

Konstipasyonun Diyet Tedavisinde Probiyotiklerin Önemi

Muhsin ÖZTÜRK*, Erdi ERGENE**

Öz

Konstipasyon toplumun birçok kesiminde görülen ancak özellikle çocukluk, gebelik ve yaşlılık dönemlerinde daha sık rastlanılan bir semptomdur. Hastalar üzerinde oluşturduğu rahatsızlıklar, iş gücü kaybı, tedavi masrafları ve yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkisi dikkate alındığında önemli bir sağlık sorunu olduğu ortaya çıkmaktadır. Kronik konstipasyon tedavisinde laksatiflerden önce bir takım yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet önerileri klinik pratikte rutin hale gelmiştir. Liften zengin gıdalar ile beslenme, lif takviyelerinin eklenmesi, sıvı alımının arttırılması, düzenli egzersiz ve dışkılamanın geciktirilmemesi bu öneriler arasındadır. Bunların yanı sıra son dönemlerde probiyotiklerin de konstipasyonun tedavisinde yer alabileceğini gösteren çalışmalar yapılmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisi ve metabolitleri ile bağırsak hareketliliğinin normalleşmesini sağlayarak konstipasyon semptomlarının iyileşmesine yardımcı olur. Yapılan bu çalışmada konstipasyonun diyet tedavisinde probiyotik kullanımının etkileri ve sonuçları incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Konstipasyon, beslenme, probiyotik.

Importance of Probiotics in Diet Therapy of Constipation

Abstract

Constipation is a symptom that is seen in many parts of society but is more common in childhood, pregnancy and old age periods. It is a significant health problem when the ailments it creates on patients, loss of labor, treatment costs and negative impact on the quality of life are taken into

Derleme Makale (Review Article)

Geliş / Received: 25.11.2019 & **Kabul / Accepted:** 06.03.2020

DOI: <https://doi.org/10.38079/igusabder.650670>

* Dr. Öğr Üyesi, İstanbul Esenyurt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye, E-posta: muhsinozturk@esenyurt.edu.tr

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3076-8251>

** Sorumlu Yazar: Arş. Gör., İstanbul Esenyurt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye, E-posta: erdiergene@esenyurt.edu.tr

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7555-5148>

account. In the treatment of chronic constipation, a number of lifestyle changes and dietary recommendations before laxatives have become routine in clinical practice. These recommendations include feeding with foods rich in lifts, adding fiber supplements, increasing fluid intake, regular exercise and not delaying excretion. In addition, recent studies have shown that probiotics may also be involved in the treatment of constipation. Probiotics help improve symptoms of constipation by normalizing bowel mobility with their effect on the gut microbiota and their metabolites. In this study, the effects and results of probiotic use in the treatment of constipation were investigated.

Keywords: Constipation, nutrition, probiotic.

Giriş

Konstipasyon (kabızlık) hasta, sağlık personeli ve sağlık alanında çalışan araştırmacılara göre çok farklı şekillerde tanımlanmaktadır. Hastalar tarafından konstipasyon, düşük hacimde, sert kıvamlı, seyrek ve güç dışkılama, bağırsakları tam boşaltamama hissi, tuvalette aşırı zaman harcama olarak tanımlanabilmektedir. Klinik pratikte ise bağırsakları rahat ve tam olarak boşaltamama şikayeti ile birlikte haftada üçten az olan dışkılama sıklığı konstipasyon olarak değerlendirilebilir¹. ABD ve Birleşik Krallık'ta yürütülen epidemiyolojik çalışma çerçevesinde yapılan tanımlamada ise konstipasyon; haftada üç ya da daha az dışkılama sıklığı olarak belirtilmektedir. Genellikle haftada iki veya daha az sayıda dışkılama alışkanlığı konstipasyon olarak değerlendirilmekle beraber dışkılama sayısı tek başına yeterli bir kriter değildir². Sandler ve Drossman yürüttükleri geniş kapsamlı bir çalışmada; hastaların %52'sinin zorlu dışkılamayı, %44'ünün sert dışkılamayı, %34'ünün ise istemesine rağmen dışkılama yapamamayı ve %32'sinin seyrek dışkılamayı konstipasyon olarak değerlendirdiğini belirtmişlerdir³. Fiziksel inaktivite, düşük eğitim düzeyi, cinsel istismara uğrama öyküsü, depresyon semptomlarının varlığı, nonsteroid antiinflamatuvar ve bazı ilaçların kullanımları ile bazı hastalıklar konstipasyon için risk faktörleri arasında yer almaktadır⁴. Konstipasyon, kadınlarda, siyahilerde, sosyoekonomik durumu düşük bireyler ile kırsal kesimde yaşayan insanlarda daha sık görülmektedir⁵. Bu derlemenin amacı, toplumda sık görülen ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen konstipasyonun iyileştirilmesinde probiyotik mikroorganizma uygulamalarının etkisi üzerine genel bir değerlendirme yapmak, yapılan çalışmaların etkilerini incelemek ve bu konuda bilimsel literatür sunmaktır.

Teşhis ve Tedavi

Konstipasyonun tanınması amacıyla hasta öyküsü ve fiziki muayene, kolonoskopi, baryumlu kolon grafisi, kolon transit marker çalışması, defekografi, anorektal motilite, balon ekspulsiyonu testleri ve Roma Tanı Kriterleri, Task Force Kriterleri ve Bristol Gaita Skalası kullanılmaktadır^{6,7}.

Konstipasyon tedavisinde yaşam tarzı değişikliği, diyet önerileri ve liften zengin beslenme önerilmektedir. Diyetin düzenlenmesi çoğu hastanın tedavisinde olumlu sonuçlar vermektedir. Kahvaltı atlanmamalı, öğünler düzenli olmalı ve lif içeriği yüksek meyve-sebze ağırlıklı diyet uygulanmalıdır¹. Diyetin lif yönünde yetersiz olması sanayileşme ile ortaya çıkan bir problemdir. Günlük önerilen suda çözünmeyen lif miktarı 25-30 gramdır, ancak sanayileşmiş batı toplumlarında bu miktar 10-14 gram arasındadır⁸. Yaşam tarzı değişikliği, beslenme tavsiyeleri ve lif içeriğince zengin beslenmeye cevap vermeyen hastalara farmakolojik tedavi uygulanır. Farmakolojik tedavinin yanı sıra botulinum toksini, probiyotik takviyesi, elektriksel stimülasyon uygulamaları da kullanılmaktadır². Çeşitli probiyotik suşların konstipasyona bağlı semptomlar üzerinde faydalı etkileri olduğu bulunmuştur⁹. Laktik asit ve kısa zincirli amino asitler üreterek farklı türler arasındaki dengeyi düzenler, bağırsak peristalsisini uyarır ve dışkı pH'ını değiştirerek bağırsak hareketliliğini etkiler¹⁰. Bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisi ve metabolitleri ile bağırsak hareketliliğinin normalleşmesini sağlayarak konstipasyon semptomlarının iyileşmesine yardımcı olur¹¹. Yaşam kalitesinde düşüşe neden olan semptomlar oluşmadıkça hafif ya da aralıklı konstipasyonlar klinik öneme sahip değildir ancak hekime başvuran vakalarda yapılan tetkiklerin maliyeti ve laksatif satışlarının maliyetinin yılda milyonlarca dolara ulaştığı bildirilmektedir⁴.

Probiyotik Mikroorganizmalar ve Özellikleri

Probiyotik kelimesi Yunanca'da "yaşam için" anlamına gelir ve uzun yıllardır farklı şekillerde kullanılmakta olan bir sözcüktür¹². Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO)/Dünya Sağlık Örgütü (WHO) probiyotik bakterileri "yeterli miktarda tüketildiğinde tüketici sağlığına yarar sağlayan canlı mikroorganizmalar" olarak tanımlamıştır¹³. 1965 yılında Lilly ve Stillwell protozotolar tarafından üretilen ve ortamdaki diğer mikroorganizmaların gelişmesini teşvik eden maddeler baz alınarak

probiyotikleri, “diğer mikroorganizmaların gelişmesini stimüle eden mikroorganizmalar” olarak tanımlanmıştır^{14,15}. Probiyotiklerin en çok kabul gören tanımını ise Roy Fuller “tüketici sağlığına bireylerin intestinal mikrobiyal dengesini koruyarak veya geliştirerek yararlı olan canlı mikrobiyal gıda katkılarıdır” şeklinde tanımlamıştır¹⁴.

Probiyotik mikroorganizmaların insan sağlığı ve beslenmesi üzerinde oldukça önemli terapötik ve diyetetik özellikleri olduğu bilinmektedir¹⁶. Örneğin, patojenik bakterilerin aşırı çoğalmasını önleyebilir, bağırsakların patojenlerle invazyona karşı direncini artırabilir, epitel bariyer fonksiyonunu iyileştirebilir¹⁷. Gıdalarda probiyotik mikroorganizma kullanımı hem ürün kalitesi hem de tüketici sağlığını korumaya yöneliktir¹⁸. Probiyotik mikroorganizmaların beklenen yararlı etkiyi gösterebilmesi için probiyotik üründe en az 10^6 - 10^8 kob/ml düzeyinde olması ve alınan probiyotiklerin bağırsak sistemine canlı olarak ulaşması gerekmektedir^{19,20}. Probiyotik mikroorganizmaların belirli sayıda ve düzenli olarak tüketilmelerinin yanı sıra, alınan probiyotik mikroorganizmaların sindirim sisteminde mide asitliği, safra tuzları, çeşitli enzimler vb. koşullarda da canlılığını koruyabilmesi, yeterli miktarlarda bağırsaklara ulaşarak kolonize olması ve ürünün raf ömrü boyunca canlılıklarını koruyabilmesi gerekmektedir²¹. Probiyotik olarak en yaygın kullanılan mikroorganizmalar laktik asit bakterileri (*Lactobacillus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Leuconostoc* spp., *Pediococcus* spp., *Bifidobacterium* spp.) ve *Saccharomyces boulardii*'dir¹⁹⁻²².

Probiyotikler, sindirim ve emilime yardımcı olur¹³. Probiyotik mikroorganizmalar bağırsak mikrobiyotasını düzenleme ve dengeleme yeteneğine sahiptir²³. Gastrointestinal sistemden transit geçişleri sırasında bağırsak sağlığını destekledikleri bildirilmiştir²⁴. Konstipe bireylerde tüm bağırsak geçiş süresinin, dışkı sıklığının ve dışkı kıvamının iyileştirildiği belirtilmiştir²⁵. Günümüzde, probiyotikler fonksiyonel gıda, besin takviyesi ve ilaç formatlarında satışa sunulmaktadır. Farklı dozlarda ve mikrobiyal bileşenlerde farklı sunumlar (kapüller, tabletler, zarflar, şişeler, yiyecekler, takviyeler, süt formülleri, vb.) içeren çok çeşitli ticari ürünler klinik uygulamada probiyotik seçimini zorlaştırmaktadır²⁶.

Probiyotik Mikroorganizma Kullanımının Konstipasyon Tedavisindeki Etkileri

Ojetti ve ark. fonksiyonel konstipasyonu olan 40 yetişkin birey ile yaptıkları çalışmalarında *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 probiyotiğinin etkisini incelemişlerdir. Çalışmalarını çift kör, randomize ve plasebo kontrollü olarak tasarlamışlardır. Deneklere 4 hafta boyunca *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 probiyotiği ya da plasebo uygulanmış ve elde ettikleri sonuçlara göre *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 desteği alan hastaların bağırsak hareketliliğinin arttığı ancak dışkı kıvamında anlamlı bir farklılık olmadığını belirtmişlerdir²⁷.

An ve ark. yaptıkları çalışmada (2010) kronik kabızlığı olan 19 yaşlı hastanın diyetine 2 hafta boyunca günde 2 kez olmak üzere laktik asit bakterileri ilave etmişlerdir. Sonuçların değerlendirilmesinde anket, fekal örneklerdeki laktik asit bakteri miktarı ve zararlı enzim aktivitelerinin inhibisyonunu incelemişlerdir. Laktik asit bakterilerinin diyetle eklenmesi sonucunda bağırsak mikroflorasındaki zararlı enzim aktivitelerinin azaldığını, dışkılama sıklığı ve miktarının arttığını ancak önemli bir değişim olmadığını bildirmişlerdir²⁸.

Konspite hastalarda *Bifidobacterium lactis* HNO19 ve *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 bakterilerinin bağırsak transit süresi üzerinde olumlu etkileri olduğu belirlenmiştir. Ancak bu etki sadece 40 yaşın üzerindeki katılımcılarda görülmüştür²⁹.

Martinez ve ark. yaptıkları sistematik derleme (2017) çalışmalarında probiyotik uygulanan randomize ve plasebo kontrollü çalışmaları incelemişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre probiyotik uygulamasının yaşlı bireylerdeki kabızlığı, plasebo kontrollerine kıyasla % 10-40 oranında iyileştirdiği sonucuna varmışlardır. Ayrıca inceledikleri çalışmalarda en çok kullanılan probiyotik bakterinin *Bifidobacterium longum* olduğunu ve en etkili suş, doz ve optimal tedavi süresinin belirlenmesi için daha fazla plasebo kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir³⁰.

Koebnick ve çalışma arkadaşları kronik konstipasyon semptomları gösteren 70 hasta ile randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarında 4 hafta boyunca *Lactobacillus casei* Shirota suşunu içeren içecekten 65 ml/gün tüketmelerini sağlamışlardır. Sonuç anket ile ölçülmüş ve probiyotik içecek tüketen gruptan %89 oranında olumlu sonuç almışlardır³¹.

Bifidobacterium animalis DN-173 010 suşunu içeren fermente süt ürünlerini tüketen kişilerin büyük bir kısmında dışkıının bağırsaktan geçiş süresinin kısaldığı belirtilmiştir. 40 saatten daha uzun süreli toplam bağırsak geçiş süresine sahip yaşlı gönüllülerde yapılan bir çalışmada ise bifidobakteri suşu içeren fermente sütün düzenli olarak tüketilmesi halinde geçiş süresi önemli ölçüde kısalmıştır¹⁴.

Tabbers ve ark. çalışmalarında (2009) yaşları 3-16 arasında değişen 160 konspite çocuğa *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 içeren fermente süt ürünü, kontrol grubuna ise fermente olmamış, probiyotik içermeyen süt bazlı ürünü 3 hafta boyunca günde 2 defa tüketmelerini sağlamışlardır. Elde ettikleri sonuca göre *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 içeren fermente süt ürününün fonksiyonel kabızlığı olan çocuklarda 3 haftalık ürün tüketiminden sonra dışkılama sıklığının artmasında etkili olduğunu göstermiştir³².

Eor ve ark. *Streptococcus thermophilus* MG510 ve *Lactobacillus plantarum* LRCC5193 (LYC) suşlarını kullanarak ürettikleri probiyotik çikolatanın, bağırsak mikroflorasını modüle edebildiğini ve bağırsak fonksiyonlarını iyileştirebileceğini, böylece dışkılama sıklığını arttıracaklarını göstermektedir. Elde edilen bulgular LYC'nin kabızlık tedavisinde kullanılabileceği önerisine yol açmıştır³³.

Olgaç ve ark. çalışmalarında (2013) fonksiyonel kabızlığı olan çocuklara *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) ve laktuloz tedavilerini uygulamış ve etkinliklerini karşılaştırmıştır. Tedavi sonrası yaşam kalitelerindeki değişimleri incelemişlerdir. 53 tedavi ve 50 kontrol hastası olmak üzere toplam 103 hasta ile çalışma yürütülmüştür. Tüm çocuklara ve ailelerine tedavi başlangıcında ve bitiminde jenerik yaşam kalitesi anketi uygulamışlardır. Fonksiyonel kabızlığı olan hastalara dört hafta süreyle probiyotik (n=25) veya laktuloz (n=28) tedavileri uygulamışlardır. Probiyotik ve laktuloz gruplarında haftalık dışkılama sayısı, dışkı kıvamı, karın ağrısı, ağrılı dışkılama ve dışkı tutma davranışlarında belirgin düzelme saptandığını bildirmişlerdir³⁴.

Wegner ve ark. yaptıkları çalışmalarında (2018) fonksiyonel kabızlığı olan yaşları 3-7 arasında değişen 129 çocuk üzerinde makrogol isimli kabızlık tedavisinde kullanılan ilacın etkinliği üzerinde *Lactobacillus reuteri* DSM17938'in etkisini incelemişlerdir. Çalışmalarında katılımcılar iki gruba ayrılmış, 1. Gruba makrogol ve *Lactobacillus reuteri* DSM17938 takviyesi yapılırken 2. Gruba sadece makrogol verilmiştir. Araştırma

sonucunda *Lactobacillus reuteri* DSM17938'in olumlu etkisi olmadığı sonucuna varmışlardır³⁵.

Tabbers ve Benninga yapmış oldukları sistematik derleme sonucunda farklı probiyotiklerin kullanılmasına bağlı olarak ortaya çıkan sonuçların farklılık gösterdiğini bu nedenle fonksiyonel kabızlığı olan çocukların tedavisinde kullanılması konusunda eldeki verilerin yeterli olmadığını belirtmişlerdir³⁶.

Milliano ve ark. 2012 yılında yapmış oldukları pilot çalışmalarında 18 yaş üstü, gebeliğinin 12-34 haftaları arasında olan konstipe 20 kadına 4 hafta boyunca "Ecologic® Relief" isimli patentli çoklu probiyotik takviyesinin etkinliğini incelemişlerdir. Probiyotik takviyesinin *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52, *Bifidobacterium longum* W108, *Lactobacillus casei* W79, *Lactobacillus plantarum* W62 ve *Lactobacillus rhamnosus* W71 türlerini içerdiği belirtilmiştir. Çalışma sonucunda dışkılama sıklığında önemli bir artış gözlenmiş olup herhangi bir yan etki bildirilmemiştir, ancak çalışmanın küçük ölçekli olduğunu bu konuda plasebo kontrollü randomize çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir³⁷.

Mirghafourvand ve ark. kabız 60 hamile kadın ile yaptıkları üçlü kör, randomize ve kontrollü çalışmalarında 4 hafta boyunca günde 3 defa 300 gr geleneksel ve probiyotik ilaveli yoğurt tüketimi sağlamışlar ve süre sonunda iki grup arasında önemli bir farklılık olmadığı ancak konstipasyon semptomlarında iyileşme olduğunu belirtmişlerdir³⁸.

De Paula ve ark. simbiyotik yoğurdun fonksiyonel kabızlığı olan kadınlar üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmalarında bağırsak ile ilgili parametrelerde önemli iyileşme sağlandığını ve simbiyotik gıda kullanımının kabızlığı yönetmek için yararlı ve güvenli bir araç olduğunu bildirmişlerdir³⁹.

Guerra ve ark. fonksiyonel kabızlığı olan, yaşları 5-15 arasında değişen 59 öğrenci ile yaptıkları çalışmada öğrencileri iki gruba ayırmışlar ve bir gruba normal keçi yoğurdu diğer gruba ise *Bifidobacterium longum* ilaveli keçi yoğurdunun etkilerini 5 hafta boyunca incelemişlerdir. Çalışma sonunda her iki grupta da iyileşme gözlemlenmiş ancak *Bifidobacterium longum* ilaveli keçi yoğurdu tüketen grupta daha yüksek oranda iyileşme sağlandığını belirtmişlerdir⁴⁰.

Sonuç

Konstipasyon, bir hastalık değil kişiden kişiye değişen ve farklı şekillerde yorumlanan subjektif bir semptomdur. Ancak fiziksel, mental ve sosyal iyilik halini etkileyerek yaşam kalitesini düşüren ve toplumda çok sık görülen bir halk sağlığı sorunudur. Gastroenteroloji polikliniklerine başvurunun en sık nedenlerinden biridir. Bu nedenle konstipasyon sorunu olan bireylerin günlük yaşamlarını olağan bir şekilde sürdürebilmeleri için semptomların ortadan kaldırılması elzemdir. Tedavi amaçlı farklı metotlar denenmektedir. Alternatif bir yöntem olarak probiyotik kullanımı olumsuz yan etkileri olmamasından dolayı önemli bir yöntemdir. Probiyotik mikroorganizmaların fonksiyonel kabızlıkta faydalı olabileceği çeşitli potansiyel etki mekanizmaları bulunmaktadır. Bunlardan ilki, kabızlıkta anormal olan gastrointestinal mikrobiyotayı değiştirirler. İkincisi, probiyotik metabolitler ile bağırsak motilitesini değiştirebilir. Üçüncü olarak, bazı probiyotiklerin laktik asit ve kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini arttırarak kolon peristaltizmini iyileştiren ve bağırsak geçiş süresini kısaltabilen luminal pH'ı azaltarak etki gösterdiği belirtilmiştir. İncelenen çalışmalar sonucunda probiyotik mikroorganizmaların konstipasyonun diyet tedavisinde etkili olduğu sonucuna varılmasına rağmen çalışmalar genellikle bazı probiyotik bakteriler üzerinde yoğunlaştığı için bu konuda görüş ayrılıkları mevcuttur. Probiyotik mikroorganizmaların konstipasyon tedavisindeki etkinliğine yönelik var olan çelişkili veriler tedavide rutin kullanımı önermek için engel teşkil etmektedir. Ayrıca erişkin bireylerle yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmasına karşın pediatrik çalışmalarda beklenen sonuçların alınmadığı belirtilmiştir. Bu nedenle konu ile ilgili farklı yaş grupları, farklı probiyotik mikroorganizma ve suşlarının kullanım miktarı ve süresi üzerine daha detaylı ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Probiyotikler, standart konstipasyon tedavisinin geliştirilmesinde farklı bir seçenek olabilir, ancak probiyotik etkilerinin suşa özgü ve önceki negatif ya da pozitif çalışmaların klinik endikasyonlar oluşturmasından dolayı klinik çalışmalarda probiyotik kullanımını hususunda sonuca varılamamıştır.

KAYNAKLAR

1. Savaş MC. Konstipasyon. *Türkiye Tıp Dergisi*. 2004;11(4):204-216.

2. Bengi G, Yalçın M, Akpınar H. Kronik konstipasyona güncel yaklaşım. *Güncel Gastroenteroloji*. 2014;18(2):181-197.
3. Ateş B. Fonksiyonel konstipasyonu olan yetişkin bireylerin beslenme durumlarının değerlendirilmesi. [yüksek lisans tezi]. Ankara, Türkiye: Başkent Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2015.
4. Türkay C, Aydoğan T, Özden A. Konstipasyon tanım ve epidemiyolojisi. *Güncel Gastroenteroloji*. 2005;9(1):48-52.
5. Hsieh C. Treatment of constipation in older adults. *American Family Physician*. 2005;72(11):277-284.
6. Bolat, E. Konstipasyonlu hastaya yaklaşım. *Güncel Gastroenteroloji*. 2006;10(1):116-119.
7. Korkmaz M, Yüksel F, Ünalacak M, Ünlüoğlu İ. Kabızlık yakınması olan hastanın birinci basamakta yönetimi. *Konuralp Tıp Dergisi*. 2011;3(3):35-41.
8. Kaplan M, Kaplan FÇ, Atabek MN. Konstipasyonlu hastanın değerlendirilmesi. *Genel Tıp Dergisi*. 2001;12(4):159-163.
9. Dimidi E, Cox C, Scott SM, Whelan K. Probiotic use is common in constipation, but only a minority of general and specialist doctors recommend them and consider there to be an evidence base. *Nutrition*. 2019;61:157-163. doi.org/10.1016/j.nut.2018.11.013.
10. Picard C, Fioramonti J, Francois A, Robinson T, Neant F, Matuchansky C. Bifidobacteria as probiotic agents – physiological effects and clinical benefits. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;15;22(6):495-512. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02615.
11. Dimidi E, Christodoulides S, Scott SM, Whelan K. Mechanisms of action of probiotics and the gastrointestinal microbiota on gut motility and constipation. *Adv Nutr*. 2017;158(3):484-494. doi: 10.3945/an.116.014407.
12. Alp G, Aslım B. İnsan bağırsak sisteminde probiyotik olarak bifidobakterilerin önemi. *Anadolu Üniversitesi Bilim Ve Teknoloji Dergisi*. 2009;10(2):343-354.

13. Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6(1):39-51. doi: 10.1177/1756283X12459294.
14. Gürsoy O, Kınık Ö, Gönen İ. Probiyotikler ve gastrointestinal sağlığa etkileri. *Türk Mikrobiyol Cem Dergisi.* 2005;35:136-148.
15. Kıray E, Kariptaş E. Probiyotikler, prebiyotikler ve sinbiyotiklerin kolorektal kanser ilişkisi. *Elektronik Mikrobiyoloji Dergisi.* 2015;13(1):28-46.
16. Yangılar F. Probiyotik mikroorganizmaların biyokoruyucu özelliği. *Uludağ Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Dergisi.* 2015;20(1):119-130. doi: 10.17482/uujfe.16850
17. Cremon C, Barbaro MR, Ventura M, Barbara G. Pre- and probiotic overview. *Current Opinion in Pharmacology.* 2015;43:87-92. doi: 10.1016/j.coph.2018.08.010.
18. Çınar İ, Dayısoylu KS. Sağlık ve beslenmede sinbiyotikler. *Gıda.* 2005;30(4):239-244.
19. Sezen AG. Prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotiklerin insan ve hayvan sağlığı üzerine etkileri. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.* 2013;8(3):248-258.
20. Canbulat Z, Özcan T. Bebek mamaları ve çocuk ek besinlerinde Lactobacillus rhamnosus GG kullanımının sağlık üzerine etkileri. *U.Ü. Ziraat Fakültesi Dergisi.* 2007;21(1):69-79.
21. Ünal E, Erginkaya Z. Probiyotik mikroorganizmaların mikroenkapsülasyonu. *Gıda.* 2010;35(4):297-304.
22. Islam SU. Clinical uses of probiotics. *Medicine.* 2016;95(5):1-5. doi: 10.1097/MD.0000000000002658.
23. Rahmania P, Moradzadeh A, Farahmand F. Giving probiotics to your children for gastrointestinal problems: In the light of scientific findings. *Pharma Nutrition.* 2019;10:1-6. doi.org/10.1016/j.phanu.2019.100164.
24. Silvi S, Verdenelli MC, Cecchini C, et al. Probiotic-enriched foods and dietary supplement containing synbio positively affects bowel habits in healthy adults: an

- assessment using standard statistical analysis and support vector. *Int J Food Sci Nutr*. 2014;65(8):994-1002. doi: 10.3109/09637486.2014.940284.
25. Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, Scott SM, Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(4):1075-1084. doi: 10.3945/ajcn.114.089151.
26. Valdovinos-García LR, Abreu AT, Valdovinos-Díaz MA. Probiotic use in clinical practice: Results of a national survey of gastroenterologists and nutritionists. *Revista de Gastroenterología de México*. 2019;84(3):303-309. DOI: 10.1016/j.rgmx.2018.05.004
27. Ojetti V, Ianiro G, Tortora A, et al. The Effect of lactobacillus reuteri supplementation in adults with chronic functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2014;23(4):387-391. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.234.elr.
28. An HM, Baek EH, Jang S, et al. Efficacy of Lactic Acid Bacteria (LAB) supplement in management of constipation among nursing home residents. *Nutrition Journal*. 2010;9(5):1-7. doi: 10.1186/1475-2891-9-5.
29. Valdovinos MA, Montijo E, Abreu AT, Heller S, González-Garay A, Bacarreza D. The Mexican consensus on probiotics in gastroenterology. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82(2):156-178. doi: 10.1016/j.rgmx.2016.08.004.
30. Martínez MIM, Tolsá RC, Cauli O. The effect of probiotics as a treatment for constipation in elderly people: A systematic review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2017;71:142–149. doi: 10.1016/j.archger.2017.04.004.
31. Koebnick C, Wagner I, Leitzmann P, Stern U, Zunft HJF. Probiotic beverage containing *Lactobacillus casei* Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation. *Can J Gastroenterol*. 2003;17(11):655-659.
32. Tabbers MM, Chmielewska A, Roseboom MG, Boudet C, Perrin C, Szajewska H. Effect of the consumption of a fermented dairy product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on constipation in childhood: a multicentre

- randomised controlled trial (NTRTC: 1571). *BMC Pediatrics*. 2009;9(22):1-6. doi: 10.1186/1471-2431-9-22.
33. Eor JY, Tan PL, Lim SM, Choi DH, Yoon SM, Yang SY. Laxative effect of probiotic chocolate on loperamide-induced constipation in rats. *Food Research International*. 2019;116:1172-1183. doi: 10.1016/j.foodres.2018.09.062.
34. Olgaç MAB, Sezer OB, Özçay F. Fonksiyonel kabızlığı olan çocuklarda probiyotik ve laktuloz tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırılması ve kabızlık tedavisinin yaşam kalitesi üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2013;56:1-7.
35. Wegner A, Banaszkiwicz A, Kierkus J, et al. The effectiveness of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 as an adjunct to macrogol in the treatment of functional constipation in children. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(5):494-500. doi: 10.1016/j.clinre.2018.03.008.
36. Tabbers MM, Benninga MA. Constipation in children: fibre and probiotics. *Clinical Evidence*. 2015;03:303-312.
37. Milliano I, Tabbers MM, Post JA, Benninga MA. Is a multispecies probiotic mixture effective in constipation during pregnancy? 'A pilot study'. *Nutrition Journal*. 2012;11:80-6.
38. Mirghafourvand M, Rad AH, Charandabi AMA, Fardiazar Z, Shokri K. The effect of probiotic yogurt on constipation in pregnant women: A randomized controlled clinical trial. *Iran Red Crescent Med J*. 2016;18(11):39870. doi: 10.5812/ircmj.39870.
39. De Paula JA, Carmuega E, Weill R. Effect of the ingestion of a symbiotic yogurt on the bowel habits of women with functional constipation. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2008;38:16-25.
40. Guerra PVP, Lima LN, Souza TC, et al. Pediatric functional constipation treatment with *Bifidobacterium*-containing yogurt: A crossover, double-blind, controlled trial. *World J Gastroenterol*. 2011;17(34):3916-3921. doi:10.3748/wjg.v17.i34.3916.