



Kastamonu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi

e-ISSN: 2980-0005

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/sbfergisi/board>



Bağırsak Mikrobiyotası ve Gastrointestinal Sistem Hastalıklarında Probiyotiklerin Mikrobiyotaya Etkisi/ *Intestinal Microbiota And The Effect Of Probiotics On Microbiota In Gastrointestinal System Diseases*

Kardelen YILMAZ¹; Kevser KARLI^{2*}

¹ Kastamonu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kastamonu, Türkiye, yilmazkardelen8446@gmail.com

² Kastamonu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kastamonu, Türkiye, kevserkarli@gmail.com

*Sorumlu Yazar: Kastamonu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Geliş Tarihi/Received: 13/06/2023, **Kabul Tarihi/Accepted:** 27/08/2023 **Yayınlanma Tarihi/ Publication Date:** 31/08/2023

Atıf/ Reference: YILMAZ, K; KARLI, K. (2023). Bağırsak Mikrobiyotası ve Gastrointestinal Sistem Hastalıklarında Probiyotiklerin Mikrobiyotaya Etkisi. Kastamonu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 2(2), s. 29-41.

Özet

Mikrobiyota başta bakteriler olmak üzere, virüs, mantar, protozoa gibi mikroorganizmaları içeren sistemdir. Bağırsak mikrobiyotasındaki bu mikroorganizmalar kısa zincirli yağ asitlerinin yıkılması, vitaminlerin sentezi, biliyer asit metabolizmasının modülasyonu, immün sistemin düzenlenmesi, antimikrobiyal faktörlerin üretiminin sağlanması gibi çeşitli görevler üstlenmiştir. Sağlıklı bireylerde bağırsak mikrobiyotası mikroorganizmaların sayısı ve çeşitliliği açısından dengelidir. Ancak gastrointestinal sistem (GIS) hastalığı olan bireylerin sağlıklı bireylerden farklı bir mikrobiyotaya sahip olduğu, mikroorganizmaların sayı ve çeşitliliğinin farklılık gösterdiği bildirilmektedir. Probiyotiklerin bu hastalıkların tedavisinde ve yönetilmesinde, semptomların azaltılmasında, mikrobiyota dengesinin korunmasında ve disbiyozun önlenmesinde aktif rol oynadığı düşünülmektedir. Klinisyenler son yıllarda sıklıkla çeşitli probiyotik suşlarının kullanımını önermektedir. Ancak araştırmacılar GIS hastalıklarında probiyotiklerin etkili olduğunu fakat kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gerektiğini düşünmektedir. Ayrıca yapılan araştırma sonuçlarına göre araştırmacıların genel kanısı hastalığa özgü olarak kullanılacak spesifik probiyotik türlerinin doz ve süreleri için ileri araştırmalar yapılması gerektiği şeklindedir.

Anahtar kelimeler: Bağırsak Mikrobiyotası, Gastrointestinal Sistem Hastalıkları, Probiyotik

Abstract

Microbiota is the system that includes microorganisms such as bacteria, viruses, fungi, and protozoa. These microorganisms in the intestinal microbiota have undertaken various tasks, such as the breakdown of short-chain fatty acids, the synthesis of vitamins, the modulation of biliary acid metabolism, the regulation of the immune system, and the production of antimicrobial factors. The intestinal microbiota is balanced regarding the number and diversity of microorganisms in healthy individuals. However, it has been reported that individuals with gastrointestinal system (GIS) disease have a different microbiota than healthy individuals, and the number and diversity of microorganisms vary. Probiotics are thought to play an active role in treating and managing these diseases, reducing symptoms, maintaining microbiota balance, and preventing dysbiosis. Clinicians have frequently recommended the use of various probiotic strains in recent years. However, researchers think probiotics are effective in GIS diseases, but personalized treatment strategies should be developed. In addition, according to the research results, the researchers' general opinion is that further research should be done on the doses and durations of the specific probiotic species to be used for the disease.

Keywords: Gut Microbiota, Gastrointestinal System Diseases, Probiotic

Giriş

Mikrobiyota insan bedeninde yer alan tüm mikroorganizmaları kapsayan bir sistemdir. Vücuttaki her organın kendine özgü mikrobiyotası vardır. GİS hastalıklarında bağırsak mikrobiyotasının değiştiği mikroorganizmaların sayı ve çeşitliliğinin azaldığı bildirilmiştir. Probiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasını olumlu yönde etkilediğine dair çok sayıda araştırma yapılmıştır. Yapılan ilk araştırmalar daha çok besinlerdeki probiyotiklerin etkilerine odaklanırken, son yıllarda probiyotik takviyelerinin etkileri değerlendirmektedir (Amanpaur ve ark., 2022; Plaza-Diaz ve ark., 2019; Merenstein ve ark., 2023). Bu makalede bağırsak mikrobiyotası ve gastrointestinal sistem hastalıklarında probiyotiklerin mikrobiyotaya etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

1. Bağırsak Mikrobiyotası

Mikrobiyota insan bedeninde bulunan tüm mikroorganizmaları kapsamaktadır ve başta bakteri olmak üzere, virüs, mantar, protozoa gibi organizmaları içeren sistemdir. İnsan vücudunun %10'u insan hücrelerinden, %90'ı ise mikrobiyal hücrelerden oluşmaktadır (İsmailoğlu ve Yılmaz, 2019). Bağırsak mikrobiyotası yaklaşık olarak 10^{14} bakteri ile kolonizedir ve en az bin türden oluştuğu bilinmektedir. Mikrobiyotanın %90'ını oluşturan türler gram-pozitif *Firmicutes* ve gram-negatif *Bacteroidetes*'dir (Sen, 2019). Ancak sağlıklı insan bağırsak mikrobiyotasında bulunan bakteriler altı ana grupta toplanmıştır. Bu gruplar Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Bağırsak Mikrobiyotasında Bulunan Bakterilerin Alt Grupları (Bodke ve Jogdand, 2022).

	Bakteri Kümesi	Kapsamı
1	Firmicutes	Clostridium, Eubacterium, Ruminococcus, Butyrivibrio, Anerostipes, Roseburia, Faecalibacterium vb. gram-pozitif türleri
2	Bacteroidetes	Bacteroides, Porphyromonas, Prevotella vb. gram-negatif türleri
3	Proteobacteria	Enterobacteriaceae gibi gram negatif türleri
4	Actinobacteria	Bifidobacterium gram-pozitif türleri
5	Fusobacteria	Cetobacterium Fusobacterium gibi gram negatif türleri
6	Verrucomicrobia	Akkermansia vb. türleri

Bağırsak mikrobiyotasındaki bu mikroorganizmalar kısa zincirli yağ asitlerinin yıkılması, vitaminlerin sentezi, biliyer asit metabolizmasının modülasyonu, immün sistemin düzenlenmesi, antimikrobiyal faktörlerin üretiminin sağlanması gibi çeşitli görevler üstlenmiştir. (Bodke ve Jogdand, 2022). Bağırsak mikrobiyotasında yer alan yararlı ve zararlı bakteriler bir denge içerisinde. Mikrobiyotadaki yararlı bakteri sayısının ve çeşitliliğinin düşmesi disbiyozis olarak adlandırılır. GİS oluşan çeşitli hastalıkların disbiyozisle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

1.1. Bağırsak Mikrobiyotasını Etkileyen Bazı Faktörler

Bağırsak mikrobiyotası bireylerin doğum şekli, yaşı ve beslenme alışkanlıklarından etkilenmektedir (İsmailoğlu ve Yılmaz, 2019).

Doğum şekli: Plasenta, amniyon sıvısı ve göbek kordonunda bulunan mikroorganizmalar aracılığıyla fetüs ilk kez mikroorganizmalarla tanışmaktadır. Daha sonra doğumun vajinal ya da sezaryen olmasına bağlı olarak yenidoğanın mikrobiyotası şekillenmektedir. Vajinal doğumda sonrasında bebeğin mikrobiyotası annenin vajen mikrobiyotasıyla benzerdir ve *Laktobasil*, *Prevotella*, *Sneathia* bakterileri ağırlıktadır. Sezaryen doğum sonrasında ise bebek daha çok annenin deri mikroorganizmalarıyla karşılaşmaktadır ve *Stafilokok*, *Korinobakter* ve *Propionobakter* bakterileri ağırlıktadır. (Karatay, 2019).

Yaş: Yaşamın ilk günlerinden itibaren bağırsak mikrobiyotası oluşmaya başlamaktadır. Bebek yaklaşık bir yaşına geldiğinde bağırsak mikrobiyotası yetişkin mikrobiyotasına benzer hale gelse de üç yaşına kadar hala şekillenmeye devam etmektedir (Totan ve ark., 2019). Üç yaşından sonra mikrobiyota büyük oranda sabit kalır ancak yaşlanmayla birlikte bağırsak mikrobiyotasında bulunan mikroorganizmaların sayısı ve çeşitliliğinin azaldığı gösterilmiştir. Azalan organizmaların başında *Bifidobacterium* gelmektedir (Sen, 2019).

Beslenme: Doğum gerçekleşmeden başlayan bakteri varlığı, doğum sonrası ilk günler bebeğin bakterilerle karşı karşıya gelmesiyle çoğalır. Bunu tetikleyen ilk faktör anne sütüdür. Probiyotik ve prebiyotik varlığıyla anne sütü bağırsakta bulunan *Bifidobacterium* sayısını çoğaltmaktadır. Anne sütü yerine mamayla beslenen çocukların bağırsağında ise *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis* ve *Laktobasiller* daha çok yer almaktadır. Tamamlayıcı beslenmeye başlanmasıyla da bağırsak mikrobiyotası gelişmeye devam eder. 2-3 yaş dönemlerinde beslenmeye katılan besinlerin eklenmesi adaptasyonu sağlar ve yetişkin mikrobiyotası oluşmaktadır (İsmailoğlu ve Yılmaz, 2019).

Yetişkin dönemde tercih edilen beslenme modelleri bağırsak mikrobiyotasını etkilemektedir. Akdeniz diyetinde yer alan besinlerin obeziteyi önleme, bağırsak sağlığını güçlendirme, inflamasyonu azaltma,

insülin duyarlılığını artırma gibi etkileri sayesinde bağırsak mikrobiyotasını olumlu yönde geliştirmeye yardımcı olduğu düşünülmektedir (Illescas ve ark., 2021). Djuric ve arkadaşları (2018) yaptığı bir araştırmada iki yıl süresince Akdeniz diyeti uygulanmasının bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizliği düzeltebileceğini, Rinninella ve arkadaşları (2023) Akdeniz diyetine yüksek uyumun daha düşük *Escherichia coli*, *Firmicutes/Bacteroidetes* oranı, daha yüksek *Bifidobakteri* ve kısa zincirli yağ asidi seviyesiyle ilişkili olduğunu bildirmiştir.

Batı tarzı diyetler ise Akdeniz diyetinin aksine sağlıksız diyet modelleri olarak kabul edilmektedir. Bu diyetlerde ultra işlenmiş yiyecekler ön plandadır ve ilave şeker, aşırı doymuş yağ alımı yüksekken vitaminler ve minerallerin alımı düşüktür. Bu besin öğelerinin düşük alımı yetersiz lif alımıyla birleştiğinde bağırsakta proinflatuvar bir ortama yol açarak disbiyozise neden olmaktadır (García-Montero ve ark., 2021).

Diğer bir beslenme modeli olan glutensiz diyet ise son yıllarda sağlıklı bireyler arasında sıkça uygulanmaya başlanmıştır. Glütensiz diyetin çölyak hastalarında bağırsak mukozasını sağlıklı duruma getirdiği kabul edilse de sağlıklı bireylerde dört hafta gibi kısa sürelerde bile disbiyozise neden olduğu düşünülmektedir (Rinninella ve ark., 2023). Glütensiz diyetle yasaklanan besinler nedeniyle polisakkaritlerin alımı azalmaktadır. Polisakkaritlerin az alınması *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*'da düşüşe, *Enterobacteriaceae* ve *Escherichia coli*'de artışa neden olmaktadır (Caio ve ark., 2020).

Son yıllarda popüler olan diğer diyet modellerinden biri de vejetaryen diyetlerdir. Vejetaryen diyetle beslenen bireylerde omnivorlara kıyasla daha yüksek *Bacteroides/Prevotella*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Clostridium clostridioforme*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Faecalibacterium prausnitzii* ve daha düşük *Clostridium cluster XIVa* ve *Bilophila wadsworthia* oranlarının bulunduğu bildirilmiştir. Ancak omnivorlar ile vejetaryen beslenenler arasında fark olmadığını bildiren araştırmalar da mevcuttur (Piccioni ve ark., 2023; Sidhu ve ark., 2023).

2. Probiyotikler

Probiyotikler, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) tarafından, vücuda yeteri kadar alındığında konakçının sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır (FAO/WHO; 2001). Probiyotiklere dair yapılan ilk araştırmalar doğal olarak fermente edilmiş besinlerdeki kullanımına ilişkin olsa da son yıllarda probiyotiklerin suplementasyonuna ilişkin araştırmaların sayısı artmıştır (Merenstein ve ark., 2023).

Probiyotiklerin bakteri popülasyonunu, bağırsak epitel bariyer fonksiyonunu ve sitokin üretimini artırarak bağırsak mikrobiyota bileşimi dengesizliğini modüle ettiği kanıtlanmıştır. Mevcut kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının aktivitesi ve bileşimiyle insan sağlığı ve hastalığı arasındaki

bağlantıyı desteklemektedir. GİS hastalıklarında mikrobiyotanın bileşimi değişmektedir. Probiyotik müdahaleler, mikrobiyota modülasyonu yoluyla GİS hastalıklarının veya semptomlarının hafifletilmesi için umut vaat etmektedir (Bodke ve Jogdand, 2022). Son yıllarda çok sayıda probiyotik suş GİS hastalıkları için kullanılmaya başlanmıştır. Araştırmacılar probiyotiklerin yapısal ve fonksiyonel özellikleri, sağlıkla ilişkili faydalı etkilerinin mekanizması, kişiselleştirilmiş probiyotik uygulanması ve güvenilirliklerine ilişkin sorulara yoğun bir ilgi duymaktadır (Cunningham ve ark., 2021; Wolfe ve ark., 2023).

3. Gastrointestinal Sistem Hastalıklarında Probiyotik Kullanımının Mikrobiyotaya Etkisi

Gastrointestinal sistem hastalıklarında bağırsak mikrobiyotasının değiştiği ve disbiyozis görüldüğü uzun yıllardır bilinmektedir. Probiyotik suplementasyonu disbiyozu tedavi etmek, mikrobiyal çeşitliliği eski haline getirmek ve tam olarak aydınlatılmamış spesifik etki mekanizmalarıyla bozulan bağırsak mikrobiyotasını değiştirmek için güncel bir stratejidir (Plaza-Diaz ve ark., 2019). Kanada Probiyotik Rehberi bazı probiyotik suşların hangi GİS hastalıklarda etkili olduğunu yayınlamıştır (Skokovic-Sunjic; 2020). Kanıt I düzeyinde (en az bir tane uygun şekilde tasarlanmış randomize deneyden elde edilen kanıtlar) etkili olan suşlardan bazıları Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Bazı probiyotik suşların kanıt I düzeyinde gastrointestinal sistem hastalıklarında etkileri

Hastalık	Probiyotik suşu
İrritabl Bağırsak Sendromu	Bifidobacterium animalis subsp. lactis B94 Bifidobacterium bifidum BNG4 Bifidobacterium infantis 35624 Bifidobacterium longum BORI Bifidobacterium longum SP54 Lactobacillus acidophilus AD031 Lactobacillus acidophilus LA1 Saccharomyces boulardii CNCM I-3799 Lactobacillus casei IBD041 Lactobacillus casei IBS041 Lactobacillus helveticus R0052 Bifidobacterium longum R0175 Lactobacillus rhamnosus R0011 Lactobacillus rhamnosus LR1 Saccharomyces cerevisiae CNCM I-3856 Streptococcus thermophilus BH05
İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları	Bifidobacterium animalis subsp. lactis BL03 Bifidobacterium animalis subsp. lactis BI04 Bifidobacterium breve BB02 Bifidobacterium longum SP54 Escherichia coli Nissle 1917 Lactobacillus acidophilus LA1 Lactobacillus acidophilus BA05 Lactobacillus plantarum BP06

	Lactobacillus paracasei BP07 Lactobacillus helveticus BD08 Saccharomyces boulardii CNCM I-3799 Streptococcus thermophilus BH05 Streptococcus thermophilus BT01
--	--

Tablo 2.(devam) Bazı probiyotik suşların kanıt I düzeyinde gastrointestinal sistem hastalıklarında etkileri

Laktoz intoleransı	Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 Lactobacillus acidophilus LA-5 Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus LBY-27 Streptococcus thermophilus STY-31
Konstipasyon	Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 Lactobacillus acidophilus LA-5 Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus LBY-27 Lactobacillus plantarum LP299v Streptococcus thermophilus STY-31
Akut ishal	Bacillus clausii UBBC-07 Bifidobacterium animalis subsp. lactis B94 Lactobacillus reuteri DSM 17938 Lactobacillus rhamnosus GG ATC 53103 HN019 Saccharomyces boulardii CNCM I-3799

3.1. İrritabl Bağırsak Sendromu

İrritabl bağırsak sendromu (İBS), açıkça tanımlanmış nedenleri olmayan bir GİS hastalığıdır ve dünyada prevalansı değişmekle birlikte toplumun %10'unu etkilediği düşünülmektedir. İBS karın ağrısı, şişkinlik, ishal ve konstipasyon gibi çeşitli semptomlar göstermektedir. Konstipasyonla karakterize İBS (İBS-K), ishal ile karakterize İBS (İBS-D) ve her iki tipin karışımı olan İBS (İBS-M) olmak üzere üç alt tipi bulunmaktadır. İBS hastalarında bağırsak mikrobiyotasında değişiklik olduğu saptanmıştır. Sağlıklı bireylere kıyasla İBS hastalarında *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* ve *Faecalibacterium prausnitzii* bakterilerinin önemli ölçüde daha az olduğu belirlenmiştir. İBS'yi tedavi etme yaklaşımlarından birisi de disbiyozisi düzeltmektir. O nedenle bu hastalarda semptomları hafifletmek için farmakolojik olmayan yöntemler arasında probiyotikler üzerine oldukça fazla araştırma yapılmıştır (Benjak Horvat ve ark., 2021).

Ford ve arkadaşları (2018) yaptıkları meta analizde 53 randomize kontrollü çalışmayı ve 5545 hastanın sonuçlarını incelemiştir. Sonuç olarak probiyotik türlerinin kullanımının şikayetleri iyileştirdiği belirtilmiştir (Ford ve ark., 2018). Başka bir meta analizde özellikle *Bifidobacterium* türlerini içeren çoklu suşların İBS semptomlarını iyileştirmede güçlü etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. *Lactobacillus* içeren probiyotik ürünlerin karın ağrısı ve şişkinlik şikayetlerini önemli ölçüde azalttığı ve yaşam kalitesini arttırdığı sonucuna varılmıştır. Ancak araştırmada İBS'nin alt tiplerine sahip hastalar üzerindeki sonuçlar hakkında çok az şey bilindiği ve İBS-D'ye sahip olan hastalar için etkilerin çelişkili

olduğu ifade edilmiştir. Dahası diyetle ilgili değişkenlerin karıştırıcı etkisi olabileceği belirtilmiştir (Asha ve Khalil, 2020).

McFarland ve arkadaşları (2021) İBS tedavisi için probiyotiklerin türe özgü etkinliği değerlendirmek amacıyla 64 probiyotik suşu içeren bir meta analiz yapmıştır. 42 randomize kontrollü araştırmanın tarandığı çalışmada 50 suş için yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma olmadığı için etkili olup olmadığı konusunda net bir sonuca varılamayacağı belirtmiştir. Ancak *B. coagulans* MTCC5260, *L. plantarum* 299v, *S. boulardii* CNCM I-745 ve *S. cerevisiae* CNCM I-3856 probiyotiklerinin karın ağrısının azaltılmasında yarar sağladığı bildirilmiştir.

3.2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH), ülseratif kolit ve crohn hastalıklarını ve buna ek olarak bağırsak iltihaplanması durumunu kapsamaktadır. Crohn hastalığı tüm sindirim sistemi organlarını etkilerken ülseratif kolit daha çok rektum ve kolonu etkilemektedir. Ancak hastalıklar diyare, karın ağrısı, ağırlık kaybı, kanlı gaita, iltihaplanma gibi ortak şikayetleri içermektedir (Zhang ve ark., 2022). Bağırsak mikrobiyotasının dengesizleşmesi ve işlev bozukluğu bu hastalıklara zemin hazırlamaktadır (Zhou ve ark., 2022). Bu nedenle tedavi yönteminde mikrobiyota dengesinin düzeltilmesi esas alınmaktadır.

Bir meta analizde probiyotiklerin *Bifidobakteriler* olmak üzere yararlı bakterilerin sayısını arttırabileceği ve bunun bir etkisi olarak İBH'yi rahatlatılabileceği ve iyileştirebileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca *Lactobacillus* veya *Bifidobacterium*'un tipinin ve çoklu suş içeren probiyotik takviyelerinin daha etkili bir tedavi sağladığı belirtilmiştir. İBH'li hastalar için probiyotik müdahale dozunun 10^{10} - 10^{12} kob/gün olmasının remisyonu sağlamada faydalı olduğu bildirilmiştir. Ek olarak 16 haftaya kadar olan kısa süreli tedavilerin ülseratif kolit üzerinde iyileştirme etkisi sağlarken daha uzun müdahalelerin ise hala açıklığa kavuşturulmayı beklediği belirtilmiştir (Zhang, Guan ve ark., 2021).

2023'te yayınlanan bir meta analizde de ülseratif kolitli hastalarda probiyotik takviyelerinin özellikle geleneksel tedavi ile birleştirildiğinde uygun bir terapötik seçenek olduğu bildirilmiştir. Bu hastalar için en etkili seçenekler *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* suşlarından oluşan formüller iken crohn hastalığında pozitif sonuçlar gösteren probiyotik suşun ise *Bifidobacterium* olduğu gözlemlenmiştir. Araştırmada probiyotiklerin ülseratif kolitte remisyonu sağlama ve sürdürmede yararlı rolüne işaret edilirken crohn hastalığındaki rollerinden şüphe duyulmaktadır. Probiyotiklerin İBH'deki rolünü kapsamlı bir şekilde anlamak için kişiselleştirilmiş terapötik stratejileri içeren iyi planlanmış araştırmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (Vakadaris ve ark., 2023).

3.3. Laktoz İntoleransı

Laktoz intoleransı bireyin laktozu sindirebilecek kadar laktaz enzimi üretememesi sonucu oluşan bir malabsorbsiyondur. Laktoz intoleransında laktozun sindirilememesine bağlı olarak diyare, karın ağrısı, şişkinlik, mide bulantısı, konstipasyon gibi pek çok GİS semptomları görülmektedir (Facioni ve ark., 2020).

Laktozun sindirilmesinde en çok kullanılan türler *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleridir. Laktoz intoleransı olan bireylerde probiyotik kullanımıyla laktaz eksikliğinin etkileri düzeltilebilmektedir. Probiyotiklerin hidroliz reaksiyonuna ve bağırsaktaki fermantasyonuna artırıcı etki sağlayarak laktozun sindirimine yardımcı olduğu düşünülmektedir (Oak ve Jha, 2018). Probiyotiklerin *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. casei*, *Bifidobacterium breve*, *S. thermophilus*, *B. longum* ve *B. infantis* türlerinin hastalar tarafından kullanılmasıyla gaz ve şişkinlik şikayetlerinin düzeldiği görülmüştür (Vitellio ve ark., 2019). *Streptococcus thermophilus* ve *Lactobacillus delbrueckii spp. Bulgaricus*'un daha yüksek laktaz aktivitesine sahip olduğu ve diğer suşlardan daha etkili olduğu bilinmektedir (de Oliveira ve ark., 2022). İbrahim ve arkadaşları (2021) laktoz intoleransının etkilerinin hafifletilebilmesi için aktif probiyotikleri içeren süt ürünlerinin kullanılabilirliğini bildirmiştir. Araştırmada özellikle yoğurt bakterilerinin yüksek laktaz aktivitesi sayesinde semptomları hafifletebildiği ve laktoz intoleransı olan bireylerde bu bakterilerin diyetle dahil edilmesi gerektiği üzerinde durulmuştur. Fakat probiyotiklerin etkinliğinde suşun laktaz aktivitesi, safra ve mide asidine karşı dayanıklılığı ve alınan miktarının önemli olduğu unutulmaması gerektiği vurgulanmıştır.

Bir sistematik derlemede ise probiyotiklerin laktoz intoleransı olan bireylerde yararlı etkileri olduğunu ancak takviyenin kesilmesinden sonra semptomların kötüleşip kötüleşmediğini belirlemek için uzun vadeli araştırmalar yapılması gerektiği bildirilmiştir (Leis ve ark., 2020).

Ancak laktoz intoleransı üzerindeki etkileri henüz araştırılmamış çok sayıda probiyotik bakteri bulunmaktadır. O nedenle bütün probiyotik özellik gösteren bakterilerin laktoz intoleransını azalttığı sonucu çıkarılamaz. Probiyotiklerin laktoz intoleransını azaltmada etkilerini anlamak için iyi planlanmış araştırmalara ihtiyaç vardır (Akal ve Yetişemeyen, 2020).

3.4. Konstipasyon

Konstipasyon, genel popülasyonun yaklaşık %12'sini etkileyen, sürekli olarak zor, seyrek veya yetersiz defekasyon ile karakterize bir gastrointestinal bozukluktur. Konstipasyonda en çok görülen semptomlar defekasyon sırasında ıkınma, bağırsak hareketi olmaksızın tuvalette uzun süre kalma, şişkinlik, karın ağrısı ve abdominal rahatsızlık hissidir (van der Schoot ve ark., 2022). Bu şikayetlerin görülmesiyle konstipasyon tanısı alan bireylerin tanı almayan bireylere göre bağırsak mikrobiyota

bişiminde farklılıklar olduğu görülmüştür. Konstipasyonu olan bireylerin *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türlerinin az olduğu ve *Bacteroidetes* türlerinin sayısının arttığı bilinmektedir (Wang ve Yao, 2021). Bu bakteri türlerinin konstipasyon üzerindeki etkileri henüz tam olarak anlaşılammış olsa da *Bifidobacterium* ve *Lactobasillerin* peristaltik hareketi arttırarak defekasyon sayısında artışa neden olduğu düşünölmektedir (Zhang , Wang ve ark., 2021).

Dimidi ve arkadaşlarının meta analiz sonuçları, çalışmalarda 1×10^8 ile 3×10^{10} kob/gün arasında değişen dozlarda probiyotik kullanıldığını ve müdahale süresinin 7 ila 84 gün arasında değiştiğini göstermektedir. Dozaj ve müdahale süresindeki bu heterojenlik sistematik derlemeler ve meta analizlerden elde edilen verilerin yorumlanmasını oldukça zorlaştırmaktadır (Dimidi ve ark., 2020). Konstipasyon ile ilgili sonuçlarda probiyotik kullanımı için en iyi dozun ne olduğu ne kadar süre tüketilmesi gerektiği ve gün içerisinde hangi zaman diliminde tüketilmesi ile ilgili sorular hala cevapsızdır. Bu nedenle probiyotiklerin konstipasyon yönetimindeki rolünü değerlendiren bu soruları cevaplayabilecek yüksek kaliteli araştırmalara ihtiyaç vardır. Bütün bu belirsizliklere rağmen klinisyenler her geçen gün probiyotikleri farmakolojik olmayan bir tedavi seçeneği olarak daha fazla önermektedir. Hangi probiyotik şusun en iyisi olduğu henüz belirlenememiş olsa da minimum 10^9 kob/gün dozla konstipasyon tedavisine başlanabileceği düşünölmektedir (van der Schoot ve ark., 2022). Ancak probiyotik kullanımının tek başına yeterli olmayacağı diyet müdahalesi ve fiziksel aktivite artışı sağlayan yaşam tarzı değişikliği yapılması gerektiği bildirilmiştir (Araújo ve Botelho, 2022). Çocuklarda ise konstipasyon tedavisinde probiyotiklerin tek başına ya da yardımcı tedavi olarak kullanımı ile ilgili kanıtların probiyotik kullanımını desteklemek için yeterli olmadığı bildirilmiştir (Harris ve ark., 2019).

3.5. Akut İshal

Akut ishal en fazla 14 gün olmak üzere 7-10 gün süren günde üç veya daha fazla sulu ve gevşek feçes olarak tanımlanmaktadır ve genellikle virüs kökenlidir. Probiyotikler, bağırsak mikroflora dengesinin teşvik edilmesi, konakçı bağışıklığının arttırılması ve bağırsak bariyer fonksiyonunun arttırılması dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar aracılığıyla ishal önleyici aktivite göstermektedir (Li ve ark., 2021).

İshal durumunda önleyici ve şikayetleri azaltıcı olması adına en fazla *Lactobacillus rhamnosus* GG ve *Lactobacillus reuteri* üzerine çalışılmıştır (Liu ve ark., 2018). Bunun yanı sıra *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus casei* DN-114 001 ve *Saccharomyces cerevisiae* gibi türlerin akut ishalin tedavisinde önemli olduğu bildirilmiştir (İsmailoğlu ve Yılmaz, 2019).

Çocuklarda ise hangi suş ya da suşların akut ishali önlemede etkili olduğu tartışmalı olsa da 13.443 çocuğu içeren 84 çalışmanın meta analizinde Li ve arkadaşları, *Saccharomyces boulardii*'nin çocuklarda akut ishali tedavi etmek için en etkili probiyotik olduğunu, ayrıca *Bifidobacterium lactis*'in umut vaat ettiğini bildirmiştir. Ancak sonuçları doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu da eklenmiştir (Li ve ark., 2021). Kambale ve arkadaşları (2021) malnütrisyonu olan çocuklarda probiyotiklerin ishal üzerindeki etkilerini değerlendirmiş ve probiyotik kullanımının ishal ve hastanede kalış süresini azaltabileceği, kaynakların kısıtlı olduğu durumlarda probiyotik kullanımının çok büyük bir etkiyi sağlayacağını iddia etmiştir. Araştırmacılar yetersiz beslenen çocuklarda prognozu iyileştirebilmek için probiyotiklerin geniş çapta uygulanmasını önermiştir. Benzer şekilde dehidratasyonu ve ishali olan çocuklarda da probiyotiklerin ishal süresini kısalttığı, hastanede kalış süresini azalttığı ve dört gün ve üzerindeki ishal riskini azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir (Wu ve ark., 2021).

Akut ishali olan çocuk hastalarda yoğurdun etkinliğinin değerlendirildiği bir araştırmada ise geleneksel yoğurt ve *S. thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus*, *Bifidobacteria bifidum* ve *Lactobacillus acidophilus BB04* eklenerek mayalandırılmış yoğurt karşılaştırılmıştır. Her iki yoğurdun besinsel bileşiminde önemli bir fark olmamasına rağmen, ishal üzerindeki terapötik etkilerinin farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Her iki yoğurdun da 72 saatlik müdahaleden sonra dışkı sıklığı açısından eşit derecede etkili olduğu ancak probiyotikle mayalandırılmış yoğurt grubunda, dışkı kıvamında da iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (Zahir ve Naz, 2022).

Çocuklarda farklı şekillerde mayalandırılmış yoğurtlar üzerine çalışmalar yapılırken yetişkinlerde probiyotik ve ilaç kıyaslaması yapılmıştır. Nazir ve arkadaşları (2021) akut diyaresi olan yetişkin hastalarda probiyotik, ve ishal önleyici ilaçlar olan loperamid veya rasekadotrilin etkisini değerlendirmiştir. Çalışmanın sonuna doğru loperamid, rasekadotril ve probiyotikler için ölçülebilir başarı oranlarının sırasıyla %89,00, %94,28 ve %33,33 olduğu, ishal süresinin rasekadotril kullananlarda 16±1,9 saat, loperamid kullananlarda 15±1,1 saat ve probiyotik kullananlarda 26 ± 4,5 saat olduğunu bildirilmiştir. Sonuç olarak probiyotiklerin ilaçlar kadar etkili olmadığı ancak yan etkilerinin daha az olduğu bildirilmiştir. Benzer sonuçlar Wali ve arkadaşlarının (2022) araştırmasında da elde edilmiştir. Her iki araştırmada da probiyotiklerin suşları ile ilgili bilgi verilmemiştir. Bu nedenle sonuçlar benzer dahi olsa kafa karıştırıcı olduğu düşünülmektedir. Belki farklı suş verilmesi ya da kombine probiyotik takviyeleri sonuçları değiştirebilir.

Sonuç ve Öneriler

Bağırsak mikrobiyotası bireyin vücudundaki metabolik, yapısal ve koruyucu işlevlerde görev alan bir sistemdir. Bireyin optimal sağlığının korunmasında bağırsak mikrobiyotasının etkili olduğu düşünülmektedir. Bağırsak mikrobiyotasını doğum şekli, yaş ve beslenme şeklinden etkilenmektedir.

GİS hastalıklarında bağırsak mikrobiyotasının değiştiği ve disbiyozis görüldüğü bilinmektedir. Son yıllarda GİS hastalıklarının semptomlarını hafifletmek için sıkça probiyotik müdahaleler yapılmaktadır. Probiyotik müdahalelerin yararlı mikroorganizma sayısı ve çeşitliliğinin arttığı, semptomlarda iyileşme sağladığı araştırmacıların genel kanısıdır. Ancak probiyotikler ve GİS hastalıkları üzerine çok sayıda araştırma yapılmış olmasına rağmen hastalıklara özgü probiyotik kullanımında hangi suş ya da suşların etkili olduğu, dozaj ve kullanım süresiyle ilgili bilgilerde hala aydınlatılmaya bekleyen noktalar bulunmaktadır.

Kaynaklar

- Akal, C., Yetişmeyen, A. (2020). Probiyotik ve prebiyotik tüketimin laktöz intoleransı üzerine etkileri. *Gıda*, 45 (2), 380-389. <https://doi.org/10.15237/gida.GD20016>
- Amanpour, A., Kahraman, S., Karakaş, P. E., & Çelik, F. (2022). Kolorektal kanser, bağırsak mikrobiyotası ve beslenme. *Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Ve Araştırmaları Dergisi*, 4(1), 50-59. <https://doi.org/10.46413/boneyusbad.982423>
- Araújo, M. M., & Botelho, P. B. (2022). Probiotics, prebiotics, and synbiotics in chronic constipation: Outstanding aspects to be considered for the current evidence. *Frontiers in Nutrition*, 9, 935830. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.935830>
- Asha, M. Z., & Khalil, S. F. H. (2020). Efficacy and safety of probiotics, prebiotics and synbiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 20(1), e13–e24. <https://doi.org/10.18295/squmj.2020.20.01.003>
- Benjak Horvat, I., Gobin, I., Kresović, A., & Hauser, G. (2021). How can probiotic improve irritable bowel syndrome symptoms?. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 13(9), 923–940. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v13.i9.923>
- Bodke, H., & Jogdand, S. (2022). Role of probiotics in human health. *Cureus*, 14(11), e31313. <https://doi.org/10.7759/cureus.31313>
- Caio, G., Lungaro, L., Segata, N., Guarino, M., Zoli, G., Volta, U., & De Giorgio, R. (2020). Effect of gluten-free diet on gut microbiota composition in patients with celiac disease and non-celiac gluten/wheat sensitivity. *Nutrients*, 12(6), 1832. <https://doi.org/10.3390/nu12061832>
- Cunningham, M., Azcarate-Peril, M. A., Barnard, A., Benoit, V., Grimaldi, R., Guyonnet, D., ... & Gibson, G. R. (2021). Shaping the future of probiotics and prebiotics. *Trends in Microbiology*, 29(8), 667-685. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.01.003>
- de Oliveira, L. S., Wendt, G. W., Crestani, A. P. J., & Casaril, K. B. P. B. (2022). The use of probiotics and prebiotics can enable the ingestion of dairy products by lactose intolerant individuals. *Clinical Nutrition*, 41(12), 2644-2650. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.10.003>
- Dimidi, E., Mark Scott, S., & Whelan, K. (2020). Probiotics and constipation: mechanisms of action, evidence for effectiveness and utilisation by patients and healthcare professionals. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 79(1), 147–157. <https://doi.org/10.1017/S0029665119000934>
- Djuric, Z., Bassis, C. M., Plegue, M. A., Ren, J., Chan, R., Sidahmed, E., Turgeon, D. K., Ruffin, M. T., 4th, Kato, I., & Sen, A. (2018). Colonic mucosal bacteria are associated with inter-individual variability in serum carotenoid concentrations. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 118(4), 606–616. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.09.013>

- Facioni, M. S., Raspini, B., Pivari, F., Dogliotti, E., & Cena, H. (2020). Nutritional management of lactose intolerance: the importance of diet and food labelling. *Journal of Translational Medicine*, 18, 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02429-2>
- FAO/WHO. (2001). Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria; Food and Agriculture Organization of the United Nations; World Health Organization: Cordoba, Argentina.
- Ford, A. C., Harris, L. A., Lacy, B. E., Quigley, E. M., & Moayyedi, P. (2018). Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 48(10), 1044-1060. <https://doi.org/10.1111/apt.15001>
- García-Montero, C., Fraile-Martínez, O., Gómez-Lahoz, A. M., Pekarek, L., Castellanos, A. J., Noguerales-Fraguas, F., ... & Ortega, M. A. (2021). Nutritional components in Western diet versus Mediterranean diet at the gut microbiota-immune system interplay. Implications for health and disease. *Nutrients*, 13(2), 699. <https://doi.org/10.3390/nu13020699>
- Harris, R. G., Neale, E. P., & Ferreira, I. (2019). When poorly conducted systematic reviews and meta-analyses can mislead: a critical appraisal and update of systematic reviews and meta-analyses examining the effects of probiotics in the treatment of functional constipation in children. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 110(1), 177-195. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz071>
- Ibrahim, S. A., Gyawali, R., Awaisheh, S. S., Ayivi, R. D., Silva, R. C., Subedi, K., ... & Krastanov, A. (2021). Fermented foods and probiotics: an approach to lactose intolerance. *Journal of Dairy Research*, 88(3), 357-365. <https://doi.org/10.1017/S0022029921000625>
- Illescas, O., Rodríguez-Sosa, M., & Gariboldi, M. (2021). Mediterranean diet to prevent the development of colon diseases: a meta-analysis of gut microbiota studies. *Nutrients*, 13(7), 2234. <https://doi.org/10.3390/nu13072234>
- İsmailoğlu, Ö., & Yılmaz, H. Ö. (2019). Probiyotik kullanımının bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi. *Bandırma Onyediy Eylöl Üniversitesi Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 1(1), 38-56.
- Kambale, R. M., Nancy, F. I., Ngaboyeka, G. A., Kasengi, J. B., Bindels, L. B., & Van der Linden, D. (2021). Effects of probiotics and synbiotics on diarrhea in undernourished children: Systematic review with meta-analysis. *Clinical Nutrition*, 40(5), 3158-3169. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.12.026>
- Karatay, E. (2019). Mikrobiyota, prebiyotik ve probiyotikler. *Anadolu Güncel Tıp Dergisi*, 1(3), 68-71.
- Leis, R., de Castro, M. J., de Lamas, C., Picáns, R., & Couce, M. L. (2020). Effects of prebiotic and probiotic supplementation on lactase deficiency and lactose intolerance: a systematic review of controlled trials. *Nutrients*, 12(5), 1487. <https://doi.org/10.3390/nu12051487>
- Li, Z., Zhu, G., Li, C., Lai, H., Liu, X., & Zhang, L. (2021). Which probiotic is the most effective for treating acute diarrhea in children? A bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*, 13(12), 4319. <https://doi.org/10.3390/nu13124319>
- Liu, Y., Tran, D. Q., & Rhoads, J. M. (2018). Probiotics in disease prevention and treatment. *Journal of Clinical Pharmacology*, 58, 164-179. <https://doi.org/10.1002/jcph.1121>
- Nazir, A., Qamar, M. M., Sheikh, F. M., Faima, N., Aslam, S., & Saleem, S. (2021). Comparative efficacy of racecadotril versus loperamide and probiotics in acute diarrheal illness of adults. *The Professional Medical Journal*, 28(04), 605-609. <https://doi.org/10.29309/TPMJ/2021.28.04.5846>
- Merenstein, D., Pot, B., Leyer, G., Ouwehand, A. C., Preidis, G. A., Elkins, C. A., ... & Sanders, M. E. (2023). Emerging issues in probiotic safety: 2023 perspectives. *Gut microbes*, 15(1), 2185034. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2185034>
- McFarland, L. V., Karakan, T., & Karatas, A. (2021). Strain-specific and outcome-specific efficacy of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 41, 101154. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101154>
- Oak, S. J., & Jha, R. (2019). The effects of probiotics in lactose intolerance: A systematic review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(11), 1675-1683. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1425977>
- Piccioni, A., Covino, M., Candelli, M., Ojetti, V., Capacci, A., Gasbarrini, A., ... & Merra, G. (2023). How do diet patterns, single foods, prebiotics and probiotics impact gut microbiota?. *Microbiology Research*, 14(1), 390-408. <https://doi.org/10.3390/microbiolres14010030>

- Plaza-Diaz, J., Ruiz-Ojeda, F. J., Gil-Campos, M., & Gil, A. (2019). Mechanisms of Action of Probiotics. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 10(suppl_1), S49–S66. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy063>
- Rinninella, E., Tohumcu, E., Raoul, P., Fiorani, M., Cintoni, M., Mele, M. C., Cammarota, G., Gasbarrini, A., & Ianiro, G. (2023). The role of diet in shaping human gut microbiota. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 62-63, 101828. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2023.101828>
- Sen, M. (2019). Role of probiotics in health and disease—A review. *International Journal of Advancement in Life Sciences Research*, 1-11. <https://doi.org/10.31632/ijalsr.2019v02i02.001>.
- Sidhu, S. R. K., Kok, C. W., Kunasegaran, T., & Ramadas, A. (2023). Effect of plant-based diets on gut microbiota: a systematic review of interventional studies. *Nutrients*, 15(6), 1510. <https://doi.org/10.3390/nu15061510>
- Skokovic-Sunjic, D. (2020). Clinical Guide to probiotic products available in Canada. *Indications, Dosage Forms, and Clinical Evidence to Date-2020 Edition, 2020*.
- Vakadaris, G., Stefanis, C., Giorgi, E., Brouvalis, M., Voidarou, C., Kourkoutas, Y., ... & Bezirtzoglou, E. (2023). The role of probiotics in inducing and maintaining remission in crohn’s disease and ulcerative colitis: a systematic review of the literature. *Biomedicines*, 11(2), 494. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020494>
- van der Schoot, A., Helander, C., Whelan, K., & Dimidi, E. (2022). Probiotics and synbiotics in chronic constipation in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition*, 41(12), 2759-2777. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.10.015>
- Vitellio, P., Celano, G., Bonfrate, L., Gobetti, M., Portincasa, P., & De Angelis, M. (2019). Effects of bifidobacterium longum and lactobacillus rhamnosus on gut microbiota in patients with lactose intolerance and persisting functional gastrointestinal symptoms: a randomised, double-blind, cross-over study. *Nutrients*, 11(4), 886. <https://doi.org/10.3390/nu11040886>
- Wali, A., Aslam, M. N., & Hussain, S. (2022). Evaluate the racecadotril efficacy in contrast the treatment of acute diarrhea with tril compared to probiotics and loperamide in adults. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*, 16(08), 719-719. <https://doi.org/10.53350/pjmhs22168719>
- Wang, J. K., & Yao, S. K. (2021). Roles of gut microbiota and metabolites in pathogenesis of functional constipation. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2021, 5560310. <https://doi.org/10.1155/2021/5560310>
- Wolfe, W., Xiang, Z., Yu, X., Li, P., Chen, H., Yao, M., ... & Xiao, H. (2023). The challenge of applications of probiotics in gastrointestinal diseases. *Advanced Gut & Microbiome Research*, 2023, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2023/1984200>
- Wu, H. L., & Zhan, X. (2021). Systematic review with meta-analysis: Probiotics for treating acute diarrhoea in children with dehydration. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 57(3), 431–439. <https://doi.org/10.1111/jpc.15243>
- Zahir, I., & Naz, R. (2022). Comparison of traditional and probiotic yogurt in relation to their impact on pediatric acute diarrhea patients. *Journal of Food Processing and Preservation*, 46(11), e17138. <https://doi.org/10.1111/jfpp.17138>
- Zhang, S., Wang, R., Li, D., Zhao, L., & Zhu, L. (2021). Role of gut microbiota in functional constipation. *Gastroenterology Report*, 9(5), 392–401. <https://doi.org/10.1093/gastro/goab035>
- Zhang, Y., Si, X., Yang, L., Wang, H., Sun, Y., & Liu, N. (2022). Association between intestinal microbiota and inflammatory bowel disease. *Animal Models and Experimental Medicine*, 5(4), 311–322. <https://doi.org/10.1002/ame2.12255>
- Zhang, X. F., Guan, X. X., Tang, Y. J., Sun, J. F., Wang, X. K., Wang, W. D., & Fan, J. M. (2021). Clinical effects and gut microbiota changes of using probiotics, prebiotics or synbiotics in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Nutrition*, 60(5), 2855–2875. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02503-5>
- Zhou, J., Li, M., Chen, Q., Li, X., Chen, L., Dong, Z., Zhu, W., Yang, Y., Liu, Z., & Chen, Q. (2022). Programmable probiotics modulate inflammation and gut microbiota for inflammatory bowel disease treatment after effective oral delivery. *Nature Communications*, 13(1), 3432. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31171-0>