

## ***Helicobacter pylori* ENFEKSİYONUNDA PROBİYOTİKLERİN ROLÜ**

**Vildan Akdeniz\*, Elif Özer, A. Sibel Akalın**

Ege Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Süt Teknolojisi Bölümü, İzmir, Türkiye

Geliş / Received: 13.06.2018; Kabul / Accepted: 02.11.2018; Online baskı / Published online: 24.11.2018

Akdeniz, V., Özer, E., Akalın, A.S. (2018). *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda probiyotiklerin rolü. GIDA (2018) 43 (6): 943-956 doi: 10.15237/gida.GD18062

Akdeniz, V., Özer, E., Akalın, A.S. (2018). Role of probiotics in *helicobacter pylori* infection. GIDA (2018) 43 (6): 943-956 doi: 10.15237/gida.GD18062

### **ÖZ**

Dünya Sağlık Örgütü tarafından kanserojen grupta sınıflandırılan *Helicobacter pylori* enfeksiyonu yüksek tekrarlanma sıklığı ile hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde görülen önemli bir halk sağlığı sorunudur. *H. pylori*'nin mide mukozasında kolonize olarak kronik gastritin ana nedenini oluşturduğu bilinmektedir. Mide mikrobiyotası *H. pylori*'nin sebep olduğu hastalıkların oluşmasında ve gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Beslenme düzenindeki değişimlerle gastrik mukozadaki *H. pylori* yoğunluğunda azalma sağlanması, *H. pylori* ile ilişkili peptik ülser, kronik gastrit, mide adenokarsinoması, mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması ve duodenal ülser hastalığı gibi hastalıkların ortaya çıkma riskini azaltmaya yardımcı olacaktır. *H. pylori* enfeksiyonunda antibiyotik tedavisi uygulanmakta, fakat bu süreçte antibiyotik direnci ve antibiyotik tedavisinin yan etkileri görülebilmektedir. Yapılan çalışmalar bağırsak mikrobiyotası üzerinde olumlu etkiye sahip olan probiyotiklerin; *H. pylori* enfeksiyonu tedavisinde eradikasyon oranını arttırdığını, hasta klinik belirtilerini iyileştirdiğini ve tedaviye bağlı antibiyotik ile ilişkili yan etkileri azaltarak hasta uyumunu arttırdığını belirtmektedir.

**Anahtar kelimeler:** *Helicobacter pylori*, probiyotik, antibiyotik tedavisi

## **ROLE OF PROBIOTICS IN *Helicobacter pylori* INFECTION**

### **ABSTRACT**

*Helicobacter pylori* infection which is recognized as carcinogen by WHO is a major public health problem in both developing and developed countries with high prevalence. It is well known that *H. pylori* causes mainly to chronic gastritis colonising in the gastric mucosa. Gastric microbiota is important in the occurrence and development of diseases caused by *H. pylori*. Nutritional modification providing a reduction in the population of *H. pylori* at the gastric mucosa will help to decrease the risk of *H. pylori*-associated diseases including peptic ulcer, chronic gastritis, gastric adenocarcinoma, mucosa associated lymphoid tissue lymphoma and duodenal ulcer disease. Antibiotic therapy is applied in this infection, but meanwhile it's side effects and antibiotic resistance be seen. Studies indicate that probiotics which have positive effects on intestinal microbiota increase eradication rates of *H. pylori*, improve patient clinical symptoms and improve patient compliance by reducing side effects associated with antibiotic treatment.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, probiotic, antibiotic treatment

\* Yazışmalardan sorumlu yazar / Corresponding author;

vildan.akdeniz@ege.edu.tr

© (+90) 232 311 27 33/ 4471,

☎ (+90) 232 342 5713

## GİRİŞ

*H. pylori*; her yerde bulunabilen, mide mukozasında yaşayan, spiral şekilli, Gram negatif, kamçılı bir bakteri olup çeşitli gastrointestinal problemlerde önemli rolü olan dünya çapında nüfusun %50'sinden fazlasını, gelişmekte olan ülkelerde ise nüfusun %70-90'ını enfekte edebilen bir patojendir (Horie vd., 2004; Khalil vd., 2015; Lü vd., 2016; Çekin vd., 2017). Asidik mide ortamını nötralize ederek mide epiteline yapışmayı ve kolonizasyonunu sağlamakta ve amonyak üreten yüzey üreaz enzimi sebebiyle peptik ülser hastalığı, kronik gastrit, mide adenokarsinoması, mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması ve duodenal ülser hastalığından sorumlu tutulmaktadır. Bu hastalıkların tedavi edilebilmesi için *H. pylori*'nin yok edilmesi (eradikasyonu) gerekmektedir (Lionetti vd., 2010; Sachdeva vd., 2014; Hu vd., 2017; Wang vd., 2017a).

*H. pylori* enfeksiyonu ortadan kaldırılması zor olan ve tedavisinde 30 yılı aşkın deneyime rağmen, başarı oranı düşük, ideal tedavi rejimi henüz belirlenememiş ve tedavisinin yan etkileri olan bir hastalıktır. Uygulanan tedavilerin başarısız olma sebepleri antibiyotik direnci, artmış bakteri virülansı (bakterinin hastalık oluşturma derecesindeki artış), istenmeyen ilaç reaksiyonları, çeşitli farmakokinetik ve farmakodinamik faktörleri içermektedir. *H. pylori* eradikasyon oranını arttırmak ve tedavinin yan etkilerini azaltmak için yeni terapötik tedavilere veya yardımcı tedavilere ihtiyaç duyulmakta ve probiyotik kullanımı gibi *H. pylori* eradikasyonunu arttırabilecek etkenlere karşı artan bir ilgi bulunmaktadır (Boltin ve Consultant, 2016; Alvi vd., 2017; Wang vd., 2017a).

Probiyotikler, bağırsak enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisinde yararlı mikroorganizmalar olarak kabul edilmektedir. Bağırsakların uygun bir probiyotik suş ile kolonizasyonu; gastrointestinal sistemde normal, sağlıklı ve dengeli bir mikrobiyotayı desteklemekte ve bağırsıklık sistemini düzenleyici bir etki göstermektedir (Bortoli vd., 2007; Alvi vd., 2017).

Kontrollü klinik çalışmalar probiyotiklerin; iltihabi bağırsak hastalığı, huzursuz bağırsak

sendromu, akut gastroenterit, antibiyotik ile ilişkili diyare, gezgin ishali, ülseratif kolit, kronik kabızlık, *H. pylori* kaynaklı kronik gastrit ve bağırsak virüsü enfeksiyonları gibi patolojik durumlarda etkinlik gösterdiğini ortaya koymaktadır (Hamilton-Miller, 2003; Bortoli vd., 2007; Domingo, 2017).

Bu derlemede, *H. pylori* kaynaklı enfeksiyonları iyileştirmede probiyotiklerin rolü ve potansiyeli ortaya konarak klinik çalışma bulgularıyla desteklenmiştir. Bu kapsamda probiyotiklerin *H. pylori* eradikasyonu üzerine etkisi ile etki mekanizması ve antibiyotik tedavisinin yan etkilerine karşı probiyotiklerin rolü incelenmiştir.

## *H. pylori* ENFEKSİYONU VE KULLANILAN TEDAVİ REJİMLERİ

*H. pylori* enfeksiyonu insanlarda sık görülen kronik bakteriyel bir enfeksiyondur ve *H. pylori* Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1. sınıf kanserojen olarak kabul edilmektedir (IARC, 2012). *H. pylori*, üreaz enzimi sayesinde midedeki üreyi karbondioksit ve amonyağa parçalayarak kendisinin hayatta kalabileceği bir ortam oluşturmaktadır. *H. pylori*'nin, epitel hücrelere immünolojik protein sağlayarak mide epitelinin kaplayan mukus tabakasına açtığı tüneller hem bağırsıklık hem de inflamatuvar tepkileri aktive etmektedir (Fahey vd., 2015). Midedeki *H. pylori* kolonizasyonunun yoğunluğu bakteri ile ilişkili hastalıkların oluşmasında önemlidir (Sakamoto vd., 2001; Pan vd., 2016). Organizmanın gastroduodenal mukozadaki kolonizasyonunun ana faktörünün *H. pylori* üreaz enzimi olduğu düşünülmektedir (Horie vd., 2004).

*H. pylori* enfeksiyonunda en yaygın olarak kullanılan tedavide; hastanın 7 gün boyunca günde iki kez iki antibiyotik (amoksisilin, klaritromisin ve metronidazolden ikisi) ve bir proton pompa inhibitörünün (omeprazol, lansoprazol ve pantoprazolden birisi) kullanıldığı standart üçlü tedavi rejimidir ve bu tedavinin eradikasyon başarısızlık oranının %30'un üzerinde olduğu bildirilmektedir (Bortoli vd., 2007; Haghdoost vd., 2017). Tedavinin başarısız olmasının nedenleri net olarak belirlenemese de artan antibiyotik direncinin ve hasta uyumsuzluğunun ana faktörler olduğu düşünülmektedir. İshal,

bulantı ve ağızda metalik tat gibi yan etkilerin ortaya çıkması hastanın öngörülen antibiyotik tedavisini kesmesine ve böylece bakteriyel dirence yol açmakta ve antibiyotiklere karşı direncin artmasıyla birlikte eradikasyon hızı zamanla azalmaktadır (Bortoli vd., 2007; Çekin vd., 2017; Oh vd., 2016; Haghdoost vd., 2017; Zhu ve Liu, 2017). Ayrıca antibiyotiğe dirençli suşların hızlı gelişimi kısa sürede bu tedavilerin başarı oranını düşürmektedir (Fellely ve Michetti, 2003; Alvi vd., 2017).

Standart üçlü tedavinin başarısının düşük olması sebebiyle, *H. pylori* eradikasyon oranını arttırmak için ardışık tedavi, dördütlü tedavi, hibrid tedavi, bizmut bazlı dördütlü tedavi gibi alternatif tedavi rejimleri daha uzun süre uygulanmış, böylece eradikasyon oranlarının %75-90'a çıkması sağlanmıştır (Çekin vd., 2017). Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda artan antibiyotik direncinin yanı sıra uzun süreli tedavinin istenmeyen yan etkilerinin görülme sıklığının artması sebebiyle alternatif tedavi rejimlerinde de eradikasyon oranının azaldığı saptanmıştır (Khalil vd., 2015; Cindoğlu vd., 2017; Çekin vd., 2017). Bu bağlamda yaygın olarak önerilen birçok tedavinin etkinliği kabul edilemeyecek kadar düşük seviyelere gerilemiştir ve alternatif tedavilere eğilimler söz konusudur (Dang vd., 2014). Birçok çalışma probiyotiklerin, patojen kolonizasyonuna müdahale ederek ve bakteriyosin, kısa zincirli yağ asitleri, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gibi antimikrobiyal moleküllerin üretimini sağlayarak, doğrudan *H. pylori* ile rekabet edebileceğine dair kanıt sağlamış ve ayrıca probiyotiklerin *H. pylori*'yi *in vitro* ve *in vivo* koşullarda inhibe ettiği ve eradikasyon terapisinde rol oynadığını göstermiştir (Canducci vd., 2000; Bortoli vd., 2007; Dore vd., 2015; Grgov vd., 2016; Alvi vd., 2017; Haghdoost vd., 2017; Lee vd., 2017).

## **PROBİYOTİKLERİN *H. pylori* ÜZERİNE ETKİSİ**

### **Probiyotikler**

Bağırsak mikrobiyotası 400'den fazla bakteri türünün bulunduğu tahmin edilen, insan sağlığı üzerindeki etkisinin giderek daha iyi anlaşıldığı çok çeşitli ve nispeten istikrarlı aynı zamanda karmaşık ve dinamik bir mikrobiyal ekosistemdir

(Domingo, 2017). İntestinal ve mukozal mikrobiyotanın iyileştirilmesi, bağırsakların gastrointestinal bölgede bulunan patojen bakterilere karşı koruma sağlayan bariyer fonksiyonu için temel oluşturmaktadır. Beslenme biçimimiz, bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve işlevselliği üzerinde önemli bir etki göstererek sağlık durumumuzu etkiler (Akalin ve Ünal, 2005; Ceapa vd., 2013). Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre probiyotikler, yeterli miktarlarda alındığında vücuda yararlı olduğu kanıtlanmış canlı mikroorganizmalardır. Bağırsak sisteminde mikrobiyal dengenin korunmasını ve yenilenmesini sağlayarak konakçının bağırsak sağlığının ve bağışıklık sisteminin güçlenmesine yardımcı olmaktadır (Akalin ve Erisir, 2008; Pan vd., 2016; Haghdoost vd., 2017; Mantegazza vd., 2018).

Probiyotiklerin temel özellikleri ise; bakteri ve maya gibi mikrobiyal organizmalar olmaları, üretim ve depolama sırasında istikrarlı bir şekilde canlı ve değişmeden kalabilmeleri, mide, safra ve pankreas enzimlerine karşı dayanıklı olmaları, kişinin bağırsak sistemine girerek doğal ve sistemik bağışıklık sistemini etkilemeleri ve tüketildiği zaman konağa fonksiyonel veya klinik bir yarar sağlamalarıdır (FAO/WHO, 2001). Mevcut verilere göre piyasada bilinen probiyotiklerin gıdalarda kullanımının güvenli olduğu yönünde uzun bir geçmişe sahip olduğu, yeni suşların ve özellikle genetik olarak modifiye edilenlerin güvenlik testlerinin titizlikle yapılması gerektiği bildirilmektedir (Gueimonde vd., 2004).

Bağırsak mikrobiyotası üzerinde olumlu etkiye sahip olan probiyotiklerin; protein ve vitamin metabolizmasını iyileştirmesi, antimikrobiyal etki göstermesi, ishal ve kabızlığı önlemesi, laktoz kullanımını iyileştirmesi, serum kolesterol düzeyini azaltması ve antikarsinojenik aktivite göstermesi gibi sağlık üzerine birçok yararı bulunmaktadır (Akalin ve Ünal, 2005). Bu yararların yanısıra probiyotikler, bağırsak metabolizmasına etki ederek konağın mukozal ve sistemik immün cevabını tetiklemekte, mikrobiyal ve besinsel dengeyi sağlamakta ve bağırsak mikrobiyotasını düzenlemektedir. Yapılan araştırmalar probiyotiklerin gastrik epitel

hücrelerin *H. pylori* kolonizasyonunu modüle ettiğini göstermektedir. Probiyotikler tarafından üretilen laktik asit mide pH'sını düşürerek *H. pylori* üreazını, bakteriyosin ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üreterek *H. pylori*'yi inhibe etmektedir. Probiyotik bakterilerin rekabeti sonucu *H. pylori*'nin mide epitel hücrelerine yapışması önlenmekte, münin üretimindeki artışa bağlı olarak bağırsak bariyer fonksiyonu gelişmekte ve immünolojik yanıtın modülasyonu sağlanarak *H. pylori*'nin eradikasyonuna katkı sağlanmaktadır. Bununla birlikte probiyotikler antibiyotik tedavisinin yan etkilerini azaltmakta, hasta uyumunu arttırmakta ve *H. pylori* ile yeniden enfeksiyon riskini azaltmaktadırlar (Yaşar vd., 2010, Patel vd., 2014; Oh vd., 2016; Alvi vd., 2017; Lee vd., 2017; Mathipa ve Thantsha, 2017; Wen vd., 2017).

#### **Probiyotiklerin *H. pylori* üzerindeki etki mekanizması**

Probiyotikler, bağırsak mikrobiyotasını ve bazı sitokin profillerini değiştiren biyolojik ajanlar olduklarından gastrointestinal hastalıklarda iyileşme sağlamaktadırlar (Domingo, 2017). Probiyotiklerin etki mekanizması bağırsak mikrobiyotasının içeriğinin değiştirilmesi, bağırsak bariyerinin bütünlüğünün korunması, akut translokasyonun önlenmesi ve bağışıklık sistemi tarafından lokal immün yanıtın modülasyonu yoluyla gerçekleştirilmektedir (Şekil 1).

#### ***Patojenlerle etkileşim***

*H. pylori* muhtemelen salgı bileşenleri aracılığıyla veya yapışmanın bir sonucu olarak mide mukozasında epitel hücrelerle etkileşir. Epitel hücrelere yapışması, *H. pylori* ile ilişkili hastalıkların sonucunun belirlenmesinde önemlidir (Khalil vd., 2015). Probiyotik bakterilerin bağırsak bölgesine kolonize olmak için diğer mikroorganizmalarla rekabet etmesi, probiyotiklerin rekabete açık bağlanma mekanizmaları ve münin üretimindeki artış sayesinde *H. pylori*'nin inhibisyonu ve probiyotiklerin bağırsak duvarının iç kısmına yapışması sağlanmaktadır (Akalın ve Ünal, 2005; Lee vd., 2017). *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Lactobacillus johnsonii* gibi asit ortamına oldukça dirençli probiyotik bakterilerin

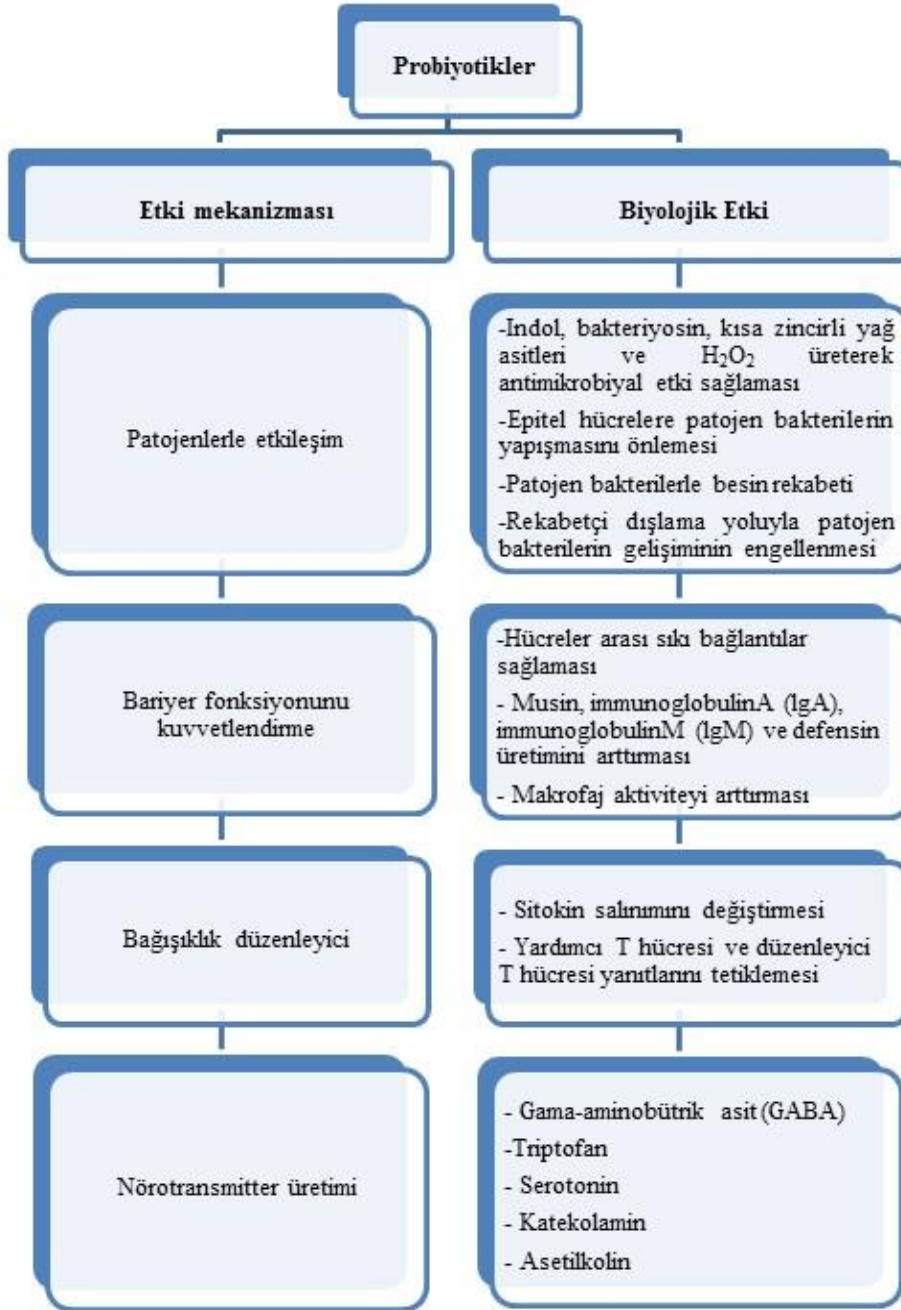
yapışma bölgeleri için *H. pylori* ile rekabet ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Cats vd., 2003; Felley ve Michetti, 2003; Pantoflickova vd., 2003). Aynı zamanda probiyotikler, bağırsak duvarında toksik etkilerin sebep olduğu sızıntı ve yarıkları doldurarak antijenlerin zarar verici etkilerini azaltmaktadırlar (Akalın ve Ünal, 2005). Bağırsakta probiyotik bakteriler tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitleri ve bakteriyosinler *H. pylori*'nin inhibisyonunda rol oynamaktadır. Probiyotik bakterilerin karbonhidrat metabolizmasının sonucunda formik asit, asetik asit, propiyonik asit, bütirik asit ve laktik asit gibi yağ asitleri üretilerek pH'nın düşmesi sağlanmakta ve yüksek miktarda laktik asit üreten probiyotik bakterilerin antimikrobiyal aktiviteleri de üreaz enzimini inhibe etmektedir (Vitor ve Vale, 2011; Lee vd., 2017; Wen vd., 2017).

#### ***Bariyer fonksiyonunu kuvvetlendirme ve bağışıklık düzenleyici etki***

Probiyotikler, bağırsak mukozası ile ilişkili lenf dokusu için olgunlaşma sinyalleri sağlayarak ve doğal bağışıklık sisteminde önemli rol oynayan *H. pylori* tarafından tetiklenen sitokinlerin bağırsakta oluşmasını dengeleyerek bağırsak bariyerinin olgunlaşmasını sağlamakta, bağırsak mikrobiyal çevresinin ve ince bağırsağın bariyerinin geçirgenliğini dengede tutmaktadırlar. Probiyotiklerin bu etkisi, bağırsak mukozasında İmmunoglobulin (Ig) A ve M salgısını arttırmasına bağlı olarak immünolojik bariyeri güçlendirilmesiyle açıklanmaktadır (Vitor ve Vale, 2011; Özdemir, 2015; Boltin ve Consultant, 2016).

#### ***Nörotransmitter üretimi***

Probiyotikler; makrofaj aktiviteyi arttırarak, yardımcı T hücrelerinin (Th1/Th2) dengesini sağlayarak ve düzenleyici T hücrelerinin farklılaşmasını başlatarak immün bozuklukların baskılanmasında rol oynamakta ve nörotransmitter üretimini arttırmaktadır (Vitor ve Vale, 2011; Özdemir, 2015).



Şekil 1. Probiyotiklerin Etki Mekanizması (Mantegazza vd., 2018)

Seçilen probiyotik şus ve uygulama dozu bahsedilen tüm bu etkiler üzerinde etkilidir (Patel vd., 2014; Mathipa ve Thantsha, 2017; Mantegazza vd. 2018). En yaygın olarak kullanılan probiyotik mikroorganizmalar *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerine ait bakteriler ile

mayalardan *Saccharomyces boulardii*'dir (Vitor ve Vale, 2011; Ahmad vd., 2013; Dang vd., 2014; Emara vd., 2016). Sonuç olarak; probiyotikler laktik asit salgılayarak *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkili hipoklorhidriyi (mide asitliği eksikliği) hafifletmekte, lümen pH'sını azaltarak *H. pylori*

ürezini inhibe etmekte, bağışıklık reaksiyonlarını hafifleterek bağırsak mukozasının zarar görmesine neden olan antijenlere karşı koruma sağlayan Ig A antikorunu üretmek için mukozal B hücrelerinin klonal genişlemesini uyarmakta ve mide savunma mekanizmasını düzeltmeye yardımcı olmaktadır. Ayrıca laktik asit doğrudan bakteriyosidal bir etkiye sahiptir (Yaşar vd., 2010; Boltin ve Consultant, 2016). *Lactobacillus acidophilus* gibi bazı probiyotik bakteri suşları pH düzeyi ile laktik asit sekresyonundan bağımsız bir mekanizmayla *in vitro* ortamda *H. pylori* üreaz aktivitesini inhibe etmekte (Coconnier vd., 1998; Canducci vd., 2000) ve bazı *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* suşları bakteriyosin ve organik asit üreterek *H. pylori*'yi inhibe etmektedir (Khalil vd., 2015; Mathipa ve Thantsha, 2017).

### Probiyotiklerin *H. pylori* eradikasyonu üzerine etkisi

#### Tek başına probiyotik tedavisinin *H. pylori* eradikasyonu üzerine etkisi

*H. pylori* enfeksiyonunun tedavisinde potansiyel ajanlar olarak kabul edilen probiyotiklerin tek başına kullanıldığında *H. pylori* enfeksiyonunun yoğunluğunu azalttığı saptanmıştır (Cats vd., 2003; Pantoflickova vd., 2003; Emara vd., 2016; Namkin vd., 2016). Gastrik mukozada artan *H. pylori* yoğunluğu daha şiddetli gastrite, artan peptik ülserlere ve muhtemelen atrofik gastrit ve gastrik

adenokarsinoma sebep olacağından, yoğunluğun azalması bu hastalıkların ortaya çıkma olasılığını düşürmektedir. *H. pylori* enfeksiyonu gastrik adenokarsinom ve mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfomasının görülme riskini 3-6 kat arttırmaktadır (Fahey vd., 2015; Emara vd., 2016).

Çizelge 1'de belirtilen çalışmalarda *H. pylori* pozitif hastalara çeşitli probiyotikler ile tedavi uygulanarak probiyotiklerin *H. pylori* yoğunluğu üzerine etkileri incelenmiştir. Bu çalışmalarda probiyotikler farklı formlarda, farklı zaman aralıklarında ve farklı dozlarda uygulandığından karşılaştırma yapmak güç olsa da elde edilen bulgular *H. pylori* tedavisinde tek başına probiyotik kullanımının *H. pylori* yoğunluğunda azalma sağladığını bildirmektedir (Cats vd., 2003; Pantoflickova vd., 2003; Boltin ve Consultant, 2016; Namkin vd., 2016). Ayrıca Losurdo vd. (2018) tek başına probiyotik tedavisinin, inceledikleri vakalarının %14'ünde *H. pylori* eradikasyonunu sağladığını saptamışlardır. Bazı probiyotik suşlarının *H. pylori* gelişimini inhibe ettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur ve probiyotik bakteriler tarafından salgılanan otolisinlerin ve laktat gibi fermentasyon ürünlerinin üretiminin *H. pylori* gelişimini inhibe ettiği düşünülmektedir (Apostolidis vd., 2011; Schulz vd., 2015; Lee vd., 2017).

Çizelge 1. *H. pylori* tedavisinde probiyotiklerin tek başına kullanıldığı klinik çalışmalar

Hasta Grubu (Tedavi/Kontrol)	Çalışma Metodu	Hedef	Sonuçlar	Referans
<i>H. pylori</i> pozitif olan 31 hasta	8 haftalık 2 grup; 1. grup: Günde 2 kez 90g yoğurt 2. grup: Günde 2 kez 90g yoğurt + probiyotik ( <i>Lactobacillus gasseri</i> OGLL2716)	Probiyotik takviyesinin <i>H. pylori</i> 'nin eradikasyon oranı ve tedavinin yan etkileri üzerine etkisinin belirlenmesi	Tedavinin 2. aşamasında probiyotik takviyesinin <i>H. pylori</i> kolonizasyon oranını önemli oranda düşürdüğü ve tedavi kaynaklı mide rahatsızlıklarının daha az görüldüğü belirlenmiştir.	Sakamoto vd., 2001
<i>H. pylori</i> pozitif olan 14 hasta	3 haftalık 2 grup; 1. grup: Günde 3 kez <i>L. casei</i> içeren fermente süt ile tedavi 2. grup: Kontrol grubu	<i>L. casei</i> 'nin üreaz aktivitesi üzerine etkisinin belirlenmesi	<i>L. casei</i> takviyesi uygulanan 14 hastadan 9'unda (%64) kontrol grubundaki 6 kişiden 2'sinde (%33) üreaz aktivitesinin azaldığı belirlenerek <i>L. casei</i> 'nin <i>in vivo</i> olarak <i>H. pylori</i> üzerindeki baskılayıcı etkisine yönelik bir eğilim saptanmıştır.	Cats vd., 2003

Çizelge 1. Devam

Hasta Grubu (Tedavi/Kontrol)	Çalışma Metodu	Hedef	Sonuçlar	Referans
<i>H.pylori</i> pozitif olan 50 hasta (25/25)	16 haftalık 2 grup; 1.grup: İlk 3 hafta günde 2 kez, 13 hafta günde 1 kez <i>L. johnsonii</i> içeren fermente süt ile tedavi 2.grup: <i>L. johnsonii</i> içermeyen plasebo fermente süt ile tedavi	Antibiyotik alımı olmaksızın <i>L. johnsonii</i> içeren fermente sütün <i>H.pylori</i> yoğunluğu üzerine etkisinin belirlenmesi	Antrumda <i>H. pylori</i> yoğunluğu, 3 haftalık <i>L. johnsonii</i> içeren fermente süt alınımından sonra deneklerin %75'inde azalırken, plasebo grubundaki azalma %38'dir. 16 haftalık <i>L. johnsonii</i> içeren fermente süt alınımından sonra da <i>H. pylori</i> yoğunluğunda azalma ve antral gastritin şiddeti ve etkinliğinde azalma saptanmıştır.	Pantoflickova vd., 2003
<i>H.pylori</i> pozitif olan 28 çocuk (9-12 yaşları arasında) (14/14)	1 aylık 2 grup; 1.grup: Günde 1 kez 250mg <i>Saccharomyces boulardii</i> içeren probiyotik kapsülü 2.grup: Günde 1 kez plasebo	<i>Saccharomyces boulardii</i> 'nin <i>H. pylori</i> 'nin kolonizasyonu üzerine etkisinin belirlenmesi	<i>Saccharomyces boulardii</i> 'nin insan gastrointestinal sistemindeki <i>H. pylori</i> kolonizasyonunu azaltmada olumlu bir etkiye sahip olduğu ancak tek başına tedavi olarak kullanıldığında eradikasyon üzerine önemli bir etkisi olmadığı saptanmıştır.	Namkin vd., 2016
<i>H.pylori</i> pozitif olan 50 hasta (25/25)	4 haftalık 2 grup; 1.grup: Günde 2 kez <i>L.acidophilus</i> , <i>L.rhamnosus</i> ve <i>L. sporogenes</i> içeren probiyotik kapsülü 2.grup: Günde 2 kez probiyotik (ksilooligosakkarit ve inülin) içeren plasebo	Probiyotiklerin <i>H.pylori</i> 'nin eradikasyon hızı ve tedavinin yan etkileri üzerine etkisinin belirlenmesi	<i>H. pylori</i> eradikasyon oranında 2 grup arasında önemli bir fark bulunamamakla birlikte bu sonucun plasebonun içerdiği probiyotiklerin kontrol grubunun eradikasyon oranını arttırmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca probiyotiklerin bulunduğu 1. grupta yan etkilerin görülme sıklığı daha düşük bulunmuştur.	Lee vd., 2017

**Probiyotik ile takviye edilen tedavi rejimlerinin *H. pylori* eradikasyonu üzerine etkisi**

*H. pylori* enfeksiyonunda antibiyotik bazlı tedaviler başlangıçta etkili olmasına rağmen, amoksisilin, klaritromisin, metronidazol gibi yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı *H. pylori*'nin antibiyotik dirençli kolonizasyon suşlarının hızlı gelişimi kısa sürede bu tedavilerin başarı oranını düşürmekte ve antibiyotik tedavisi, antibiyotik direnci potansiyeli olan *H. pylori*'yi her zaman inhibe edememektedir. *H. pylori* enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotik direncinin üstesinden gelmek için antimikrobiyal stratejiler gereklidir ve bu bağlamda probiyotiklerin kullanılması umut vericidir (Lionetti vd., 2010; Apostolidis vd., 2011;

Lü vd., 2016; McFarland vd., 2016; Haghdoost vd., 2017; Mathipa ve Thantsha, 2017).

Çizelge 2'de belirtilen çalışmalarda *H. pylori* pozitif hastaların tedavi rejimleri probiyotikler ile takviye edilerek probiyotiklerin hem *H. pylori*'nin eradikasyon oranlarına hem de tedavinin yan etkilerine etkisi incelenmiştir. Bu çalışmaların sonucunda probiyotikler ile takviye edilen tedavilerin (standart üçlü, ardışık tedavi vb.) *H. pylori*'nin eradikasyon oranlarını iyileştirdiği (Emara vd., 2016; McFarland vd., 2016; Feng vd., 2017; Haghdoost vd., 2017; Zhu ve Liu, 2017) ve tedavinin sebep olduğu ishal, bulantı, kusma, tat bozukluğu, metalik tat, ağız iltihabı, kabızlık, karın ağrısı ve şişliği gibi yan etkileri azaltarak hasta uyumunu arttırdığı saptanmıştır (Yaşar vd.,

2010; Emara vd., 2016; Feng vd., 2017; Haghdoost vd., 2017). Probiyotik takviyesi hem tedavi sırasında hem de *H. pylori*'nin yok edilmesinden sonra gözlemlenen bağırsak

mikrobiyota bileşiminin dengesizliğini azaltarak komplikasyon gelişmesini engellemekte ve hasta uyumunda önemli bir rol oynamaktadır (Boltin ve Consultant, 2016; Lü vd., 2016).

Çizelge 2. *H.pylori* eradikasyon tedavisinde probiyotik ile takviye edilen tedavi rejimlerinin uygulandığı klinik çalışmalar

Hasta Grubu (Tedavi /Kontrol)	Çalışma Metodu	Hedef	Sonuçlar	Referans
<i>H.pylori</i> pozitif olan 120 hasta (60/60)	7 günlük 2 grup; 1.grup: Standart üçlü tedavi + probiyotik ( <i>L.acidophilus</i> ) 2.grup: Standart üçlü tedavi	Probiyotiklerin <i>H. pylori</i> eradikasyon oranı üzerine etkisinin belirlenmesi	Probiyotik ile takviye edilen tedavinin <i>H. pylori</i> eradikasyon oranını önemli ölçüde arttırdığı (%88'e karşı %72) ve antibiyotik tedavisinin karın ağrısı, bulantı, ishal gibi yan etkilerini azalttığı saptanmıştır.	Canducci vd., 2000
<i>H.pylori</i> pozitif olan 86 çocuk hasta (39/47)	7 günlük 2 grup; 1. grup: Standart üçlü tedavi + probiyotik ( <i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001) içeren fermente süt 2. grup: Standart üçlü tedavi	Probiyotik fermente içeceğin <i>H.pylori</i> 'nin eradikasyon oranı ve tedavinin yan etkileri üzerine etkisinin belirlenmesi	<i>H. pylori</i> eradikasyon oranı probiyotik fermente içeceğin olduğu 1. grupta daha yüksek bulunmuştur ve probiyotik takviyesinin antibiyotik tedavisi dolayısıyla gelişen gastrit rahatsızlığını tedavi edici etkisi olduğu belirlenmiştir.	Sykora vd., 2005
<i>H.pylori</i> pozitif olan 206 hasta (105/101)	8 haftalık 2 grup; 1.grup: Standart üçlü tedavi + probiyotik + sığır laktoferrin (bLf) 2.grup: Standart üçlü tedavi	Probiyotik + bLf'nin <i>H. pylori</i> eradikasyon hızı ve yan etkiler üzerine etkisinin belirlenmesi	Üçlü tedavi + bLf+Pb grubunun <i>H.pylori</i> eradikasyon oranı daha yüksek bulunmuştur ve bu gruptaki yan etkiler hem tedavi sırasında hem de sonrasında daha az görülmüştür.	Bortoli vd., 2007
<i>H.pylori</i> pozitif olan 76 hasta (38/38)	14 günlük 2 grup; 1.grup: Standart üçlü tedavi+ <i>Bifidobacterium</i> içeren probiyotik yoğurt 2.grup: Standart üçlü tedavi+Plasebo	Probiyotik yoğurdun <i>H.pylori</i> 'nin eradikasyon hızı ve tedavinin yan etkileri üzerine etkisinin belirlenmesi	<i>H. pylori</i> eradikasyon oranı probiyotik yoğurdun olduğu 1. grupta daha yüksek saptanmış (%66,2'ye karşı %53) ve tedavinin yan etkilerinden ağz iltihabı ve kabızlık sıklığında önemli ölçüde azalma belirlenmiştir.	Yaşar vd., 2010



Çizelge 2. Devam

Hasta Grubu (Tedavi / Kontrol)	Çalışma Metodu	Hedef	Sonuçlar	Referans
<i>H.pylori</i> pozitif olan 66 çocuk hasta (33/33)	4 haftalık 2 grup; 1. grup: Standart üçlü tedavi + Probiyotik ( <i>L.acidophilus</i> , <i>L.casei</i> , <i>L.rhamnosus</i> , <i>B. breve</i> , <i>L.bulgaricus</i> , <i>B.infantis</i> , ve <i>S.thermophilus</i> ) 2.grup: Standart üçlü tedavi + Plasebo	Probiyotiklerin <i>H.pylori</i> 'nin eradikasyon oranı ve tedavinin yan etkileri üzerine etkisinin belirlenmesi	<i>H. pylori</i> eradikasyon oranı probiyotiklerin olduğu 1. grupta (%90,9) 2. gruba (%69,7) kıyasla önemli derecede ( $p < 0.05$ ) yüksek bulunmuştur. Ayrıca bulantı, kusma ve ishal yan etkilerinin azaldığı belirlenmiştir.	Ahmad vd., 2013
<i>H.pylori</i> pozitif olan 167 hasta (90/77)	4 haftalık 2 grup; 1.grup: Standart üçlü tedavi+ probiyotik ( <i>L.Rosell-52</i> , <i>L.Rosell-11</i> , <i>B.Rosell-1755</i> , <i>S.boulardii</i> ) 2.grup: Standart üçlü tedavi	Probiyotiklerin <i>H.pylori</i> 'nin eradikasyon hızı ve tedavinin yan etkileri üzerine etkisinin belirlenmesi	Probiyotik ile takviye edilen tedavinin <i>H. pylori</i> eradikasyon oranını önemli derecede arttırdığı (%93,3'e karşı %81,8) ve antibiyotik tedavisinin yan etkilerini azalttığı belirlenmiştir.	Grgov vd., 2016
<i>H.pylori</i> pozitif olan 6 hasta	2 haftalık 2 grup; 1. grup: Standart üçlü tedavi 2. grup: Standart üçlü tedavi + probiyotik ( <i>Streptococcus faecium</i> + <i>Bacillus subtilis</i> )	Probiyotiklerin <i>H. pylori</i> tedavisinin yan etkileri üzerine etkisinin belirlenmesi	Standart üçlü tedavi grubuna kıyasla, standart üçlü tedavi + probiyotik grubunun gastrointestinal semptomların yanında, deri tahrişi, baş ağrısı ve dönmesi, rahatsızlık hissi gibi yan etkileri azalttığı belirlenmiştir.	Oh vd., 2016
<i>H.pylori</i> pozitif 112 hasta	7 ya da 14 günlük 2 grup; 1.grup: Standart üçlü tedavi+ Probiyotik ( <i>Saccharomyces boulardii</i> kapsülü) 2.grup: Standart üçlü tedavi+Plasebo	Probiyotiklerin <i>H.pylori</i> 'nin eradikasyon hızı ve tedavinin yan etkileri üzerine etkisi	Standart üçlü tedavi + probiyotik grubunda %100 tedavi oranı sağlanmış ve tedavinin yan etkilerinde azalma görülmüştür.	Chotivitayatarakorn vd., 2017
<i>H.pylori</i> pozitif 159 hasta	2 haftalık 3 grup; 1.grup: Ardışık tedavi + Probiyotik ( <i>B. animalis subsp. lactis</i> ) 2.grup: Ardışık tedavi + Plasebo 3. grup: Ardışık tedavi	Probiyotiklerin <i>H. pylori</i> 'nin eradikasyon hızı ve tedavinin yan etkileri üzerine etkisinin belirlenmesi	Ardışık tedavi grubuna kıyasla, ardışık tedavi + probiyotik grubunun <i>H. pylori</i> eradikasyon oranı daha yüksektir (%86,8'e karşı %70,8) ve ardışık tedavi + probiyotik grubunda yan etkiler daha az görülmüştür.	Çekin vd., 2017

Çizelge 2. Devam

Hasta Grubu (Tedavi / Kontrol)	Çalışma Metodu	Hedef	Sonuçlar	Referans
<i>H. pylori</i> pozitif olan 176 hasta (88/88)	10 günlük 2 grup; 1.grup: Standart üçlü tedavi + Probiyotik 2.grup: Standart üçlü tedavi + Plasebo	Probiyotiklerin <i>H. pylori</i> 'nin eradikasyon hızı ve tedavinin yan etkileri üzerine etkisinin belirlenmesi	<i>H. pylori</i> eradikasyon oranı probiyotik takviyeli 1. grupta (%78,4) 2. gruba (%64,8) kıyasla yüksek bulunmuştur. Ayrıca 1. grupta yan etkilerin ve görülme sıklığının önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır.	Haghdoost vd., 2017
<i>H. pylori</i> pozitif olan 50 çocuk hasta (25/25)	4 haftalık 2 grup; 1. grup: Standart üçlü tedavi + Probiyotik ( <i>Lactobacillus reuteri</i> ) 2. grup: Standart üçlü tedavi	Probiyotik takviyesinin <i>H. pylori</i> tedavisinde eradikasyon oranını etkileyip etkilemediğinin belirlenmesi	<i>H. pylori</i> eradikasyon oranı 1. grupta (% 88) 2. gruba (%76) kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu gruptaki yan etkiler hem tedavi sırasında hem de sonrasında daha az görülmüştür.	Shahraki vd., 2017
<i>H. pylori</i> pozitif olan 30 hasta (10/10/10)	2 haftalık 2 grup, 4 haftalık 1 grup; 1. grup: İlk 14 gün konkomitant tedavi + <i>Saccharomyces boulardii</i> içeren probiyotik takviyesi 2. grup: İlk 14 gün konkomitant tedavi + 15-28. günler <i>S. boulardii</i> içeren probiyotik takviyesi 3. grup: İlk 14 gün konkomitant tedavi	En etkili <i>H. pylori</i> tedavisinin belirlenmesi, probiyotiklerin tedavinin yan etkileri üzerine etkisinin belirlenmesi	En etkili eradikasyon yöntemi antibiyotik + probiyotik (1-14. günler arası) uygulaması olarak belirlenmiştir.	Wang vd., 2017b

Standart Üçlü Tedavi: Günde 2 kez 1 adet Proton Pompa İnhibitörü (PPI) + 2 adet antibiyotik (Amoksisilin, Klaritromisin, Metronidazol vb.)

Ardışık Tedavi: İlk hafta: Proton Pompa İnhibitörü (PPI) + Amoksisilin;

İkinci hafta: PPI + Klaritromisin+Metronidazol

Konkomitant Tedavi: Günde 2 kez 1 adet Proton Pompa İnhibitörü (PPI) + 3 adet antibiyotik (Amoksisilin, Klaritromisin, Tinidazol vb.)

### Probiyotiklerin *H. pylori* tedavisinin yan etkileri üzerine etkisi

*H. pylori* eradikasyonu zorlu ve uzun süreli bir tedavi süreci gerektirmektedir. Bu nedenle tedavide birçok yan etki görülebilmektedir. Özellikle çocuklar yoğun antibiyotik tedavisinden önemli oranda etkilenmektedir. Probiyotik takviyesinin eradikasyon oranını etkilemenin yanında yan etkileri azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (Zhu vd., 2014; Aiba vd., 2015; Lü vd., 2016; Oh vd., 2016). Probiyotik takviyesinde

dikkat edilmesi gereken önemli noktalar; zamanlama ve uygulamanın sürekliliğidir. Probiyotüğün türü ve dozu, uygulanan yaş aralıkları ve coğrafi bölgeler sağlanan faydanın oranı üzerinde etkili olabilecek diğer faktörlerdir. Özellikle çocukların, probiyotik ve antibiyotik kombinasyonundan oluşan tedaviye hem tedavinin hızı hem de yan etkilerin azaltılması bakımından olumlu yönde cevap verdikleri görülmüştür (Ahmad vd., 2013; Shahraki vd. 2017).

## SONUÇ

İnsan gastrointestinal mikrobiyotasının etki mekanizması tam olarak anlaşılammakla birlikte insan sağlığında önemli bir rol oynadığı ve bazı gastrointestinal hastalıklardan sorumlu olduğu açıktır. *H. pylori* enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılan standart antibiyotik tedaviler, dirençli suşlar ve yan etkiler sebebiyle hastanın tedaviyi tamamlamadaki isteksizliği gibi nedenlerle zaman geçtikçe daha az etkili olmakta, *H. pylori* eradikasyonunda bu tedavi süreçlerinin sonuçları öngörülemede ve büyük oranlarda başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. Bu sebeple *H. pylori* enfeksiyonunu tedavi etmek için alternatif yaklaşımların belirlenmesi zorunluluğu doğmuştur. Yapılan çalışmalar probiyotiklerin, tek başına kullanıldıklarında *H. pylori* enfeksiyonunun yoğunluğunu azalttığını, antibiyotik tedavisine takviye olarak kullanıldığında hem antibiyotiklerin etkinliğini arttırdığını hem de çeşitli etki mekanizmalarıyla *H. pylori* eradikasyon oranlarını iyileştirdiğini ayrıca tedaviye bağlı yan etkileri, yan etkilerin görülme sıklığını ve hastalığa bağlı birçok klinik semptomu azalttığını göstermektedir. Bu bağlamda *H. pylori* enfeksiyonlarının tedavisinde hem antibiyotik direncinin üstesinden gelmek hem de yan etkiler kaynaklı hasta uyumsuzluğunu azaltmak için probiyotiklerin kullanılması alternatif bir strateji olarak umut vericidir.

## KAYNAKLAR

Ahmad, K., Fatemeh, F., Mehri, N., Maryam, S. (2013). Probiotics for the Treatment of Pediatric *Helicobacter pylori* Infection: A Randomized Double Blind Clinical Trial. *Iran J Pediatr*, 23(1): 79-84.

Aiba, Y., Nakano, Y., Koga, Y., Takahashi, K., Komatsu, Y. (2015). A highly acid-resistant novel strain of *Lactobacillus jonsenii* No.1088 has antibacterial activity, including that against *Helicobacter pylori*, and inhibited gastrin-mediated acid production in mice. *Microbiologyopen*, 4:465-474.

Akalın, A.S., Erişir, D. (2008). Effects of Inulin and Oligofructose on the Rheological Characteristics and Probiotic Culture Survival in Low-Fat Probiotic Ice Cream. *J Food Sci*, 73(4): 184-188, doi:10.1111/j.1750-3841.2008.00728.x.

Akalın, A.S., Unal, G. (2005). Probiyotikler ve Allerji. *GIDA*, 30(1): 43-48.

Alvi, S., Javeed, A., Akhtar, B., Sharif, A., Akhtar, M.F. (2017). Probiotics for cure of *Helicobacter pylori* infection: A review. *Int J Food Prop*, 20(10): 2215–2222, doi: 10.1080/10942912.2016.1233432.

Apostolidis, E., Kwon, Y.I., Shinde, R. Ghaedian, R., Shetty, K. (2011). Inhibition of *Helicobacter pylori* by fermented milk and soymilk using select lactic acid bacteria and link to enrichment of lactic acid and phenolic content. *Food Biotechnol*, 25:58–76, doi:10.1080/08905436.2011.547118.

Boltin, D., Consultant, M. (2016). Probiotics in *Helicobacter pylori*-induced peptic ulcer disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 30: 99-109, doi:10.1016/j.bpg.2015.12.003

Bortoli N, Leonardi G, Ciancia E, Merlo, A., Bellini, M., Costa, F., Mumolo, M.G., Ricchiuti, A., Cristiani, F., Santi, S., Rossi, M., Marchi, S. (2007). *Helicobacter pylori* eradication: A randomized prospective study of triple therapy versus triple therapy plus lactoferrin and probiotics. *Am J Gastroenterol*, 102: 951–956, doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01085.x.

Canducci, F., Armuzzi, A., Cremonini, F., Cammarota, G., Bartolozzi, F., Pola, P., Gasbarrini, G., Gasbarrini, A. (2000). A lyophilized and inactivated culture of *Lactobacillus acidophilus* increases *Helicobacter pylori* eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther*, 47(7): 1625-1629.

Cats, A., Kuipers, E. J., Bosschaert, M. A. R., Pot, R. G. J., Vandenbrouckegrauls, C. M. J. E., Kusters, J. G. (2003). Effect of frequent consumption of a *Lactobacillus casei*-containingmilk drink in *Helicobacter pylori*-colonized subjects. *Aliment Pharmacol Ther*, 17: 429–435, doi: 10.1046/j.0269-2813.2003.01452.x.

Ceapa, C., Rezaiki, L., Kleerebezem, M., Knol, J., Oozeer, R. (2013). Influence of fermented milk products, prebiotics and probiotics on microbiota composition and health. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 27: 139–155, doi:10.1016/j.bpg.2013.04.004.

- Chotivitayatarakorn, P., Siramolpiwat, S., Chonprasertsuk, S., Kanokwanvimol, A., Anupong Tangaroonsanti, A., Bhanthumkomol, P., Bubpha Pornthisarn, B., Mahachai, V., Vilaichone, R.K. (2017). Effectiveness of 7-Day and 14-Day Moxifloxacin-Dexlansoprazole Based Triple Therapy and Probiotic Supplement for *Helicobacter pylori* Eradication in Thai Patients with Non-Ulcer Dyspepsia: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Study. *Gastroenterology*, 152(5): 250, doi:10.1016/S0016-5085(17)31129-0.
- Cindoğlu, Ç., Uyanıkoğlu, A., Sert, U., Yenice, N. (2017). *Helicobacter pylori* eradikasyonunda ardışık 5+5 (10) günlük ve ardışık 7+7 (14) günlük tedavilerin karşılaştırılması. *Akad Gastroenterol Derg*, 16(3): 91-96, doi:10.17941/agd.351642.
- Coconnier, M.H., Lievin, V., Hemery, E., Servin, A.L. (1998). Antagonistic Activity against *Helicobacter* Infection *In Vitro* and *In Vivo* by the Human *Lactobacillus acidophilus* Strain LB. *Appl Environ Microbiol*, 64(11): 4573–4580.
- Çekin, A.H., Şahintürk, Y., Harmandar, F.A., Uyar, S., Yolcular, B.O., Çekin, Y. (2017). Use of probiotics as an adjuvant to sequential *H. pylori* eradication therapy: impact on eradication rates, treatment resistance, treatment-related side effects, and patient compliance. *Türk J Gastroenterol*, 28: 3-11.
- Dang, Y., Reinhardt, J.D., Zhou, X., Zhang, G. (2014). The Effect of Probiotics Supplementation on *Helicobacter pylori* Eradication Rates and Side Effects during Eradication Therapy: A Meta-Analysis. *Plos One*, 9(11): 111030, doi: 10.1371/journal.pone.0111030.
- Domingo, J.J.S. (2017). Review of the role of probiotics in gastrointestinal diseases in adults. *Gastroenterol Hepatol*, 40(6): 417-429.
- Dore, M.P., Goni, E., Di Mario, F. (2015). Is There a Role for Probiotics in *Helicobacter pylori* Therapy?. *Gastroenterol Clin N Am*, 44: 565–575, doi:10.1016/j.gtc.2015.05.005.
- Emara, M.H., Elhawari, S.A., Yousef, S. Radwan, M.I., Abdel-Aziz, H.R. (2016). Emerging Role of Probiotics in the Management of *Helicobacter pylori* Infection: Histopathologic Perspectives. *Helicobacter*, 21: 3–10, doi: 10.1111/hel.12237.
- Fahey, J.W., Stephenson, K.K., Wallace, A.J. (2015). Dietary amelioration of *Helicobacter* infection. *Nutr Res*, 35: 461-473, doi:10.1016/j.nutres.2015.03.001.
- FAO/WHO (2001). Report on Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. FAO/WHO Report No. 10-1-2001, Cordoba, Argentina.
- Felley, C., Michetti, P. (2003). Probiotics and *Helicobacter pylori*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 17(5): 785–791, doi:10.1016/S1521-6918(03)00070-2.
- Feng, J.R., Wang, F., Qiu, X., McFarland, L.V., Chen, P.F., Zhou, R., Liu, J., Zhao, Q., Li, J. (2017). Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in children: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*, 73: 1199–1208, doi:10.1007/s00228-017-2291-6.
- Grgov, S., Tasic, T., Radovanovic-Dinic, B., Benedeto-Stojanov, D. (2016). Can probiotics improve efficiency and safety profile of triple *Helicobacter pylori* eradication therapy? A prospective randomized study. *Vojnosanit Pregl*, 73(11): 1044–1049, doi:10.2298/VSP150415127G.
- Gueimonde, M., Ouwehand, A.C., Salminen, S. (2004). Safety of probiotics. *Scand J Nutr*, 48(1): 42-48, doi:10.1080/11026480410026447.
- Haghdoust, M., Taghizadeh, S., Montazer, M., Poorshahverdi, P., Ramouz, A. and Fakour, S. (2017). Double strain probiotic effect on *Helicobacter pylori* infection treatment: A double-blinded randomized controlled trial. *Caspian J Intern Med*, 8(3): 165-171, doi:10.22088/cjim.8.3.165.
- Hamilton-Miller, J.M.T. (2003). The role of probiotics in the treatment and prevention of *Helicobacter pylori* infection, *Int J Antimicrob Agents*, 22: 360-366, doi:10.1016/S0924-8579(03)00153-5.

- Horie, K., Horie, N., Abdou, A.M., Yang, J.O., Yun, S.S., Chun, H.N., Park, C.K., Kim, M., Hatta, H. (2004). Suppressive effect of functional drinking yogurt containing specific egg yolk immunoglobulin on *Helicobacter pylori* in humans. *J Dairy Sci*, 87(12): 4073-4079.
- Hu, Y., Zhu, Y., Lu, N.H. (2017). Novel and Effective Therapeutic Regimens for *Helicobacter pylori* in an Era of Increasing Antibiotic Resistance. *Front Cell Infect Microbiol*, 7:168, doi: 10.3389/fcimb.2017.00168
- IARC (2012). IARC (International Agency for Research on Cancer) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications-volumes/> (Erişim tarihi: 01.10.2018).
- Khalil, M.A., El-Sheekh, M.M., El-Adawi, H.I., El-Deeb, N.M., Hussein, M.Z. (2015). Efficacy of microencapsulated lactic acid bacteria in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Res Med Sci*, 20: 950-957, doi: 10.4103/1735-1995.172782.
- Lee, C.Y., Shih, H.C., Yu, M.C., Lee, M.Y., Chang, Y.L., Lai, Y.Y., Lee, Y.C., Kuan, Y.H., Lin, C.C. (2017). Evaluation of the Potential Inhibitory Activity of a Combination of *L. Acidophilus*, *L. Rhamnosus* and *L. Sporogenes* on *Helicobacter pylori*: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Chin J Integr Med*, 23(3): 176-182, doi:10.1007/s11655-016-2531-0.
- Lionetti, E., Indrio, F., Pavone, L., Borrelli, G., Cavallo, L., Francavilla, R. (2010). Role of Probiotics in Pediatric Patients with *Helicobacter pylori* Infection: A Comprehensive Review of the Literature. *Helicobacter*, 15: 79-87.
- Losurdo, G., Cubisino, R., Barone, M. Principi, M., Leandro, G., Ierardi, E., Leo A.D. (2018). Probiotic monotherapy and *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review with pooled-data analysis. *World J Gastroenterol*, 7; 24(1): 139-149, doi:10.3748/wjg.v24.i1.139.
- Lü, M., Yu, S., Deng, J., Yan, Q., Yang, C., Xia, G., Zhou, X. (2016). Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Plos One*, 11(10): e0163743, doi:10.1371/journal.pone.0163743.
- Mantegazza, C., Molinarib, P., D'Auriaa, E., Sonnino, M., Morellib, L., Zuccottia G.V. (2018). Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children: A review and new evidence on *Lactobacillus rhamnosus* GG during and after antibiotic treatment. *Pharmacol Res*, 128: 63-72, doi:10.1016/j.phrs.2017.08.001.
- Mathipa, M.G., Thantsha, M.S. (2017). Probiotic engineering: towards development of robust probiotic strains with enhanced functional properties and for targeted control of enteric pathogens. *Gut Pathog*, 9:28, doi: 10.1186/s13099-017-0178-9.
- McFarland, L.V., Huang, Y., Wang, L., Malferteiner, P. (2016). Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United European Gastroenterol J*, 4(4): 546-561, doi:10.1177/2050640615617358.
- Namkin, K., Zardast, M., Fatemeh Basirinejad, F. (2016). *Saccharomyces boulardii* in *Helicobacter pylori* Eradication in Children: A Randomized Trial From Iran. *Iran J Pediatr*, 26(1): e3768, doi:10.5812/ijp.3768.
- Oh, B., Kim, J.W., Kim, B.S. (2016). Changes in the Functional Potential of the Gut Microbiome Following Probiotic Supplementation during *Helicobacter pylori* Treatment. *Helicobacter*, 21: 493-503, doi:10.1111/hel.12306.
- Özdemir, Ö. (2015). Prebiyotikler, Probiyotikler ve Alerji. [https://www.researchgate.net/profile/Oner\\_Ozdemir/publication/307210567\\_Prebiyotikler\\_Probiyotikler\\_ve\\_Alerji/links/57c4881a08aeb04914357df7/Prebiyotikler-Probiyotikler-ve-Alerji.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Oner_Ozdemir/publication/307210567_Prebiyotikler_Probiyotikler_ve_Alerji/links/57c4881a08aeb04914357df7/Prebiyotikler-Probiyotikler-ve-Alerji.pdf) (Erişim tarihi: 20.04.2018).
- Pan, M., Wan, C., Xie, Q., Huang, R., Tao, X. Shah, N.P., Wei, H. (2016). Changes in gastric microbiota induced by *Helicobacter pylori* infection and preventive effects of *Lactobacillus plantarum* ZDY 2013 against such infection. *J Dairy Sci*, 99(2):970-981, doi:10.3168/jds.2015-10510.

- Pantoflickova, D., Corthesy-Theulaz, I., Dorta, G., Stolte, M., Isler, P., Rochat, F., Enslin, M., Blum, A. L. (2003). *Lactobacillus johnsonii* on *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*, 18: 805–813, doi:10.1046/j.0269-2813.2003.01675.x.
- Patel, A., Shah, N., Prajapati, J.B. (2014). Clinical application of probiotics in the treatment of *Helicobacter pylori* infection: A brief review. *J Microbiol Immunol Infect*, 47: 429–437, doi:10.1016/j.jmii.2013.03.010.
- Sachdeva, A., Rawat, S., Nagpal, J. (2014). Efficacy of fermented milk and whey proteins in *helicobacter pylori* eradication: A review. *World J Gastroenterol*, 20(3): 724–737, doi:10.3748/wjg.v20.i3.724.
- Sakamoto I., Igarashi M., Kimura K., Takagi A., Miwa T., Koga, Y., (2001). Suppressive effect of *Lactobacillus gasseri* OLL 2716(LG21) on *Helicobacter pylori* infection in humans. *J Antimicrob Chemother*, 47: 709–710.
- Schulz, C., Koch, N., Schütte, K. Pieper, D.H., Malferteiner, P. (2015). *H. pylori* and its modulation of gastrointestinal microbiota. *J Dig Dis*, 16: 109–117, doi:10.1111/1751-2980.12233.
- Shahraki, T., Shahraki, M., Shahri, E.S., Mohammadi, M. (2017). No significant impact of *Lactobacillus reuteri* on eradication of *Helicobacter pylori* in children (Double blind randomized clinical trial). *Iran Red Crescent Med J*, 19(3):e42101, doi: 10.5812/ircmj.42101.
- Sykora, J., Valeckova, K., Amlerova, J., Siala, K., Dedek, P., Watkins, S., Varvarovska, J., Stozicky, F., Pazdiora, P., Schwarz, J. (2005). Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN- 114 001 and the eradication of *H. pylori* in children, A prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol*, 39(8): 692–698.
- Vitor, J.M.B., Vale, F.F. (2011). Alternative therapies for *Helicobacter pylori*: probiotics and phytomedicine. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 63: 153–164, doi: 10.1111/j.1574-695X.2011.00865.x.
- Wang, F., Feng, J., Chen, P. Liu, X., Ma, M., Zhou, R., Chang, Y., Liu, J., Li, J., Zhao, Q. (2017a). Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 41: 466–475, doi: 10.1016/j.clinre.2017.04.004.
- Wang, Z.J., Chen, X.F., Zhang, Z.X., Li, Y.C., Deng, J., Tu, J., Song, Z.Q., Zou, Q.H. (2017b). Effects of anti-*Helicobacter pylori* concomitant therapy and probiotic supplementation on the throat and gut microbiota in humans. *Microb Pathog*, 109: 156–161, doi:10.1016/j.micpath.2017.05.035.
- Wen, J. Peng, P., Chen, P., Zeng, L., Pan, Q., Weil, W., He1, J. (2017). Probiotics in 14-day triple therapy for Asian pediatric patients with *Helicobacter pylori* infection: a network meta-analysis. *Oncotarget*, 8,(56): 96409–96418.
- Yaşar, B., Abut, E., Kayadibi, H., Toros, B., Sezikli, M., Akkan, Z., Keskin, Ö., Övünç Kurdaş, O. (2010). Probiyotiklerin *Helikobakter pilori* eradikasyon tedavisindeki etkinliği. *Türk J Gastroenterol*, 21(3): 212–217, doi:10.4318/tjg.2010.0090.
- Zhu, X.Y., Liu, F. (2017). Probiotics as an adjuvant treatment in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Dig Dis*, 18: 195–202, doi:10.1111/1751-2980.12466.