



Türkiye’de Probiyotiklerin Çeşitli Hastalıkların Tedavisi ve Profilaksisinde Kullanımı: Sistematik Derleme

The Use of Probiotics in the Treatment and Prophylaxis of Various Diseases in Türkiye: A Systematic Review

Elmas Pınar KAHRAMAN KILBAŞ¹([iD](#)), Mustafa ALTINDIŞ²([iD](#))

¹ Fenerbahçe Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, İstanbul, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Viroloji Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Makale atfı: Kahraman Kılbaş EP, Altındış M. Türkiye’de probiyotiklerin çeşitli hastalıkların tedavisi ve profilaksisinde kullanımı: Sistematik derleme. FLORA 2023;28(1):19-36.

ÖZ

Bu çalışmanın amacı, probiyotiklerin çeşitli hastalıkların tedavisinde, profilaksisinde ve vücudun mikrobiyotası üzerindeki etkisinin araştırılması için tek veya kombinasyon halinde farklı mikroorganizmaları içeren probiyotik kullanımı hakkında mevcut bilgilerin analiz edilmesidir. Pubmed, Google Scholar, SCOPUS, EMBASE, Cochrane Library of Systematic Reviews, CINAHL, AMED, Türk Medline elektronik veri tabanlarına ek olarak gri literatür 2004-2021 yıllarını kapsayacak biçimde tarandı. Belirlenen seçim kriterleri içinde yer alan randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) bir araya getirildi. RKÇ’ler, Cochrane yanlılık riski aracı kullanılarak değerlendirildi. Toplamda dahil edilen 32 RKÇ’nin 14’ünde yalnızca maya (*Saccharomyces spp.*), altısında yalnızca *Lactobacillus spp.*, dördünde yalnızca *Bifidobacterium spp.*, altısında birden fazla bakteri cinsi içeren probiyotik takviyesi uygulanmıştır. Dahil edilen çalışmaların yalnızca 10/32 tanesi probiyotik suşu tam olarak bildirmiş olup 22/32 tanesi yalnızca tür düzeyinde bildirim yapmıştır. Diyare tedavisi için probiyotik kullanılan dokuz çalışmanın tamamında probiyotiklerin diyare süresini ve hastanede yatış süresini kısalttığı bildirilmiştir. Nekrotizan enterokolit tedavisinde probiyotik kullanımı bildiren beş çalışmanın dördü, probiyotiklerin nekrotizan enterokolit insidansını azaltmada etkili olduğunu ancak beslenme toleransını iyileştirebildiğini raporlamıştır. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu tedavisinde probiyotiklerin kullanımını araştıran dört RKÇ’nin ikisinde eradikasyon tedavisine bağlı yan etkilerin azaldığı ifade edilmiştir. Profilaksi amaçlı yapılan çalışmalardan ikisinde de probiyotiklerin antibiyotiğe bağlı diyareyi önlediği bildirilmiştir. Bu çalışma, probiyotiklerin çeşitli hastalıkların tedavi endikasyonları ve profilaksisi için olumlu sonuçları olduğunu göstermektedir. Bu sağlık faydalarının sürdürülebilirliği ve probiyotiklerin güvenli uygulanması için kullanılan suş bilgilerinin belirtildiği, yan etki bildirimlerine de yer veren daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Probiyotik; Mikrobiyota; *Saccharomyces spp.*; *Lactobacillus spp.*; *Bifidobacterium spp.*

Geliş Tarihi/Received: 05/07/2022 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 05/12/2022

©Telif Hakkı 2023 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.



Creative Commons Atf-GayriTicari-AynıLisanslaPaylaş 4.0 Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 03.03.2023

ABSTRACT

**The Use of Probiotics in the Treatment and Prophylaxis of Various Diseases in Türkiye:
A Systematic Review**Elmas Pınar KAHRAMAN KILBAŞ¹, Mustafa ALTINDIŞ²¹Program of Medical Laboratory Techniques, Fenerbahçe University Vocatinal School of Health Services, İstanbul, Türkiye²Division of Medical Virology, Department of Medical Microbiology, Sakarya University Faculty of Medicine, Sakarya, Türkiye

The aim of this study is to analyze the available information on the use of probiotics containing different microorganisms, singly or in combination, in order to investigate the effect of probiotics on the treatment, prophylaxis and microbiota of various diseases. In addition to Pubmed, Google Scholar, SCOPUS, EMBASE, Cochrane Library of Systematic Reviews, CINAHL, AMED, Turkish Medline electronic databases, the gray literature was searched to cover the years 2004-2021. Randomized controlled studies (RCTs) included in the specified selection criteria were brought together. RCTs were evaluated using the Cochrane risk of bias tool. Of the 32 RCTs included in total, only yeast (*Saccharomyces spp.*) was administered in fourteen, only *Lactobacillus spp.* in six, *Bifidobacterium spp.* only in four, and probiotic supplementation containing more than one bacterial strain in six. Only 10/32 of the included studies fully reported the probiotic strain, and 22/32 reported only at the species level. In all nine studies using probiotics for the treatment of diarrhea, probiotics were reported to shorten the duration of diarrhea and length of hospital stay. Four of the five studies reporting the use of probiotics in the treatment of necrotizing enterocolitis reported that probiotics were not effective in reducing the incidence of necrotizing enterocolitis, but could improve nutritional tolerance. In two of the four RCTs investigating the use of probiotics in the treatment of *Helicobacter pylori* infection, it was stated that the side effects associated with eradication therapy decreased. In both studies conducted for prophylaxis, it was reported that probiotics prevent antibiotic-associated diarrhea. This study shows that probiotics have positive results for the treatment indications and prophylaxis of various diseases. For the sustainability of these health benefits and the safe administration of probiotics, more research is needed that includes strain information and side effect reports.

Key Words: Probiotic; Microbiota; *Saccharomyces spp.*; *Lactobacillus spp.*; *Bifidobacterium spp.*

GİRİŞ

İnsan mikrobiyotasında yer alan bakteri sayısı, vücudumuzdaki hücrelerin sayısının 10 katı kadar olup toplamda 100 trilyon kadardır^[1]. Bağırsak mikrobiyotası, tüm mikrobiyota popülasyonunun yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır olup *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* filumlarının hakimiyeti altındadır. Bağırsak mikrobiyotasında daha az miktarlarda bulunan diğer filumlar arasında; *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* ve *Cyanobacteria* yer almaktadır^[2]. Bağırsak mikrobiyotası gıda sindirimine destek olur ve ayrıca proteinleri kalsiyum iyonlarına bağlanmaya izin verecek şekilde değiştirerek hücre metabolizması ve kan pıhtılaşması için gerekli olan B ve K vitaminleri gibi bazı vitaminlerin üretimine yardımcı olur. Ayrıca, bağışıklık sisteminde bir bariyer etkisi yaratarak zararlı mikroorganizmalarla savaşabilir. Mikrobiyotanın önemi, mikropsuz hayvanlarla yapılan bir çalışmada vurgulanmıştır ve tam işlevsel bir bağışıklık sisteminin gelişimi için kommensal mikroorganizmaların gerekli olduğu bulunmuştur^[3]. Mikrobiyota sadece lokal bağırsak bağışıklık tepki-

sinde değil, aynı zamanda sistemik bağışıklıkta da rol oynamaktadır^[4].

Bağırsak mikrobiyomunun hastalıklara nasıl katkıda bulunduğu ve tedavi sonuçlarını nasıl etkilediğine dair artan bilgiyle beraber, bağırsakta mikrobiyota homeostazını yeniden sağlamayı amaçlayan bağırsak mikrobiyota modülasyonu, çeşitli hastalıkları önlemek ve tedavi etmek için potansiyel bir strateji haline gelmiştir. Bu modülasyon için probiyotikler, prebiyotikler, postbiyotikler, antibiyotikler, fekal mikrobiyota transplantasyonu gibi farklı stratejiler bulunmaktadır^[5]. Bu stratejilerden biri olan probiyotikler, yeterli miktarda uygulandığında konakçıya pek çok fayda sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanabilmektedir. Probiyotiklere yönelik bilginin arttıkça, probiyotiklerin mikrobiyotaya aracılık etmenin ötesinde işlev gördüğü, aynı zamanda konakta fizyolojik ve metabolik değişikliklere neden olduğu kabul edilmektedir^[6].

Probiyotiklerin sağlıklı kişilerde genellikle güvenli olduğu ve iyi tolere edilebildiği kabul edilir ancak altta yatan tıbbi durumları olan

hastalarda güvenlik profili sorgulanmaktadır. Canlı bakterilerin bağırsak dışı bölgelere girişini ve ardından gelen sistemik veya lokalize infeksiyonları ifade eden probiyotik translokasyon, bu konudaki en büyük endişelerden biridir. Bakteriyel translokasyon sağlıklı deneklerde meydana geldiğinde, bakteriler normal olarak mezenterik lenf düğümlerinde uzaklaştırıldığından hiçbir zararlı etki göstermez. Bununla birlikte, bu fizyolojik koruma, bağırsak bariyeri hasar görmüş veya bağırsıklığı zayıf olan hastalarda başarısız olabilir^[7]. Kullanılan probiyotiklerin düşük virülen ve patojenik olmayan özelliklere sahip olduğu bilinmesine rağmen probiyotikle ilişkili bakteriyemi, fungemi, endokardit, karaciğer apsesi ve pnömoni ile ilgili çeşitli vaka raporları yayımlanmıştır^[8].

FAO/WHO, 2002 yılında probiyotiklerin kullanımı için kılavuzlar yayımlamıştır. Bu kılavuzlara göre;

1. Probiyotik organizmalar canlı bir organizma olmalıdır
2. Organizma tür düzeyine kadar tanımlanmalıdır
3. Kanıtlanmış bir güvenlik verisine sahip olmalıdır
4. Tanımlanmış bir değer ve dağıtım sisteminde kullanıldığında konak üzerinde fizyolojik bir etkiye sahip olmalıdır
5. Biyolojik ve genetik olarak stabil olmalıdır
6. Ekonomik olmalıdır
7. Depolamada uzun vadeli istikrarı sağlamalıdır (yeterli raf ömrü)
8. Patojenik olmamalıdır
9. Lokal metabolik aktiviteyi etkileyebilmelidir^[9].

Probiyotikler, 2017'de fikir birliği ile "sağlık yararı sağlayan konakçı mikroorganizmalar tarafından seçici olarak kullanılan substrat" olarak tanımlanmıştır^[10]. Çalışmalar probiyotik uygulamadan sonra *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Faecalibacterium* spp., *Akkermansia* spp., *Ruminococcus* spp. ve *Rosebura* spp. türleri gibi probiyotiklerin sayısının arttığını bildirmiştir^[11-14]. Probiyotikler, bağırsakta probiyotiklerin seçici olarak zenginleştirilmesi, patojene karşı savunma ve bağırsıklık tepkisinin modülasyonu gibi roller

oynar. Çeşitli insan çalışmalarında, probiyotik takviyesinin kronik bağırsak iltihabı olan hastalarda patojenlerin kolonizasyonunu ve inflamatuvar yanıtı azalttığını bildirmişlerdir^[15].

Bu sistematik derlemenin amacı, probiyotiklerin çeşitli hastalıkların tedavisinde, profilaksisinde ve vücudun farklı bölgelerindeki mikrobiyota üzerindeki etkisinin araştırılması için tek başına veya kombinasyon halinde *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Saccharomyces* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. ve *Bacillus* spp. suslarını içeren probiyotik ve simbiyotik kullanımı hakkında mevcut bilgilerin analiz edilmesidir.

MATERYAL ve METOD

Protokol

Bu sistematik derlemenin tasarımı ve dahil etme kriterleri önceden belirlenmiş olup, Sistematik Derlemeler ve Meta-Analizler için Tercih Edilen Raporlama Ögeleri (PRISMA) protokolü kuralları temel alınarak yazılmıştır^[16]. Çalışmanın PROSPERO kayıt numarası CRD42022370935'tir.

Uygunluk Kriterleri

Yetişkinlerde veya çocuklarda, Türkiye'de gerçekleştirilmiş Türkçe ve İngilizce dilindeki randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) sistematik derlemeye dahil edildi. Spesifik probiyotik sus belirtmeyen çalışmalar da çalışmaya dahil edilmiş olup bir eleme kriteri olarak kullanılmamıştır.

Hasta sayısı 50'nin altında olan, Türkiye'de yapılmayan, kullandığı probiyotik mikroorganizmanın adını vermeksizin bildirim yapan (Örneğin; sus adı verilmeden sadece probiyotikli yoğurt/kefir kullanıldığını belirten), Türkçe veya İngilizce dilinde yayımlanmayan, kontrol grubu içermeyen ve hastaların yaş gruplarını bildirmeyen çalışmalar dışlandı. Ek dışlama kriterleri şunlardı: derlemeler, kinetik veya güvenlik çalışmaları, randomize olmayan çalışmalar, olgu sunumları, olgu serileri, prelinik çalışmalar ve tezler.

Uygunluk kriterleri için PICOS modeli uygulandı:

P (örneklem): Probiyotikleri çeşitli hastalıkların tedavisinde ve/veya profilaksisinde kullanan bireyler,

I (müdahale): Tek başına veya kombinasyon halinde *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp.,

Saccharomyces spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. ve *Bacillus* spp. suşlarını içeren probiyotik ve simbiyotik kullanımı;

C (karşılaştırma): Bir müdahale veya deney grubunu benzer özelliklere sahip bir kontrol grubuyla karşılaştıran RKC'ler;

O (sonuç): Bir RKC, probiyotik veya simbiyotik kullanımından sonra kontrol grubuna kıyasla müdahale grubunda hastalığın tedavisinde, profilaksisinde veya mikrobiyota üzerinde etkisini bildirmelidir,

S (çalışma): Bu çalışma sistematik derleme olarak planlanmış olup, Türkçe veya İngilizce olarak yayınlanan randomize kontrollü çalışmalar dahil edilmiştir.

Arama Stratejisi

Pubmed, Google Scholar, SCOPUS, EMBA-SE, Cochrane Library of Systematic Reviews, CINAHL, AMED, Türk Medline elektronik veri tabanlarına ek olarak gri literatür tarandı. Ocak 2004 ve Aralık 2021 tarihleri arasında yapılan tarama "probiotics in Turkey", "microbiota in T", "probiyotik Türkiye" ve "mikrobiyota Türkiye" anahtar kelimeleri kullanılarak Türkçe ve İngilizce dilindeki yayınlar üzerinde yapıldı. Ayrıca, dahil edilen çalışmaların referansları da tarandı. Her anahtar kelime araması sonucunda başlık ve özetler irdelenerek probiyotik bakteri adı bildirmeyen çalışmalar, in vitro çalışmalar, olgu sunumları ve derlemeler elenerek kalan çalışmalar elde edildi. Pubmed veri tabanında seçilen yayınlar "clipboard" kısmına gönderilerek tekrarlayan kayıtlar otomatik biçimde elenmiş oldu. Diğer veri tabanlarında yayınların başlık ve özetleri irdelenerek seçilen makale künyelerinin elektronik bir tabloya aktarımı yapıldı. Tüm veri tabanlarından elde edilen yayınların hepsi bir listede birleştirilip tekrarlayan yayınlar filtrelenerek elendi.

Çalışma Seçimi

Çeşitli hastalıkların tedavisinde probiyotik kullanımını, plasebo veya probiyotik verilmeyen kontrol gruplarıyla karşılaştıran RKC'ler sistematik derlemeye dahil edildi. Endikasyona ve hastaların altta yatan hastalıklarına bakılmaksızın her yaştan katılımcı içeren çalışmalar kullanıldı. Probiyotik veya probiyotik + prebiyotik (simbiyotik) içerikli

preparatlarda canlı mikroorganizmalar (*Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Saccharomyces* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. ve/veya *Bacillus* spp.) kullanan çalışmalar dahil edilmiştir. Profilaktik amaçlı ve mevcut tedavinin etkilerini artırmak için (Örneğin; *H. pylori* eradikasyonu) probiyotik kullanılan RKC'ler de dahil edildi.

Verilerin Elde Edilmesi

İki farklı araştırmacı, standart bir form kullanarak dahil edilen çalışmalardaki probiyotik ve simbiyotik takviyeleri (dozaj ve kullanılan süre bilgileri dahil), toplam hasta sayısını, hastaların altta yatan semptomları, yaş gruplarını ve hastalıklarına olan etkileriyle ilgili bilgileri çıkardı. Tutarsızlıklar yazarlar arasında bilimsel fikir birliğiyle çözüldü. Birden fazla aktif tedavi grubu kullanan çalışmalarda ana tedavi grubu olarak ilk bahsedilen grup seçildi. Tüm veriler elektronik tablolara dönüştürüldü. Ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, frekans değerleri elde edildi.

Bias Riski

İki yazar tarafından RKC'lerin yanlılık riskleri Cochrane Collaboration bias riski değerlendirme aracıyla bağımsız olarak analiz edildi^[17]. Bu araçta yanlılık riskleri aşağıdaki gibi yedi aşamada değerlendirilmektedir:

1. Rastgele dizi oluşturma
2. Allokasyon gizleme
3. Katılımcı ve araştırmacıların körlenmesi
4. Sonuç değerlendirmesinin körlenmesi
5. Eksik sonuç verilerinin raporlanması
6. Seçici raporlama ve
7. Diğer biaslar.

Tüm aşamalar "düşük bias riski", "yüksek bias riski" veya "belirsiz bias riski" olmak üzere üç ayrı kategoride değerlendirildi. Sonuç olarak, bir veya birden fazla alan "yüksek bias riski" içeren çalışmaların yüksek bias riskine sahip olduğu kabul edildi. Alanlardan hiçbiri "yüksek bias riski" olarak değerlendirilmediyse ve bir veya birden fazla alan "belirsiz bias riski" olarak değerlendirildiyse, çalışma "belirsiz" olarak kabul edildi. Tüm alanlar "düşük bias riski" olarak değerlendirilirse, o çalışmanın genel yargısı "düşük riskli" şeklinde

belirlendi (Şekil 2). Yazarlar arasındaki anlaşmazlıklar bir konsensus toplantısıyla çözüldü.

BULGULAR

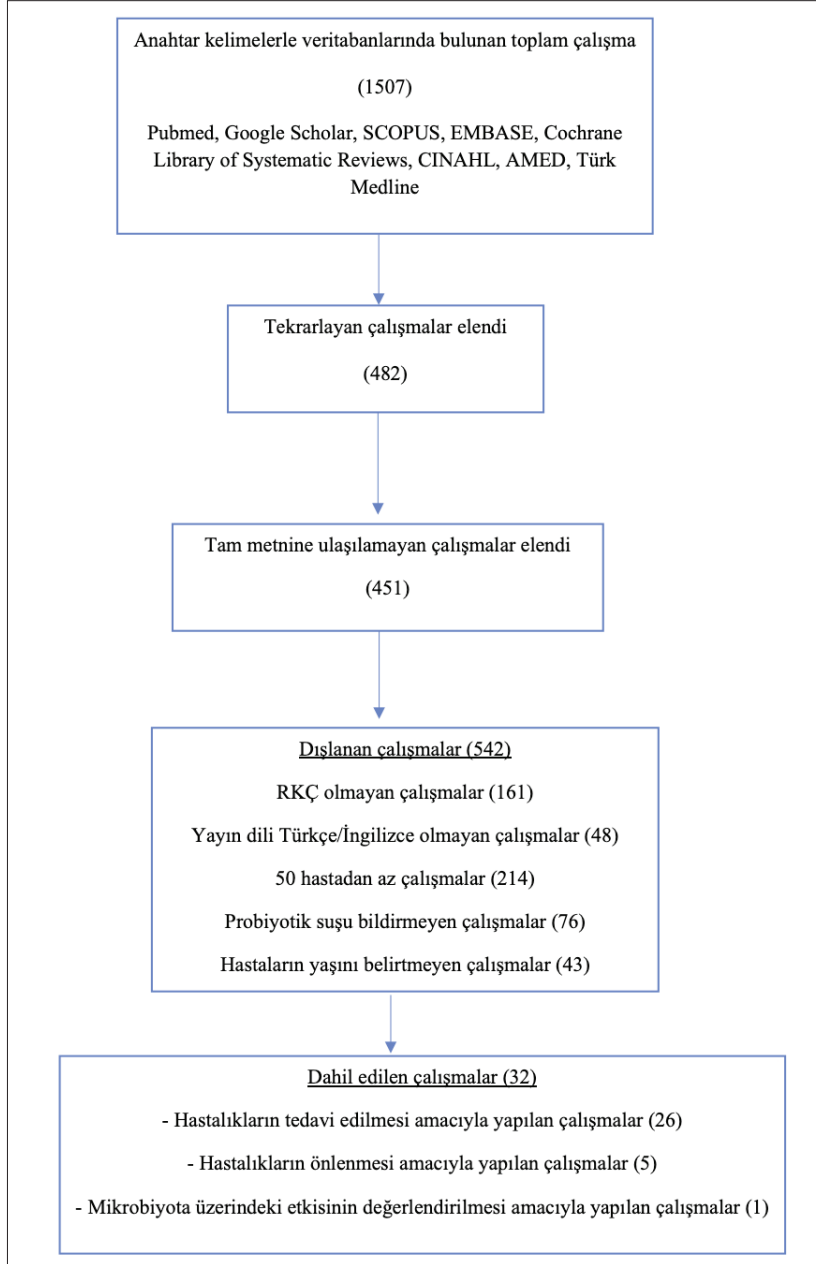
Çalışma Seçimi

Probiyotikleri tedavi, profilaksi ve mikrobiyota üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılan yayınların taraması sonucunda, 574'ünün

tam metnine ulaşılma ile birlikte derlemeye dahil edilmek üzere taranan 1507 başlık ve özet tespit edildi. Toplam 32 RKÇ dahil etme kriterlerini karşıladı (Şekil 1).

Çalışmaların Özellikleri

Dahil edilen tüm RKÇ'lerin referans ve özellikleri Tablo 1A ve 1B'de ayrıntılı olarak verilmiştir.



Şekil 1. Arama kriterleri kapsamında yapılan taramanın PRISMA akış diyagramı.

Tablo 1A. Dahil edilen çalışmaların özellikleri (Probiyotik olarak tek bakteri kullanılan çalışmalar)

| Çalışma adı | Hasta sayısı | Probiyotiklerin cinsi, suyu, dozu ve süresi, prebiyotikler ve dozu | Hastalık | Sonuç | Yaş grubu |
|----------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Kuruçöl ve ark., 2005 ^[18] | 200 | <i>Saccharomyces boulardii</i> 250 mg, beş gün | Akut diyare | Akut diyare süresini ve hastanede kalış süresini önemli ölçüde azalttı. | 43.9 ± 27.4 ay (ortalama) |
| Duman ve ark., 2005 ^[19] | 204 | <i>S. boulardii</i> , 28 gün | <i>H. pylori</i> eradikasyonuna bağlı antibiyotik ilişkili diyarenin önlenmesi | Antibiyotiğe bağlı diyareyi önlemiştir. | 45.68 ± 12.7 yaş (ortalama) |
| Beşirbellioğlu ve ark., 2006 ^[20] | 65 | <i>S. boulardii</i> , 250 mg, 10 gün | Giardiya | <i>Giardia lamblia</i> tedavisinde etkili oldu, tedavi sonunda hastalarda kist saptanmadı | 31.2 yaş (ortalama) |
| Can ve ark., 2006 ^[21] | 151 | <i>S. boulardii</i> , 5×10 ⁹ CFU/mL, dokuz gün | Antibiyotiğe bağlı ishalin önlenmesi | Profilaktik kullanımı hastanede yatan hastalarda antibiyotiğe bağlı diyareyi ciddi yan etki olmaksızın azalttı. | 30.9 ± 10.7 yaş (ortalama) |
| Cindoruk ve ark., 2007 ^[22] | 124 | <i>S. boulardii</i> CNCM I-745, 250 mg, yedi gün | <i>H. pylori</i> infeksiyonu | Anti- <i>H. pylori</i> antibiyoterapi ile ilişkili diyare, epigastrik rahatsızlık ve tedavi tolere edilebilirliğini iyileştirdi. <i>H. pylori</i> durumundan bağımsız olarak tedavi sonrası dispepsi semptomlarını azaltmıştır. Ancak <i>S. boulardii</i> 'nin <i>H. pylori</i> eradikasyon oranı üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır. | 48 ± 14.25 yaş (ortalama) |
| Çağlar ve ark., 2007 ^[23] | 80 | <i>L. reuteri</i> ATCC 55730 ve ATCC PTA 5289, her biri 10 ⁸ CFU 21 gün | Tükürük mutans streptokok (MS) ve laktobasil (LB) üzerindeki etkisini değerlendirmek | Mutans sayısında azalma görüldü, çürüklere etkisi olabilir. | 21-24 yaş |
| Dinleyici ve ark., 2009 ^[24] | 50 | <i>S. boulardii</i> , 500 mg, yedi gün | Amebiyaz | Beşinci günde tüm çocuklarda amip kistleri kaybolurken, 10. günde tüm çocuklar iyileşti ve kistler tamamıyla kayboldu. Amebiyazda metronidazole ek <i>S. boulardii</i> eklenmesi (kanı) ishalin süresini önemli ölçüde azaltır ve kistlerin temizlenmesini artırır. | 10.9 ± 2.2 yaş |
| Dalgıç ve ark., 2011 ^[25] | 60 | <i>S. boulardii</i> | Rotavirüs ishali | Kusmada düzelme, hastanede kalış süresinde azalma saptanmıştır. | 0-3 yaş |

Tablo 1A. Dahil edilen çalışmaların özellikleri (Probiyotik olarak tek bakteri kullanarak kullanılan çalışmalar) (devamı)

| Çalışma adı | Hasta sayısı | Probiyotiklerin cinsi, suşu, dozu ve süresi, prebiyotikler ve dozu | Hastalık | Sonuç | Yaş grubu |
|-----------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Sarı ve ark., 2011 ^[26] | 110 | <i>L. sporogenes</i> , 35x10 ⁷ CFU/ mL | Nekrotizan enterokolit | Nekrotizan enterokolit insidansını azaltmada etkili değil ancak beslenme toleransını iyileştirebildi. | Yenidoğan |
| Demirel ve ark., 2012 ^[27] | 81 | <i>S. boulardii</i> , 250 mg, yedi gün | Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde oral yoldan uygulanan <i>S. boulardii</i> 'nin hiperbilirubinemi seyri ve tedavi süresi üzerindeki etkinliği | ÇDDA bebeklerde fototerapi süresini azaltmada etkilidir. Bu etkiyi beslenme intoleransını iyileştirerek ve biliirubin enterohepatik dolaşıma geri emilimini baskılayarak sağladı. | Prematüre yenidoğan |
| Demirel ve ark., 2013 ^[28] | 271 | <i>S. boulardii</i> , 5x10 ⁶ CFU | Nekrotizan enterokolit | ÇDDA bebeklerde ölüm veya nekrotizan enterokolit insidansını azaltmada etkili olmasa da beslenme toleransını iyileştirdi ve klinik sepsis riskini azalttı. | Yenidoğan |
| Oncel ve ark., 2013 ^[29] | 150 | <i>L. reuteri</i> DSM 17938, 10 ⁸ CFU/mL, yedi gün | Nekrotizan enterokolit ve sepsis | Nekrotizan enterokolit ve/veya ölüm oranlarını etkilemediği ve sepsis sıklığında, beslenme oranlarında önemli azalmalar gözlemlendiği bulundu. | Prematüre yenidoğan |
| Demirel ve ark., 2013 ^[30] | 181 | <i>S. boulardii</i> , 5x10 ⁶ CFU, yedi gün | Mantar kolonizasyonu ve istilacı mantar enfeksiyonlarının önlenmesi | Mantar kolonizasyonu ve invaziv mantar enfeksiyonunu azaltmada nistatin kadar, klinik sepsis insidansını ve sepsis atak sayısını azaltmada daha etkili ve beslenme intoleransı üzerinde olumlu etkiye sahiptir. | Prematüre yenidoğan |
| Serce ve ark., 2013 ^[31] | 104 | <i>S. boulardii</i> , 5x10 ⁸ CFU, 44 gün | Nekrotizan enterokolit ve sepsisin önlenmesi | <i>Saccharomyces boulardii</i> , nekrotizan enterokolit veya sepsis insidansını azaltmadı. | Prematüre yenidoğan |
| Dinleyici ve ark., 2014 ^[32] | 63 | <i>L. reuteri</i> DSM 17938, 10 ⁸ CFU/saşe, beş gün | Akut diyare | <i>L. reuteri</i> , akut gastroenterit ile hastaneye yatırılan çocuklarda akut diyare süresini ve hastanede kalış süresini etkili bir şekilde azaltmıştır. | 3-6 ay |
| Erdeve ve ark., 2004 ^[33] | 466 | <i>S. boulardii</i> | Antibiyotikle ilişkili diyare | Diyare görülme sıklığını azalttı. | 1-5 yaş |

Tablo 1A. Dahil edilen çalışmaların özellikleri (Probiyotik olarak tek bakteri kullanan çalışmalar) (devamı)

| Çalışma adı | Hasta sayısı | Probiyotiklerin cinsi, suşu, dozu ve süresi, prebiyotikler ve dozu | Hastalık | Sonuç | Yaş grubu |
|-----------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Serce ve ark., 2015 ^[34] | 119 | <i>S. boulardii</i> , 250 mg, dört gün | Hiperbilirubinemi | Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. | Yenidoğan |
| Dilli ve ark., 2015 ^[35] | 400 | <i>B. lactis</i> , 5x10 ⁹ CFU/mL, 56 gün, inülin, 900 mg | Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde nekrotizan enterokolit önlenmesi | Nekrotizan enterokolit oranı azaldı, sepsis oranları daha düştü, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri daha kısaldı. | Yenidoğan |
| Dinleyici ve ark., 2015 ^[36] | 363 | <i>S. boulardii</i> CNCM I-745, 5x10 ⁹ CFU | İnfeksiyöz diyare | Diyare süresini kısalttı ve hastanede kalış süresini azalttı. | 8-24 ay |
| Dinleyici ve ark., 2015 ^[37] | 64 | <i>L. reuteri</i> DSM 17938, 10 ⁸ CFU, beş gün | İnfeksiyöz diyare | Diyare görülme sıklığını azalttı. | 27.9 ± 18.2 ay |
| Baştürk et al., 2016 ^[38] | 71 | <i>B. lactis</i> , 5x10 ⁹ CFU/saşe, 28 gün, inülin, 900 mg | İrritabl barsak sendromu | Gegirme-karın dolgunluğu, yemeklerden sonra şişkinlik, kabızlık ve dışkıda mukus görülmesini iyileştirdi. | 4-16 |
| Ustundag ve ark., 2017 ^[39] | 69 | <i>B. lactis</i> B94, 5x10 ⁹ CFU/saşe, 14 gün, inülin, 900 mg | <i>H. pylori</i> enfeksiyonu | Eradikasyon oranları göz önüne alındığında, tedaviye simbiyotik eklenmesinin tek başına yapılan standart üçlü tedaviye üstünlüğü gösterilmemiştir. | 6-16 yaş |
| Çekin ve ark., 2017 ^[40] | 159 | <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> B94, 7x10 ⁹ CFU/saşe, 14 gün | <i>H. pylori</i> enfeksiyonu | <i>H. pylori</i> eradikasyonunun yükselmesi, diyare oranında azalma, <i>H. pylori</i> eradikasyon tedavisinde daha az yan etki bildirimi ve daha yüksek tedavi uyumu görülmüştür. | 47.7 yaş (ortalama) |
| Kuru ve ark., 2017 ^[41] | 51 | <i>B. lactis</i> DN-173010, 10 ⁸ CFU, 28 gün | Diş eti sağlığına olan etkisi | Plak birikimi ve diş eti iltihabı parametreleri üzerinde olumlu etkisi bulunmuştur. | 16-26 yaş |
| Mutlu ve ark., 2020 ^[42] | 60 | <i>L. rhamnosus</i> GG, 10 ⁹ CFU, iki gün | Neonatal hiperbilirubinemi | Serum total bilirubin seviyesini azaltmıştır. | Yenidoğan |
| Baştürk ve ark., 2020 ^[43] | 100 | <i>L. rhamnosus</i> GG, 10 ⁹ CFU, 28 gün | İnek sütü protein alerjisi | Probiyotik gruptaki bebekler kanlı dışkı, ishal, huzursuzluk ve karın şişliği semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermiştir. | 0-12 ay |

KCTC: Korean collection for type culture.

Tablo 1B. Dahil edilen çalışmaların özellikleri (Probiyotik olarak birden fazla bakteri kullanan çalışmalar)

| Çalışma adı | Hasta sayısı | Probiyotiklerin cinsi, suşu, dozu ve süresi, prebiyotikler ve dozu | Hastalık | Sonuç | Yaş grubu |
|-----------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Dinleyici ve ark., 2013 ^[44] | 113 | <i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i> , <i>E. faecium</i> , toplam 25×10^8 CFU/saşe, beş gün, fruktoooligosakkarit, 625 mg | Akut sulu diyare | Diyare süresini ve hastanede kalış süresini azaltmıştır. | 0-10 yaş |
| Akçam ve ark., 2015 ^[45] | 56 | <i>L. casei</i> 2401, <i>L. acidophilus</i> 2027 ve <i>B. lactis</i> 2211, toplam 7×10^9 CFU/mL, 14 gün | <i>H. pylori</i> enfeksiyonu | <i>H. pylori</i> eradikasyon hızı üzerinde herhangi bir ilave etkisi olmamış ve standart üçlü tedavinin yan etkilerini azaltmamıştır. | 13.9 ± 2.7 yaş |
| Yazar ve ark., 2016 ^[46] | 165 | <i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>B. lactis</i> , Toplam 4.5×10^9 CFU/saşe, beş gün, fruktoz ve galaktoooligosakkaritler ve polidekstroz, 1996.57 mg | İnfeksiyöz diyare | Diyare süresini azaltmıştır. | 0-2 yaş |
| Güney ve ark., 2017 ^[47] | 110 | <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>B. animalis</i> , Her biri 41×10^7 ; <i>L. casei</i> , 82×10^7 CFU, dört gün | BD, intravenriküler kanama, PDA, EMR, SSS, PR | Prematüre gastrointestinal komplikasyonlar, sepsis ve mortalite üzerine olumlu etkileri bulunmuştur. | Prematüre yenidoğan |
| Gürpınar ve ark., 2019 ^[48] | 100 | <i>B. lactis</i> DN173 010 125×10^6 CFU/g, <i>S. thermophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , toplam 1.2×10^7 CFU/g | Ağız kokusu | Ağız kokusunun tekrarlamadığı gösterilmiştir. | 24-59 yaş |
| Ercan ve ark., 2020 ^[49] | 80 | <i>L. acidophilus</i> , <i>B. lactis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>B. longum</i> , toplam 13×10^7 /table, 28 gün, Fruktoooligosakkaritler, Mikrokristalin selüloz, 239.25 mg | Diş eti iltihabı | Biyokimyasal parametreler için subklinik terapötik sonuçları önemli ölçüde azaltmıştır. | 18-30 yaş |

BD: Bronkopulmoner displazi, EMR: Erken membran rüptürü, PDA: Patent duktus arteriozus, SSS: Solunum sıkıntısı sendromu, PR: Prematüre retinopatisi.

Tablo 1A ve 1B'de, çalışmaya dahil edilen RKC'lerin yazar bilgisi, hasta sayısı, probiyotiklerin cinsi, suş bilgileri, dozu ve süresi, prebiyotik kullanıldığı içerik ve dozu, hangi hastalık için kullanıldığı, sonuçlar ve hastaların yaş bilgileri yer almaktadır. Tüm çalışmalardan toplamda 4440 hasta çalışılmıştır. Altı çalışmada karma probiyotik suş kullanılmış olup 26 tanesinde tek bir bakteri cinsi kullanılmıştır. Dahil edilen RKC'lerin 12'si 0-12 aylık bebeklerle, 10'u 1-18 yaş arasındaki çocuklarla, 10'u yetişkin bireylerle yapılmıştır. Çalışmaların bir kısmında katılımcıların yaşları ortalama, bir kısmında yaş aralığı şeklinde bildirilmiştir. Bir çalışma probiyotiklerin ağızdaki bakteri sayısına etkisini ölçmek, beş çalışma çeşitli hastalıkların profilaksisi ve 26 çalışma farklı hastalıkların tedavisi amacıyla yapılmıştır. Dokuz çalışmada hastalarda probiyotiklerle beraber prebiyotik kullanılmıştır. Sekiz çalışma kullanılan probiyotik suşların koloni sayısını, dört çalışma ise probiyotik kullanım süresini bildirmiştir. Dahil edilen RKC'lerin ortalama katılımcı sayısı 138.75 kişi, ortalama probiyotik kullanım süresi 15.07 ± 13.7 gün olarak hesaplanmıştır.

Otuz iki çalışmanın 14'ünde yalnızca maya (*Saccharomyces* spp.), yedisinde yalnızca *Lactobacillus* spp., beşinde yalnızca *Bifidobacterium* spp. bazlı probiyotikler kullanılmıştır (Tablo 1A). Altı RKC birden fazla bakteri cinsi içeren probiyotik müdahalesi uygulamıştır (Tablo 1B). Dahil edilen çalışmaların yalnızca 10/32 tanesi probiyotik suşu tam olarak bildirmiş olup 22/32 tanesi yalnızca tür düzeyinde bildirim yapmıştır. RKC'lerin metodolojileri incelendiğinde birçoğunda hasta ve kontrol gruplarının randomizasyon metodlarının net olarak açıklanmadığı görülmüştür.

Tedavi amacıyla probiyotik kullanımı bildiren çalışmalardan dokuz tanesi diyare tedavisi için kullanmıştır. Bu çalışmaların tamamında probiyotik kullanımı sonrasında diyare süresi ve hastanede yatış süresinin kıaldığı ifade edilmiştir. Dokuz çalışmada probiyotik kullanım süresi 5-7 gün olup iki çalışma simbiyotik kullandığını bildirmiştir. Ayrıca giardiyaz tedavisinde kullanılan bir çalışmada da tedavide etkili olduğu, tedavi sonunda hastalarda kist saptanmadığı belirtilmiştir.

Nekrotizan enterokolit tedavisinde probiyotik kullanımı bildiren beş çalışmanın dördü, probiyotiklerin nekrotizan enterokolit insidansını azaltmada etkili olmadığını ancak beslenme toleransını iyileştirebildiğini, simbiyotik kullanan bir çalışma ise nekrotizan enterokolit oranının azaldığını ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalış sürelerinin daha kıaldığını bildirmiştir. İritabl bağırsak sendromu tedavisinde simbiyotik kullanımı bildiren bir çalışmada geçirme-karın dolgunluğu, yemeklerden sonra şişkinlik, kabızlık ve dışkıda mukus görülmesini iyileştirdiği gözlenmiştir.

H. pylori infeksiyonu tedavisinde probiyotiklerin kullanımını araştıran dört RKC'nin ikisinde eradikasyon tedavisine bağlı yan etkilerin azaldığı, ikisinde herhangi bir olumlu etkisinin görülmediği ifade edilmiştir.

Önleyici amaçlı yapılan çalışmalardan iki tanesinde probiyotikler (*S. boulardii*) antibiyotik ilişkili diyare önlenmesi amacıyla kullanılmıştır. Çalışmaların ikisinde de antibiyotiğe bağlı diyareyi önlediği bildirilmiştir (Tablo 1A, 1B).

Çalışmaların Bias Riski

Yirmi beş çalışma, katılımcıları rastgele gruplara ayırma yöntemlerini bildirdi. Sonuçlar, özellikle temel veriler ve yorumlarla ilgili olarak genellikle sınırlı ayrıntılarla rapor edildi. Bu nedenle, çalışma protokolleri nadiren mevcut olduğundan seçici raporlamanın gerçekleşip gerçekleşmediği belirsizdir (Tablo 2).

Otuz iki çalışmanın, randomizasyon süreci, allokasyon gizleme, katılımcı ve araştırmacıların körlenmesi, sonuç değerlendirmesinin körleştirilmesi, eksik sonuç verileri, raporlama yanlılığı ve diğer biaslar kategorilerinde sırasıyla; %78.13, %40.63, %87.5, %31.25, %43.75, %65.63, %12.50 oranında düşük biasa sahip olduğu saptanmıştır (Şekil 2).

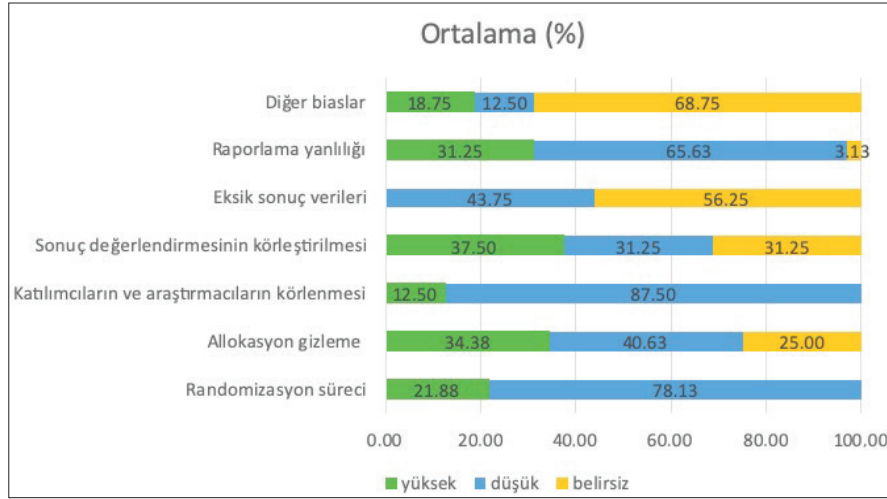
TARTIŞMA

Hastalıkların tedavisinde probiyotiklerin etkinliği probiyotik suşa, doza ve hastalığa bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Farklı koşullar için en etkili probiyotiğin hangisi olduğuna ve optimal kullanım süresine dair çok az net yönerge bulun-

Tablo 2. Dahil edilen RKÇ'lerin Cochrane Collaboration yanlılık riski değerlendirmesi^[18-49]

| Çalışma Adı | Randomizasyon süreci | Allokasyon gizleme | Katılımcıların ve araştırmacıların körlenmesi | Sonuç değerlendirmesinin körleştirilmesi | Eksik sonuç verileri | Raporlama yanlılığı | Diğer biaslar |
|----------------------------------------------|----------------------|--------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------|---------------------|---------------|
| Kurugöl ve ark., 2005 ^[18] | - | + | + | - | ? | - | + |
| Duman ve ark., 2005 ^[19] | - | ? | - | - | ? | - | ? |
| Beşirbellioğlu ve ark., 2006 ^[20] | - | ? | + | ? | ? | + | ? |
| Can ve ark., 2006 ^[21] | - | + | + | ? | ? | + | ? |
| Cindoruk ve ark., 2007 ^[22] | + | + | + | ? | + | + | + |
| Çağlar ve ark., 2007 ^[23] | + | ? | + | ? | ? | + | ? |
| Dinleyici ve ark., 2009 ^[24] | - | - | + | + | + | + | ? |
| Dalgıç ve ark., 2011 ^[25] | + | + | + | ? | ? | - | ? |
| Sarı ve ark., 2011 ^[26] | + | + | + | + | + | - | ? |
| Demirel ve ark., 2012 ^[27] | + | + | + | ? | + | - | ? |
| Demirel ve ark., 2013 ^[28] | + | + | - | - | ? | - | ? |
| Oncel ve ark., 2013 ^[29] | + | + | + | - | + | - | ? |
| Demirel ve ark., 2013 ^[30] | + | ? | + | ? | + | + | ? |
| Serce ve ark., 2013 ^[31] | + | ? | + | - | + | - | - |
| Dinleyici ve ark., 2014 ^[32] | + | ? | + | + | + | + | - |
| Erdeve ve ark., 2004 ^[33] | - | - | - | - | ? | - | - |
| Serce ve ark., 2015 ^[34] | + | - | + | + | + | - | - |
| Dilli ve ark., 2015 ^[35] | + | ? | + | ? | + | + | ? |
| Dinleyici ve ark., 2015 ^[36] | + | + | + | + | + | ? | ? |
| Dinleyici ve ark., 2015 ^[37] | + | ? | + | ? | ? | + | ? |
| Baştürk ve ark., 2016 ^[38] | + | ? | + | + | ? | + | ? |
| Ustundag ve ark., 2017 ^[39] | + | - | + | + | ? | + | ? |
| Çekin ve ark., 2017 ^[40] | + | + | + | + | ? | + | + |
| Kuru ve ark., 2017 ^[41] | + | + | + | + | + | + | ? |
| Mutlu ve ark., 2020 ^[42] | + | + | + | ? | ? | + | ? |
| Baştürk ve ark., 2020 ^[43] | + | - | + | - | ? | + | + |
| Dinleyici ve ark., 2013 ^[44] | + | - | + | - | + | + | ? |
| Akçam ve ark., 2015 ^[45] | - | - | + | - | ? | + | ? |
| Yazar ve ark., 2016 ^[46] | + | - | + | - | ? | + | ? |
| Güney ve ark., 2017 ^[47] | + | - | - | - | ? | + | - |
| Gürpınar ve ark., 2019 ^[48] | + | - | + | - | ? | + | ? |
| Ercan ve ark., 2020 ^[49] | + | - | + | + | + | + | - |

* +: Düşük bias riski, -: Yüksek bias riski, ?: Belirsiz bias riski.



Şekil 2. Bias riski değerlendirilmesi.

maktadır^[50]. Bir Cochrane derlemesinde, günde beş milyar CFU veya daha fazla dozda probiyotiklerin, daha düşük dozda kullanımına kıyasla önemli ölçüde daha etkili olduğu bildirilmektedir^[51].

Akut infeksiyöz ishali olan 8014 bebek, çocuk ve yetişkinden oluşan 63 RKC'yi içeren bir Cochrane derlemesi, probiyotiklerin ortalama diyare süresini önemli ölçüde azalttığını (<25 saat) bildirmiştir. Bu önemli bulgunun pratik sonuçları, akut infeksiyöz ishali olan hastalarda probiyotiklerin kullanımının semptomların başlangıcında başlatılması ve semptomların bitişinden sonra bir ila iki hafta devam etmesi gerektiğini göstermiştir^[52-53]. Ülkemizde Dinleyici'nin (2014) çok merkezli çalışmasında, akut infeksiyöz diyaresi olan çocuklarda *L. reuteri* kullanımının (beş gün, 100 milyon CFU/saşe), akut diyare süresini ve hastanede kalış süresini etkili bir şekilde azalttığı bildirilmiştir^[32]. Sistematik derlemeye dahil ettiğimiz dokuz RKC'de probiyotik kullanımı sonrasında diyare süresi ve hastanede yatış süresinin kıaldığı ifade edilmiştir.

Literatürde probiyotiklerin, çocuk ve yetişkinlerde antibiyotiğe bağlı diyarenin önlenmesinde ve tedavisinde etkili olduğu bildirilmektedir. *C. difficile* infeksiyonunda sonuçlar karmaşık olup konakçı bağışıklık faktörleriyle ilişkilidir. Hastaların probiyotiklere antibiyotik tedavisinin ilk gününde başlaması ve antibiyotik tedavisinin tamamlanmasını takiben bir ila iki hafta devam etmesi gerekmektedir. Bu kullanımın etkili olduğu kanıt-

lanmış ve antibiyotik kullanımının probiyotiklere müdahale etmediği bildirilmiştir^[54-55]. Adam ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, antibiyotiğe bağlı diyare gelişimi plasebo grubunda %17.5 ve *S. boulardii* grubunda %4.5 olarak belirlenmiştir ($p < 0.001$)^[56]. Surawicz ve arkadaşları, plasebo grubunun %21.8'inde, *S. boulardii* grubunun %9.5'inde antibiyotiğe bağlı diyare görüldüğünü ifade etmişlerdir ($p < 0.05$)^[57]. Ülkemizde Can ve arkadaşları (2006) 151 hastada, dokuz gün boyunca günde iki kez, beş milyar CFU *S. boulardii*'nin profilaktik kullanımının yatan hastalarda antibiyotiğe bağlı diyareyi ciddi yan etki olmaksızın azalttığını bildirmiştir^[58].

H. pylori eradikasyon tedavisine ek olarak probiyotiklerin kullanımı bildirilmektedir^[58]. Bin yüz altmış üç çocuk ve yetişkini kapsayan dokuz RKC'nin yer aldığı bir meta-analiz çalışmasında, antibiyotiklere ek olarak *Lactobacillus* spp. suşları içeren probiyotik kullanımının, kontrol grubuna kıyasla *H. pylori* eradikasyon oranını arttırdığını bulmuştur^[52]. Sistematik derleme çalışmamızda *H. pylori* infeksiyonu tedavisinde probiyotiklerin kullanımını araştıran dört RKC'nin ikisinde eradikasyon tedavisine bağlı yan etkilerin azaldığı, ikisinde herhangi bir olumlu etkisinin görülmediği ifade edilmiştir. Çekin ve arkadaşları (2017), 159 hastada iki hafta boyunca günlük yedi milyar CFU/mL *B. animalis* subsp. *lactis* B94 kullanımı sonucunda *H. pylori* eradikasyonunun arttığını, diyare oranında azalma gözlemlendiğini, eradikasyon tedavisinde daha az yan etki bildirimini yapıldığı-

nı ve daha yüksek tedavi uyumu görüldüğünü bildirmişlerdir^[40]. Akçam ve arkadaşları (2015), 56 hastada 14 gün boyunca günde yedi milyar CFU/mL *L. casei* 2401, *L. acidophilus* 2027 ve *B. lactis* 2211 kullanımının *H. pylori* eradikasyonu üzerinde herhangi bir olumlu etkisi olmadığını ve standart üçlü tedavinin yan etkilerini azaltmadığını bildirmişlerdir^[45].

Bir Cochrane derlemesinde, kontrol ve plasebo gruplarına kıyasla müdahale grubunda probiyotiklerin ciddi nekrotizan enterokolit (5529 bebekte yapılan 20 RKC) ve ölüm riskini (5112 bebekte 17 RKC) önemli ölçüde azalttığı ifade edilmiştir. RKC'lerin suşlara özgü alt analizinde, *Bifidobacterium* spp. suşlarının nekrotizan enterokolitte en etkili probiyotik olduğu gösterilmiştir^[59]. Doğum ağırlığı < 2000 g olan 750 bebekten oluşan bir kohortta, *L. reuteri* DSM 17938 takviyesinin etkisi plasebo grubuyla değerlendirilmiştir. Probiyotik grupta %2.4 olan hastane infeksiyon oranı, kontrol grubunda %5 olarak bildirilmiştir (p= 0.06). Probiyotik grupta, özellikle doğum ağırlığı < 1500 g olan bebeklerde, daha az beslenme intoleransı oranı ve daha kısa hastanede kalış süreleri gözlenmesine rağmen nekrotizan enterokolit sıklığı veya ölüm oranında anlamlı bir azalma bildirilmemiştir^[60]. Sistematik derlememizde nekrotizan enterokolit tedavisinde probiyotik kullanımı bildiren beş çalışmanın dördü, probiyotiklerin nekrotizan enterokolit insidansını azaltmada etkili olmadığını ancak beslenme toleransını iyileştirebildiğini, simbiyotik kullanan bir çalışma ise hastalarda nekrotizan enterokolit oranının azaldığını ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalış sürelerinin kıaldığını bildirmiştir. Nekrotizan enterokolit oranının azaldığını bildiren çalışma Dilli ve arkadaşları tarafından yapılmış olup 400 bebekte, 56 gün boyunca beş milyar CFU/mL *B. lactis* suşuna ek olarak 900 mg inülin kullanılmıştır^[35]. Literatürdeki *Bifidobacterium* spp. kullanımının nekrotizan enterokolit üzerine faydalı etkileri bu yayında da görülmüştür.

İrritabl bağırsak sendromu olan 2575 çocuk ve yetişkini kapsayan 23 çalışmanın meta analizinde, probiyotiklerin plaseboya kıyasla şişkinlik ve gaz gibi semptomları önemli ölçüde iyileştirdiği bildirilmiştir^[52]. Baştürk ve arkadaşları (2016), 4-16 yaş grubu çocuklarda iritabl bağırsak send-

romu tedavisinde beş milyar CFU *B. lactis*'e ek olarak 900 mg inülin kullanmışlardır. Bu çalışmada geçirme-karın dolgunluğu, yemeklerden sonra şişkinlik, kabızlık ve dışkıda mukus görülmesini iyileştirdiği bildirilmiştir^[38].

Kronik periodontit vakalarında *Streptococcus* spp. suşları probiyotik olarak kullanıldığında, kırmızı kompleks bakterilerde azalma ile birlikte plak skorunda da önemli bir azalma gösterdiği bildirilmiştir^[61]. *L. reuteri* salgıladığı reutrin ve reuterisiklin enzimleri sayesinde proenflamatuvar medyatörlerin salgılanmasını önleyerek patojenlerin gelişimini inhibe etmekte ve antiinflamatuvar bir etki göstermektedirler^[62]. *Bifidobacterium* spp. türleri, substrat olarak K vitamini kullandıklarından ağız boşluğunda pigment oluşturan bakterilerle rekabetçi inhibisyon göstermektedirler^[63]. Gürpınar ve arkadaşlarının (2019) ağız kokusuna probiyotiklerin etkisini araştırdıkları çalışmada, 100 hastada 30 milyon CFU *B. lactis* DN173 010, *S. thermophilus*, *L. bulgaricus* kullanılmış olup hastalarda ağız kokusunun tekrarlamadığı gösterilmiştir^[48]. Kuru ve arkadaşları (2017), 100 milyon CFU *B. lactis* DN-173010'in 28 gün boyunca kullanımının plak birikimi ve diş eti iltihabı parametreleri üzerinde olumlu etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir^[41]. Çağlar ve arkadaşları (2007), 21 gün boyunca 100 milyon CFU *L. reuteri* ATCC 55730 ve ATCC PTA 5289 suşlarının ağızdaki *S. mutans* sayısını azalttığını, çürüklere etkisi olabileceğini ifade etmişlerdir^[23].

COVID-19 pandemisinin yaşandığı bugünlerde, bir sistematik derleme çalışmasında COVID-19 vakalarında fekal ve akciğer mikrobiyomunda disbiyoz görüldüğü ve fırsatçı patojenlerin artış gösterdiği bildirilmiştir^[64]. Probiyotikler, SARS-CoV-2'nin birincil konak reseptörü olan ACE-2'ye de müdahale edebilir. Örneğin; süt fermantasyonu sırasında, *L. helveticus* ve *L. casei*, ACE-2'ye yüksek afiniteli peptitler salgılar. *Lactobacillus* spp. türleri ile fermente edilmiş sığır sütü, birçoğu gastrointestinal sindirime dirençli olan ve renin-anjiyotensin sisteminde ACE'yi inhibe eden ACE-inhibitör peptidler ile zenginleştirilmiş fermente ürünler oluşturmaktadır^[65]. COVID-19 tedavisinde probiyotiklerin etkilerini araştıran, sonuç beklenen bu tarz pek çok in vivo ve in vitro çalışma bulunmaktadır.

Probiyotiklerin, faydalı etkilerinin yanı sıra özellikle altta yatan sağlık sorunları olan kişilerde antibiyotiklerle tedavi edilmesi gereken infeksiyonlara neden olma riskleri vardır. Probiyotik suslar genellikle laboratuvarında genetik olarak değiştirilmektedir. Çevrede birikmemeleri, antibiyotik seçim belirteçlerine sahip olmamaları veya herhangi bir zararlı genetik bilgiyi diğer bakterilere aktarmamaları için her susun güvenliği garanti edilmeli ve sıkı bir şekilde izlenmelidir. Literatürde probiyotiklerin yan etkilerine dair birçok yayın bulunmaktadır. Besselink ve arkadaşları (2008), şiddetli akut pankreatitli hastalarda probiyotik grubunda plaseboya göre önemli ölçüde daha yüksek bir ölüm oranı gözlemlendiğini bildirmişlerdir^[66]. Antibiyotiklerin ve nekrotizan enterokolitin olumsuz etkilerini önlemek için term ve prematüre bebeklere probiyotikler verilen bir çalışmada ise, *L. rhamnosus* GG takviyesi, dört erken doğmuş bebekte sepsis gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca HIV infeksiyonu ve Hodgkin hastalığı olan bir olguda *L. acidophilus* bakteriyemisi vakası ve kemik iliği nakli sonrası *Lactobacillus* spp. susları ile infeksiyon vakası bildirilmiştir^[67]. Bu nedenle riskli gruplarda probiyotik kullanımına dikkat edilmelidir.

Hastalar için uygun probiyotik türünün klinik uygulaması zor bir süreçtir. Sistematik derlememiz, hem probiyotik tür özgüllüğünü hem de probiyotiğin hastalık endikasyonlarını dikkate almanın önemini göstermektedir. Bir hastalık endikasyonu için etkili olan spesifik bir probiyotik türü, başka bir hastalık için etkili olmayabilir. Ayrıca bazı probiyotik suslar hastalık profilaksisinde etkili olurken, hastalığın tedavisi için uygun olmamaktadır. Sus ve hastalıklara olan özgüllükleri, probiyotiğin etki mekanizmalarındaki farklılıklar ve/veya konağın mikrobiyotasını restore etme yeteneğine de bağlı olabilmektedir. Bu konu daha fazla araştırma gerektirmektedir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu sistematik derleme sonucunda özet olarak;

- Antibiyotik ilişkili ishali önlemek için *S. boulardii* kullanımının olumlu etkisi olduğu (bir çalışmanın yüksek, diğer çalışmanın düşük bias riskine sahip olduğu saptanmıştır),

- Akut diyare tedavisinde *Lactobacillus* spp. ve *S. boulardii* suslarının diyare süresini kısalttığı (bu sonuçları veren tüm çalışmaların düşük bias riskine sahip olduğu saptanmıştır),

- *B. lactis* ve *L. reuteri* suslarının ağız sağlığı üzerinde olumlu etkileri olduğu (düşük bias riskine sahip çalışmaların bir sonucu olduğu görülmüştür),

- *S. boulardii* ve *B. lactis* suslarının *H. pylori* eradikasyon tedavisinde pozitif etkileri olduğu (bu sonuçların saptandığı çalışmaların düşük bias riskine sahip olduğu görülmüştür),

- *S. boulardii* suslarının mantar kolonizasyonunun ve istilacı mantar infeksiyonlarının önlenmesinde etkili olduğu (yüksek bias riskine sahip olan bir çalışmanın sonucudur),

- *S. boulardii*'nin giardiyaz ve amebiyaz tedavisinde olumlu etkileri olduğu sonucuna ulaşılmıştır (belirsiz ve düşük bias riskine sahip olan çalışmaların sonucu olduğu saptanmıştır).

Sistematik derlemeye dahil edilen RKC'lerin sonuçları, insanlarla simbiyotik ilişki içerisinde olan kommensal mikroorganizmalarının rolünün anlaşılmasına büyük ölçüde katkıda bulunmuştur. Probiyotikler, konakçıya doğrudan veya dolaylı olarak bir dizi sağlık yararı sağlamaktadır. Bununla birlikte, dikkate alınması gereken kritik bir nokta, kılavuzlarda aksi belirtilmedikçe hastalıkların tedavisi için kullanılan probiyotiklerin şüa özgü olması gerektiğidir. Ayrıca, lif bakımından yüksek bir diyet, bağırsaklarımızda sağlıklı bir probiyotik popülasyonu tutmaya da yardımcı olabilecek prebiyotikler sağlamaktadır. Prebiyotik takviyeleri, yalnızca kanıta dayalı terapi kılavuzları tarafından belirtildiğinde reçete edilmelidir.

Günümüzde ve gelecekte, belirli bir patojeni hedef alan, genetiği değiştirilmiş mikroorganizmaların nispeten yeni bir kavramı olan tasarımcı probiyotikler, çeşitli hastalıklara karşı hareket etmek için yeni bir araç olarak kullanılabilir. Bu mikroorganizmalar biyofilm tabakasını bozarak ve bakteriyosin vb. enzimler oluşturarak istenilen etkiyi elde ederler. Ayrıca yüksek miktarda strese dayanacak şekilde tasarlanabilirler, böylece vücutta çeşitli dokularda sürdürülebilirliklerini arttırabileceklerdir. Probiyotiklerin hastalıkların tedavisine ek

olarak başarılı bir şekilde kullanılması, genel olarak tedavi seçeneklerinin ve terapi modalitelerinin önünü açabilir^[68].

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Bunlar; yayınların Türkiye’de yapılan çalışmalarından oluşması, çalışmaların bazılarında probiyotiklerin dozu, kullanım süresi ve hastaların özellikleri gibi bilgilerin eksik olması ve çalışmaların büyük bir kısmının yüksek bias riski içermesidir. Son olarak bu sistematik derleme, literatürde kullanılan tüm probiyotik türleri içermemiştir ve bu durum, belirli türler üzerinde sonuca varmak için en büyük sınırlama olarak düşünülebilir. Daha ileri çalışmalarla hastalıklarda probiyotiklerin olumlu katkıları ve varsa yan etkilerinin aydınlatılması gerekmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Koboziev I, Reinoso Webb C, Furr KL, Grisham MB. Role of the enteric microbiota in intestinal homeostasis and inflammation. *Free Radic Biol Med* 2014;68:122-33. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.11.008>
2. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90:859-904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009>
3. Smith K, McCoy KD, Macpherson AJ. Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota. *Semin Immunol* 2007;19:59-69. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2006.10.002>
4. Wu HJ, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes* 2012;3:4-14. <https://doi.org/10.4161/gmic.19320>
5. Fong W, Li Q, Yu J. Gut microbiota modulation: A novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer. *Oncogene* 2020;39:4925-43. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1341-1>
6. Geier MS, Butler RN, Howarth GS. Probiotics, prebiotics and synbiotics: A role in chemoprevention for colorectal cancer? *Cancer Biol Ther* 2006;5:1265-9. <https://doi.org/10.4161/cbt.5.10.3296>
7. Cannon J, Lee T, Bolanos J, Danziger L. Pathogenic relevance of *Lactobacillus*: A retrospective review of over 200 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:31-40. <https://doi.org/10.1007/s10096-004-1253-y>
8. Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis* 2015;60:129-34. <https://doi.org/10.1093/cid/civ085>
9. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Meeting, World Health Organization. Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants: Fifty-seventh Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. World Health Organization; 2002 Dec 13.
10. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:491-502. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>
11. Gibson GR, Fuller R. Aspects of in vitro and in vivo research approaches directed toward identifying probiotics and prebiotics for human use. *J Nutr* 2000;130:391-5. <https://doi.org/10.1093/jn/130.2.3915>
12. Dewulf EM, Cani PD, Claus SP, Fuentes S, Puylaert PG, Neyrinck AM, et al. Insight into the prebiotic concept: Lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut* 2013;62:1112-21. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303304>
13. Azcarate-Peril MA, Ritter AJ, Savaiano D, Monteagudo-Mera A, Anderson C, Magness ST, et al. Impact of short-chain galactooligosaccharides on the gut microbiome of lactose-intolerant individuals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114:367-75. <https://doi.org/10.1073/pnas.1606722113>
14. Maier TV, Lucio M, Lee LH, VerBerkmoes NC, Brislawn CJ, Bernhardt J, et al. Impact of dietary resistant starch on the human gut microbiome, metaproteome, and metabolome. *mBio* 2017;8:e01343-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.01343-17>
15. Lindsay JO, Whelan K, Stagg AJ, Gobin P, Al-Hassi HO, Rayment N, et al. Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn’s disease. *Gut* 2006;55:348-55. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.074971>
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
17. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins J, Churchill R, Chandler J, Cumpston M, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.2.0. (updated June 2017), Cochrane; 2017.
18. Kurugöl Z, Koturoğlu G. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr* 2005;94:44-7. <https://doi.org/10.1080/08035250410022521>
19. Duman DG, Bor S, Ozütemiz O, Sahin T, Oğuz D, İştan F, et al. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in prevention of antibiotic-associated diarrhoea due to *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1357-61. <https://doi.org/10.1097/00042737-200512000-00015>

20. Besirbelliöglu BA, Ulçay A, Can M, Erdem H, Tanyuksel M, Avcı İY, et al. *Saccharomyces boulardii* and infection due to *Giardia lamblia*. *Scand J Infect Dis* 2006;38:479-81. <https://doi.org/10.1080/00365540600561769>
21. Can M, Beşirbelliöglu BA, Avcı İY, Beker CM, Pahsa A. Prophylactic *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: A prospective study. *Med Sci Monit* 2006;12:19-22.
22. Cindoruk M, Erkan G, Karakan T, Dursun A, Unal S. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in the 14-day triple anti-*Helicobacter pylori* therapy: A prospective randomized placebo-controlled double-blind study. *Helicobacter* 2007;12:309-16. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2007.00516.x>
23. Caglar E, Kavaloglu SC, Kusu OO, Sandalli N, Holgerson PL, Twetman S. Effect of chewing gums containing xylitol or probiotic bacteria on salivary mutans streptococci and lactobacilli. *Clin Oral Investig* 2007;11:425-9. <https://doi.org/10.1007/s00784-007-0129-9>
24. Dinleyici EC, Eren M, Yargic ZA, Dogan N, Vandenplas Y. Clinical efficacy of *Saccharomyces boulardii* and metronidazole compared to metronidazole alone in children with acute bloody diarrhea caused by amebiasis: A prospective, randomized, open label study. *Am J Trop Med Hyg* 2009;80:953-5. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2009.80.953>
25. Dalgic N, Sancar M, Bayraktar B, Pullu M, Hasim O. Probiotic, zinc and lactose-free formula in children with rotavirus diarrhea: Are they effective? *Pediatr Int* 2011;53:677-82. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2011.03325.x>
26. Sari FN, Dizdar EA, Oguz S, Erdeve O, Uras N, Dilmen U. Oral probiotics: *Lactobacillus sporogenes* for prevention of necrotizing enterocolitis in very low-birth weight infants: A randomized, controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:434-9. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.278>
27. Demirel G, Celik IH, Erdeve O, Dilmen U. Impact of probiotics on the course of indirect hyperbilirubinemia and phototherapy duration in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;26:215-8. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.725115>
28. Demirel G, Erdeve O, Celik IH, Dilmen U. *Saccharomyces boulardii* for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A randomized, controlled study. *Acta Paediatr* 2013;102:560-5. <https://doi.org/10.1111/apa.12416>
29. Oncel MY, Sari FN, Arayici S, Guzoglu N, Erdeve O, Uras N, et al. *Lactobacillus reuteri* for the prevention of necrotizing enterocolitis in very low birthweight infants: A randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:110-5. <https://doi.org/10.1136/archdis-child-2013-304745>
30. Demirel G, Celik IH, Erdeve O, Saygan S, Dilmen U, Canpolat FE. Prophylactic *Saccharomyces boulardii* versus nystatin for the prevention of fungal colonization and invasive fungal infection in premature infants. *Eur J Pediatr* 2013;172:1321-6. <https://doi.org/10.1007/s00431-013-2041-4>
31. Serce O, Benzer D, Gursoy T, Karatekin G, Ovali F. Efficacy of *Saccharomyces boulardii* on necrotizing enterocolitis or sepsis in very low birth weight infants: A randomised controlled trial. *Early Hum Dev* 2013;89:1033-6. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.08.013>
32. Dinleyici EC, Vandenplas Y; PROBAGE Study Group. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 effectively reduces the duration of acute diarrhoea in hospitalised children. *Acta Paediatr* 2014;103:300-5. <https://doi.org/10.1111/apa.12617>
33. Erdeve O, Tiras U, Dallar Y. The probiotic effect of *Saccharomyces boulardii* in a pediatric age group. *J Trop Pediatr* 2004;50:234-6. <https://doi.org/10.1093/tropej/50.4.234>
34. Serce O, Gursoy T, Ovali F, Karatekin G. Effects of *Saccharomyces boulardii* on neonatal hyperbilirubinemia: A randomized controlled trial. *Am J Perinatol* 2015;30:137-42. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1376390>
35. Dilli D, Aydin B, Fettah ND, Özyazıcı E, Beken S, Zenciroğlu A, et al. The pro-pre-save study: Effects of probiotics and prebiotics alone or combined on necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2015;166:545-51. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.12.004>
36. Dinleyici EC, Kara A, Dalgic N, Kurugol Z, Arica V, Metin O, et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 reduces the duration of diarrhoea, length of emergency care and hospital stay in children with acute diarrhoea. *Benef Microbes* 2015;6:415-21. <https://doi.org/10.3920/BM2014.0086>
37. Dinleyici EC, Dalgic N, Guven S, Metin O, Yasa O, Kurugol Z, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 shortens acute infectious diarrhea in a pediatric outpatient setting. *J Pediatr (Rio J)* 2015;91:392-6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.10.009>
38. Baştürk A, Artan R, Yılmaz A. Efficacy of synbiotic, probiotic, and prebiotic treatments for irritable bowel syndrome in children: A randomized controlled trial. *Turk J Gastroenterol* 2016;27:439-43. <https://doi.org/10.5152/tjg.2016.16301>
39. Ustundag GH, Altuntas H, Soysal YD, Kocurk F. The effects of synbiotic "Bifidobacterium lactis B94 plus Inulin" addition on standard triple therapy of *Helicobacter pylori* eradication in children. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2017;2017:8130596. <https://doi.org/10.1155/2017/8130596>
40. Çekin AH, Şahintürk Y, Akbay Harmandar F, Uyar S, Yolcular BO, Çekin Y. 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. *Turk J Gastroenterol* 2017;28:3-11. <https://doi.org/10.5152/tjg.2016.0278>
41. Kuru BE, Laleman I, Yalınzoğlu T, Kuru L, Teughels W. The influence of a bifidobacterium animalis probiotic on gingival health: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Periodontology* 2017;88:1115-23. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.170213>

42. Mutlu M, Aslan Y, Kader Ş, Aktürk Acar F. Preventive effects of probiotic supplementation on neonatal hyperbilirubinemia caused by isoimmunization. *Am J Perinatol* 2020;37:1173-6. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1692690>
43. Basturk A, Isik İ, Atalay A, Yılmaz A. Investigation of the efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG in infants with cow's milk protein allergy: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2020;12:138-43. <https://doi.org/10.1007/s12602-019-9516-1>
44. Dinleyici EC, Dalgic N, Guven S, Ozen M, Kara A, Arica V, et al. The effect of a multispecies synbiotic mixture on the duration of diarrhea and length of hospital stay in children with acute diarrhea in Turkey: Single blinded randomized study. *Eur J Pediatr* 2013;172:459-64. <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1903-5>
45. Akcam M, Koca T, Salman H, Karahan N. The effects of probiotics on treatment of *Helicobacter pylori* eradication in children. *Saudi Med J* 2015;36:286-90. <https://doi.org/10.15537/smj.2015.3.10124>
46. Yazar AS, Guven S, Dinleyici EC. Effects of zinc or synbiotic on the duration of diarrhea in children with acute infectious diarrhea. *Turk J Gastroenterol* 2016;27:537-40. <https://doi.org/10.5152/tjg.2016.16396>
47. Güney-Varal İ, Köksal N, Özkan H, Bağcı O, Doğan P. The effect of early administration of combined multi-strain and multi-species probiotics on gastrointestinal morbidities and mortality in preterm infants: A randomized controlled trial in a tertiary care unit. *Turk J Pediatr* 2017;59:13-9. <https://doi.org/10.24953/turkped.2017.01.003>
48. Gurpınar B, Yıldırım G, Kumral TL, Akgun MF, Sari H, Tutar B, et al. A simple method to reduce halitosis; tongue scraping with probiotics. *J Breath Res* 2019;14:016008. <https://doi.org/10.1088/1752-7163/ab503e>
49. Ercan N, Olgun E, Kisa Ü, Yalim M. Effect of synbiotics in the treatment of smokers and non-smokers with gingivitis: Randomized controlled trial. *Aust Dent J* 2020;65:210-9. <https://doi.org/10.1111/adj.12755>
50. Probiotic Advisor. Dosage. Available from: www.probioticadvisor.com/probiotic-essentials-2/dosage/ (Accessed date: 28.02.2023).
51. Fijan S. Microorganisms with claimed probiotic properties: An overview of recent literature. *IJSERPH* 2014;11:4745-67. <https://doi.org/10.3390/ijerph110504745>
52. Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for gastrointestinal conditions: A summary of the evidence. *AFP* 2017;96:170-8.
53. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD003048. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003048.pub3>
54. Shan L, Hou P, Wang Z, Liu FR, Chen N, Shu LH, et al. Prevention and treatment of diarrhoea with *Saccharomyces boulardii* in children with acute lower respiratory tract infections. *Beneficial Microbes* 2013;4:329-34. <https://doi.org/10.3920/BM2013.0008>
55. Song H, Kim J, Jung S, Kim SE, Park HS, Jeong Y, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* (*Lacidofil*® Cap) for the prevention of antibiotic-associated diarrhea: A prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *J Korean Med Sci* 2010;25:1784-91. <https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.12.1784>
56. Adam J, Barret A, Barret-Bellet C. Essais Cliniques Controles en Double insu de L'ultra-levure *Lyophilisee*: Etude Multicentrique par 25 medecins e 388 cas. *Gazz Med Fr* 1977;5:2072-8.
57. Surawicz CM, Elmer GW, Speelman P, McFarland LV, Chinn J, van Belle G. Prevention of antibiotic associated diarrhoea by *Saccharomyces boulardii*: A prospective study. *Gastroenterology* 1989; 96(4):981-8. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(89\)91613-2](https://doi.org/10.1016/0016-5085(89)91613-2)
58. Sen M. Role of probiotics in health and disease: A review. *IJALSR* 2019;2:1-11. <https://doi.org/10.31632/ijal-sr.2019v02i02.001>
59. Aceti A, Gori D, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, Fantini MP, et al. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: Systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr* 2015;41:89. <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0199-2>
60. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Rodriguez VA, Rondon MA, Bastidas JA, et al. Prophylactic probiotics to prevent death and nosocomial infection in preterm infants. *Pediatrics* 2012;130:e1113-20. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3584>
61. Laleman I, Yılmaz E, Özcelik O, Haytac C, Pauwels M, Herrero ER, et al. The effect of a streptococci containing probiotic in periodontal therapy: A randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2015;42:1032-41. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12464>
62. Szkaradkiewicz AK, Stopa J, Karpiski TM. Effect of oral administration involving a probiotic strain of *Lactobacillus reuteri* on pro-inflammatory cytokine response in patients with chronic periodontitis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2014;62:495-500. <https://doi.org/10.1007/s00005-014-0277-y>
63. Hojo K, Nagaoka S, Murata S, Taketomo N, Ohshima T, Maeda N. Reduction of vitamin K concentration by salivary *Bifidobacterium* strains and their possible nutritional competition with *Porphyromonas gingivalis*. *J Appl Microbiol* 2007;103:1969-74. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2007.03436.x>
64. Yamamoto S, Saito M, Tamura A, Prawisuda D, Mizutani T, Yotsuyanagi H. The human microbiome and COVID-19: A systematic review. *PLoS ONE* 2021;16:e0253293. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253293>
65. Li J, Zhao J, Wang X. Novel angiotensin-converting enzyme-inhibitory peptides from fermented bovine milk started by *Lactobacillus helveticus* KLDS.31 and *Lactobacillus casei* KLDS.105: Purification, identification, and interaction mechanisms. *Front Microbiol* 2019;10:2643. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02643>

66. Besselink M, van Santvoort H, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2008;371:651-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60207-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60207-X)
67. Coviello CC, Corsini II, Arena F, Antonelli A, Rossolini G, Dani C. Lactobacillus sepsis and probiotic therapy in newborns: Two new cases and literature review. *AJP Rep* 2015;06:25-9. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1566312>
68. Chatterjee A, Bhattacharya H, Kandwal A. Probiotics in periodontal health and disease. *J Indian Soc Periodontol* 2011;15:23-8. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.82260>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Elmas Pınar KAHRAMAN KILBAŞ
Fenerbahçe Üniversitesi Sağlık Hizmetleri
Meslek Yüksekokulu,
Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı
İstanbul-Türkiye
E-posta: elmsprnk@gmail.com