017).

Bir Cochrane incelemesi; 3.938 katılımcıyı içeren 23 çalışmanın sonucunda, plaseboya oranla probiyotikler ile tedavi edilen çocukların antibiyotik ile ilişkili diyare geçirme ihtimalinin daha düşük olduğunu bildirmiştir (Wilkins ve Sequoia, 2017). 8.672 katılımcıyı (çocuk ve yetişkin) içeren başka bir Cochrane incelemesinde ise, 31 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizine dayanılarak probiyotiklerin C. difficile ile ilişkili diyare riskini %60 oranında azalttığı gösterilmiştir (Goldenberg ve ark., 2017).

Fox ve arkadaşları (2015), antibiyotik reçete edilen 70 çocukta (1-12 yaş arası) probiyotik yoğurt takviyesinin diyare gelişimine etkinliğini test etmiştir. Çocuklara antibiyotik tedavi süresine ek olarak 1 hafta boyunca Lactobacillus rhamnosus GG (5.2×10^9 CFU), Lactobacillus acidophilus LA-5 (8.3×10^9 CFU), Bifidobacterium lactis Bb-12 (5.9×10^9 CFU) içeren yoğurt ve plasebo olarak pastörize yoğurt verilmiştir. Çalışma sonunda, probiyotik yoğurt alan gruptaki hiçbir çocuk ciddi diyare geçirmemiş yalnız 1 çocukta hafif diyare göstermiştir. Aynı zamanda probiyotik yoğurt verilen çocuklarda, dışkı sıklığı ve dışkı kıvamının artış süresinde önemli bir azalma ve gecikme gözlenmiştir.

Çocuklarda antibiyotik ilişkili ishali (Aİİ) durdurmada probiyotiklerin etkinliği, 766 çocuğu içeren 6 randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarıyla kanıtlanmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında probiyotiklerle tedavi, Aİİ riskini %28,5'tan %11,9'a düşürmüştür (Nami ve ark., 2015). Başka bir randomize kontrollü çalışmada, 333 hastanede antibiyotik ile tedavi edilen çocuk hastalarda, probiyotik S. boulardii suşunun uygulanması ile ishal sıklığı, oral rehidratasyonla karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur (Wilkins ve Sequoia, 2017).

Konstipasyon

Dışkının kuru, sert, normalden az veya geç olarak atılması konstipasyon (kabızlık) olarak adlandırılmaktadır (Taşdemir, 2017: 71-88). Bağırsak mikrobiyota kompozisyonu gastrointestinal hareketlilik ile ilişkilidir ve Bifidobacterium ve Lactobacillus konsantrasyonu kabızlığı olan yetişkinlerde daha düşük bulunmuştur (Miller, Ouwehand ve Ibarra, 2017).

Bifidobacteria ve Lactobacilli, KZYA'ların üretilmesi, intestinal peristaltizmin uyarılması ve fekal bolus neminin artırılması gibi sağlığa faydalı işlevleri olan yararlı türlerdir. Büyük bir randomize kontrollü çalışma, etkili miktarda Lactobacillus plantarum ve Bifidobacterium breve veya Bifidobacterium lactis alınmasının, kabızlığı olan vakalarda tahliye bozukluklarını ve sert dışkıları önemli ölçüde azaltabildiğini göstermiştir (Ohkusa, Koido, Nishikawa ve Sato, 2019).

Ishizuka ve arkadaşlarının kabızlığı olan 17 vakaya yaptıkları bir çapraz çalışmada, vakalara 10^{10} CFU/100 ml'lik Bifidobacterium lactis GCL2505 ve plasebo olarak herhangi bir probiyotik bakteri içermeyen bir süt ürünü uygulamışlar. Uygulamadan 2 hafta sonra B. lactis alan hastaların dışkı sıklığında ve dışkı miktarında anlamlı bir artış olduğu gözlemlenmiştir (Ohkusa ve ark., 2019). Benzer bir çalışmada Tabbers ve arkadaşları 159 kabız çocukta (Hollanda ve Polonya), Bifidobacterium lactis içeren fermente süt ürünü tüketiminin dışkı sıklığında artışa neden olduğunu göstermiştir (Moreira, Leonhardt ve Conde, 2017).

Ojetti ve arkadaşları (2014), kronik fonksiyonel kabızlığı olan erişkin hastalarda Lactobacillus reuteri takviyesinin etkilerini değerlendirmişlerdir. Fonksiyonel kabızlığı olan 40 yetişkini, 4 hafta boyunca günde 2 kez yemekten 30 dakika sonra 10^8 CFU doz L. reuteri (DSM 17938) içeren tablet ile tedavi etmişlerdir. Çalışma sonunda, L. reuteri'nin yetişkinlerde bağırsak hareketlerini artırmada plaseboya göre daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Yoon ve arkadaşları yaptıkları randomize kontrollü çalışmada, 171 vakaya 3.0×10^8 CFU/g Streptococcus thermophilus MG510 ve 1.0×10^8 CFU/g Lactobacillus plantarum LRCC5193 uygulamışlar. Çalışma sonunda, probiyotiklerin kronik kabızlığı olan vakalarda dışkı kıvamını önemli ölçüde iyileştirdiği sonucuna varılmıştır. Aynı zamanda, L. plantarum'un dışkı kıvamındaki yararlı etkisi, probiyotik takviyesinin kesilmesinden sonra devam etmiştir (Ohkusa ve ark., 2019).

Laktoz İntoleransı

Laktoz intoleransı, ince bağırsak mukozasında β -galaktosidaz (laktaz) enzim aktivitesinin yetersizliği nedeniyle laktozun sindirilememesinden kaynaklanan bir durumdur (Oak ve Jha, 2018; Sánchez ve ark., 2017). Probiyotikler, ince bağırsaktaki genel hidrolitik kapasiteyi ve kolonik fermantasyonu arttırarak laktoz intoleransı olan bireylerde laktozun sindirimini teşvik edebilmektedir (Oak ve Jha, 2018).

Streptococcus thermophilus ve *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* canlı kültürlerini içeren yoğurt tüketiminin, laktoz emilimini artırarak laktoz intoleransı ile ilgili semptomları azalttığı yapılan kontrollü çalışmalarda doğrulanmıştır (WGO, 2017). Yoğurt, spesifik başlangıç kültürleri olan *Lactobacillus bulgaricus* ve *Streptococcus thermophilus* karışımından elde edilen bir süt ürünüdür. Bu probiyotik bakterileri içeren yoğurt ve fermente süt ürünleri, laktozun toleransını ve sindirilebilirliğini artıran β -galaktosidaz aktivitesini sağlayarak faydalı etkiler sağlamaktadır (Gülbandılar ve ark., 2017; Wolf, Vénica ve Perotti, 2015).

Roškar ve arkadaşları (2017) randomize çift-kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada, laktoz intoleransı olan bireylerde probiyotik takviyesi denenmiştir. Toplamda 44 hasta (test:22, plasebo:22) randomize edilmiş ve her iki gruptaki katılımcılardan, 6 haftalık tedavi sırasında günde 2 kez *Bifidobacterium animalis* IM386 (en az 5×10^9 CFU) ve *Lactobacillus plantarum* MP2026 (en az 5×10^9 CFU) içeren bir kapsül tüketmeleri istenmiştir. 6 haftalık tedaviden sonra her iki grupta da tüm semptomlar (ishal, şişkinlik, karın ağrısı, gurultu ve kusma) üzerinde iyileşme eğilimi görülmüştür. Bu sonuç tedavi süresince semptomların şiddetinde güçlü bir plasebo etkisi olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda izlem süresinin sonunda, probiyotik alan grubun diyare ve şişkinlik yakınmalarında belirgin bir azalma olduğu rapor edilmiştir.

SONUÇ

Bağırsak mikrobiyotası; insan vücudunu metabolik, fizyolojik ve immünolojik olarak etkileyen, doğumdan itibaren oluşmaya başlayarak yaşam boyu birçok faktörün etkisiyle farklılaşabilen kompleks bir ekosistemdir (Koçak ve Şanlıer, 2017). Hastalıklar ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkiye bakıldığında bulgular, bazı hastalıklarda spesifik bir mikrobiyota içeriği olduğunu ve bu durumun bağırsak mikrobiyotası disbiyozisi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Zhang ve ark., 2015). Her ne kadar hastalıklar ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki neden-sonuç ilişkisi tam olarak kurulamamış olsa da, probiyotik tüketiminin bağırsak homeostazını yeniden kurmak ve bağırsak sağlığını geliştirmek için umut verici bir tedavi yöntemi olduğuna inanılmaktadır (La Fata, Weber ve Mohajeri, 2018).

Bilimsel kanıtlar, probiyotiklerin gastrointestinal sistemde oynayabileceği önemli rolleri destelemekte ve bazı hastalıkların semptomlarını hafifletmede önemli bir etkiye sahip olduğunu belirtmektedir (Sánchez ve ark., 2017). Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar çerçevesinde probiyotiklerin; irritabl bağırsak sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve akut enfeksiyöz diyarenin tedavisine yardımcı olabileceğini göstermektedir. Aynı zamanda antibiyotik ilişkili diyarenin önlenmesinde, konstipasyon ve laktoz intoleransının tedavisinde etkili olduğu görülmektedir.

Bağırsak mikrobiyotasının onarımına yönelik probiyotik önerilerinin verilebilmesi için, hastalıkların farklı yönlerden bağırsak mikrobiyotası üzerine etkilerini inceleyen ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bunun yanı sıra uygulanacak probiyotik türü, suşu, dozu ve uygulanma süresi gibi kritik kriterlerin netliğe kavuşması için bu konuda daha detaylı araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Akan, E. ve Kınık, Ö. (2015). Gıda üretimi ve depolanması sırasında probiyotiklerin canlılıklarını etkileyen faktörler. *CBÜ Fen Bilimleri Dergisi*, 11(2): 155-166.
- Alagón Fernández Del Campo, P., De Orta Pando, A., Straface, J.I., López Vega, J.R., Toledo Plata, D., Niezen Lugo, S.F. et al. (2019). The use of probiotic therapy to modulate the gut microbiota and dendritic cell responses in inflammatory bowel diseases. *Interational Journal of Medical Science*, 7(33): 1-17. doi:10.3390/medsci7020033.
- Altunbaş, Y. ve Batman, A. (2017). Mikrobiyota ve metabolik sendrom. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 45(3): 286–296. doi: 10.5543/tkda.2016.72461
- Arrieta, M.C., Stiemsma, L.T., Amenyogbe, N., Brown, E.M. & Finlay, B. (2014). The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Frontiers in Immunology*, 5(427): 1-18. doi:10.3389/fimmu.2014.00427
- Aslan, F.G. ve Altındış, M. (2017). İnsan mikrobiyom projesi, mikrobiyotanın geleceği ve kişiye özel tıp uygulamaları. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*. 1: 1-6
- Azad, M.A.K. , Sarker, M., Li, T. & Yin, J. (2018). Probiotic species in the modulation of gut microbiota: an overview. *Biomed Research International*, 2018: 1-8. doi:10.1155/2018/9478630
- Basso, P.J., Câmara, N.O.S. & Sales-Campos, H. (2019). Microbial-based therapies in the treatment of inflammatory bowel disease - an overview of human studies. *Frontiers in Pharmacology*, 9:1571: 1-24. doi:10.3389/fphar.2018.01571.
- Cerdó, T., Ruíz, A., Suárez, A. & Campoy, C. (2017). Probiotic, prebiotic and brain development. *Nutrients*, 9(11):1247: 1-19. doi: 10.3390/nu9111247
- Currò, D., Ianiro, G., Pecere, S., Bibbò, S. & Cammarota, G. (2017). Probiotics, fibre and herbal medicinal products for functional and inflammatory bowel disorders. *British Journal of Pharmacology*, 174(11): 1426-1449. doi: 10.1111/bph.13632
- Distrutti, E., Monaldi, L., Ricci, P. & Fiorucci, S. (2016). Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: new therapeutic strategies. *World Journal of Gastroenterology*, 22(7): 2219-41. doi:10.3748/wjg.v22.i7.2219

- Fedorak, R.N., Feagan, B.G., Hotte, N., Leddin, D., Dieleman, L.A., Petrunia, D.M. et al. (2015). The probiotic VSL#3 has anti-inflammatory effects and could reduce endoscopic recurrence after surgery for crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13(5): 928-935.e2. doi:10.1016/j.cgh.2014.10.031.
- Fox, M.J., Ahuja, K.D.K., Robertson, I.K., Ball, M.J. & Eri, R.D. (2015). Can probiotic yogurt prevent diarrhoea in children on antibiotics? a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BMJ Open*, 5(1):1-6. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006474.
- Ganji-Arjenaki, M. & Rafieian-Kopaei, M. (2018). Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: a meta analysis and systematic review. *Journal of Cellular Physiology*, 233(3): 2091-2103. doi:10.1002/jcp.25911
- Goldenberg, J.Z., Yap, C., Lytvyn, L., Lo, C.K.F., Beardsley, J., Mertz, D. et al. (2017). Probiotics for the prevention of clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database of Systemic Reviews*, 12:CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub4.
- Guarino, A., Ashkenazi, S., Gendrel, D., Lo Vecchio, A., Shamir, R. & Szajewska, H. (2014). European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidencebased guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 59(1):132-52. doi:10.1097/MPG.0000000000000375.
- Gülbandılar, A., Okur, M. ve Dönmez, M. (2017). Fonksiyonel gıda olarak kullanılan probiyotikler ve özellikleri. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 10(1): 44-47
- Harris, L.A. & Baffy, N. (2017). Modulation of the gut microbiota: a focus on treatments for irritable bowel syndrome. *Postgraduate Medical Journal*, 129(8): 872-888. doi:10.1080/00325481.2017.1383819
- Kalip, K. ve Atak, N. (2018). Bağırsak mikrobiyotası ve sağlık. *Turkish Journal of Public Health*, 16(1):58-73.
- Kızılaslan, N. ve Solak, İ. (2016). Yoğurt ve insan sağlığı üzerine etkileri. *Gaziosmanpaşa Bilimsel Araştırma Dergisi*, 12: 52-59
- Koçak, T. ve Şanlıer, N. (2017). Mikrobelerin öğeleri ve mikrobiyota etkileşimi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(4): 290-302
- Kuzu, F. (2017). Bağırsak mikrobiyotasının obezite, insülin direnci ve diyabette rolü. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*. 1: 68-80

- La Fata, G., Weber, P. & Mohajeri, M.H. (2018). Probiotics and the gut immune system: indirect regulation. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 10(1): 11-21. doi:10.1007/s12602-017-9322-6
- Laursen, M.F., Bahl, M.I., Michaelsen, K.F. & Licht, T.R. (2017). First foods and gut microbes. *Frontiers in Immunology*, 8: 356-371. doi:10.3389/fmicb.2017.00356
- Liu, Y., Tran, D. Q. & Rhoads, J. M. (2018). Probiotics in disease prevention and treatment. *Journal of Clinical Pharmacology*, 58 (Suppl 10):S164-S179. doi:10.1002/jcph.1121.
- Markowiak, P. & Śliżewska, K. (2017). Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*. 9(9): 1021-1034. doi: 10.3390/nu9091021.
- Martinez, R. C., Bedani, R. & Saad, S.M. (2015). Scientific evidence for health effects attributed to the consumption of probiotics and prebiotics: an update for current perspectives and future challenges. *British Journal of Nutrition*, 114(12): 1993-2015. doi: 10.1017/S0007114515003864
- Miller, L.E., Ouwehand, A.C. & Ibarra, A. (2017). Effects of probiotic-containing products on stool frequency and intestinal transit in constipated adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Gastroenterology*. 30(6): 629-639. doi: 10.20524/aog.2017.0192
- Moreira, T.R., Leonhardt, D. & Conde, S.R. (2017). Influence of drinking a probiotic fermented milk beverage containing bifidobacterium animalis on the symptoms of constipation. *Arquivos de Gastroenterologia*, 54(3): 206-210. doi: 10.1590/S0004-2803.201700000-27.
- Nagao-Kitamoto, H., Shreiner, A.B., Gilliland, M.G., Kitamoto, S., Ishii, C., Hirayama, A. et al. (2016). Functional characterization of inflammatory bowel disease-associated gut dysbiosis in gnotobiotic mice. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 2(4): 468-481. doi:10.1016/j.jcmgh.2016.02.003
- Nami, Y., Haghshenas, B., Abdullah, N., Barzegari, A., Radiah, D., Rosli, R. et al. (2015). Probiotics or antibiotics: future challenges in medicine. *Journal of Medical Microbiology*, 64(2): 137-146. doi:10.1099/jmm.0.078923-0
- Oak, S. J. & Jha, R. (2018). The effects of probiotics in lactose intolerance: a systematic review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-9. doi:10.1080/10408398.2018.1425977.
- Ohkusa, T., Koido, S., Nishikawa, Y. ve Sato, N. (2019). Gut Microbiota and Chronic Constipation: A Review and Update. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, 6(19):1-28. doi: 10.3389/fmed.2019.00019.
- Ojetti, V., Ianiro, G., Tortora, A., D'Angelo, G., Di Rienzo, T. A., Bibbò, S. et al. (2014). The effect of *Lactobacillus reuteri* supplementation in adults with chronic functional constipation: a

- randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 23(4): 387-91. doi:10.15403/jgld.2014.1121.234.elr.
- Özdemir, A. ve Büyüktuncer Demirel, Z. (2017). Beslenme ve mikrobiyota ilişkisi. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Reserach*. 1: 25-33
- Patel, R. & DuPont, H.L. (2015). New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. *Clinical Infectious Disease*. 60(2): 108-121. doi:10.1093/cid/civ177.
- Pineton de Chambrun, G., Neut, C., Chau, A., Cazaubiel, M., Pelerin, F., Justen, P. et al. (2015). A Randomized Clinical Trial of *Saccharomyces Cerevisiae* Versus Placebo in the Irritable Bowel Syndrome. *Digestiv and Liver Disease*, 47(2): 119-24. doi: 10.1016/j.dld.2014.11.007.
- Roškar, I., Švigelj, K., Štempelj, M., Volfand, J., Štabuc, B., Malovrh, Š. et al. (2017). Effects of a probiotic product containing *bifidobacterium animalis* subsp. *Animalis* IM386 and *lactobacillus plantarum* MP2026 in lactose intolerant individuals: randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Functionel Foods*, 35: 1-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.05.020>.
- Sánchez, B., Delgado, S., Blanco-Míguez, A., Lourenço, A., Gueimonde, M. & Margolles, A. (2017). Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Moleküler Nutrition and Food Reserach*. 61(1): 1-8. doi: 10.1002/mnfr.201600240
- Tamaki, H., Nakase, H., Inoue, S., Kawanami, C., Itani, T., Ohana, M. et al. (2016). Efficacy of probiotic treatment with *Bifidobacterium longum* 536 for induction of remission in active ulcerative colitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial. *Digestive Endoscopy*, 28(1): 67-74. doi: 10.1111/den.12553.
- Taşdemir, A. (2017). Probiyotikler, prebiyotikler ve sinbiyotikler. *Sağlık Akademisi Kastamonu*, 2(1):71-88.
- Tekin, T., Çiçek, B. ve Konyalığıl, N. (2018). İntestinal mikrobiyota ve obezite ile ilişkisi. *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)*, 27(1): 95-99
- Thomas, L.V., Suzuki, K. & Zhao, J. (2015). Probiotics: a proactive approach to health: a symposium report. *British Journal of Nutrition*, 114(1):1-15. doi: 10.1017/S0007114515004043.
- Tsai, Y.L., Lin, T.L., Chang, C.J., Wu, T.R., Lai, W.F., Lu, C.C., et al. (2019). Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *Journal of Biomedical Science*, 26(3): 1-8. doi:10.1186/s12929-018-0493-6.
- Uygun, A. (2017). Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 1: 132-140

- Uzdil, Z. ve Saka, M. (2018). Bariatrik cerrahi uygulamalarının mikrobiyota üzerine etkilerinin değerlendirilmesi. *Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(1): 38-44
- Varım, P., Vatan, M. B. ve Varım, C. (2017). Kardiyovasküler Hastalıklar ve Mikrobiyota. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 1: 141-147
- Wilkins, T. & Sequoia, J. (2017). Probiotics for gastrointestinal conditions: a summary of the evidence. *American Familian Physician*, 96(3): 170-178.
- Wolf, I.V., Vénica, C.I. & Perotti, M.C. (2015). Effect of reduction of lactose in yogurts by addition of β -galactosidase enzyme on volatile compound profile and quality parameters. *International Journal of Food Science and Technology*, 50(5):1076-1082. doi:10.1111/ijfs.12745
- World Gastroenterology Organisation. Global guidelines probiotics and prebiotics. (2017). <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>. (11.03.2019)
- Yetkin, İ., Satış, H. ve Satış, N.K. (2018). Bağırsak mikrobiyotasının insülin direnci, diabetes mellitus ve obezite ile ilişkisi. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 1: 1-8. doi: 10.25048/tjdo.2018.22
- Yılmaz, K. ve Altındış, M. (2017). Sindirim sistemi mikrobiyotası ve fekal transplantasyon. *Nobel Medicus*, 13(1):9-15
- Zhang, Y.J., Li, S., Gan, R.Y., Zhou, T., Xu, D.P. & Li, H.B. (2015). Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *International Journal Of Molecular Sciences*, 16(4):7493-7519. doi:10.3390/ijms16047493
- Zhang, S.L., Wang, S.N. & Miao, C.Y. (2017). Influence of microbiota on intestinal immune system in ulcerative colitis and its intervention. *Frontiers in Immunology*, 8:1674, 1-11. doi:10.3389/fimmu.2017.01674