flora

DERLEME/REVIEW

FLORA 2023;28(1):19-36 • doi: 10.5578/flora.20239902

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 KILBAŞ[1](İD), Mustafa ALTINDİŞ[2](İD)

[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 atıfı: *Kahraman Kılbaş EP, Altındiş 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 olmadığını ancak beslenme toleransını iyileştirebildiğini raporlamıştır. Helicobacter pylori infeksiyonu 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 Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

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 KILBAŞ[1], Mustafa ALTINDİŞ[2]

[1] Program of Medical Laboratory Techniques, Fenerbahçe University Vocatinal School of Health Services, İstanbul, Türkiye
[2] Division 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 oluşturmakta 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 tepkisinde değil, aynı zamanda sistemik bağışıklıkta da rol oynamaktadır[4].

Bağırsak mikrobiyomunun hastalıklara nasıl katkıda bulunduğuna 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 bilgimiz 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 bağışıklığı zayıf olan hastalarda başarısız olabilir[7]. Kullanılan probiyotiklerin düşük virülan 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].

Prebiyotikler, 2017'de fikir birliği ile "sağlık yararı sağlayan konakçı mikroorganizmalar tarafından seçici olarak kullanılan substrat" olarak tanımlanmıştır[10]. Çalışmalar prebiyotik uygulamadan sonra *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Faecalibacterium* spp., *Akkermansia* spp., *Ruminococcus* spp. ve *Rosebura* spp. türleri gibi probiyotiklerin sayısının arttığını bildirmiştir[11-14]. Prebiyotikler, bağırsakta probiyotiklerin seçici olarak zenginleştirilmesi, patojene karşı savunma ve bağışıklık tepkisinin modülasyonu gibi roller oynar. Çeşitli insan çalışmalarında, prebiyotik 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. suşlarını 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 suş 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; suş adı verilmeden sadece probiyotikli yoğurt/kefir kullanıldığını belirten), Türkçe veya İngilizce dillerinde 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, preklinik 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 RKÇ'ler;

O (sonuç): Bir RKÇ, 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, EMBASE, 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 RKÇ'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 RKÇ'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 RKÇ'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.

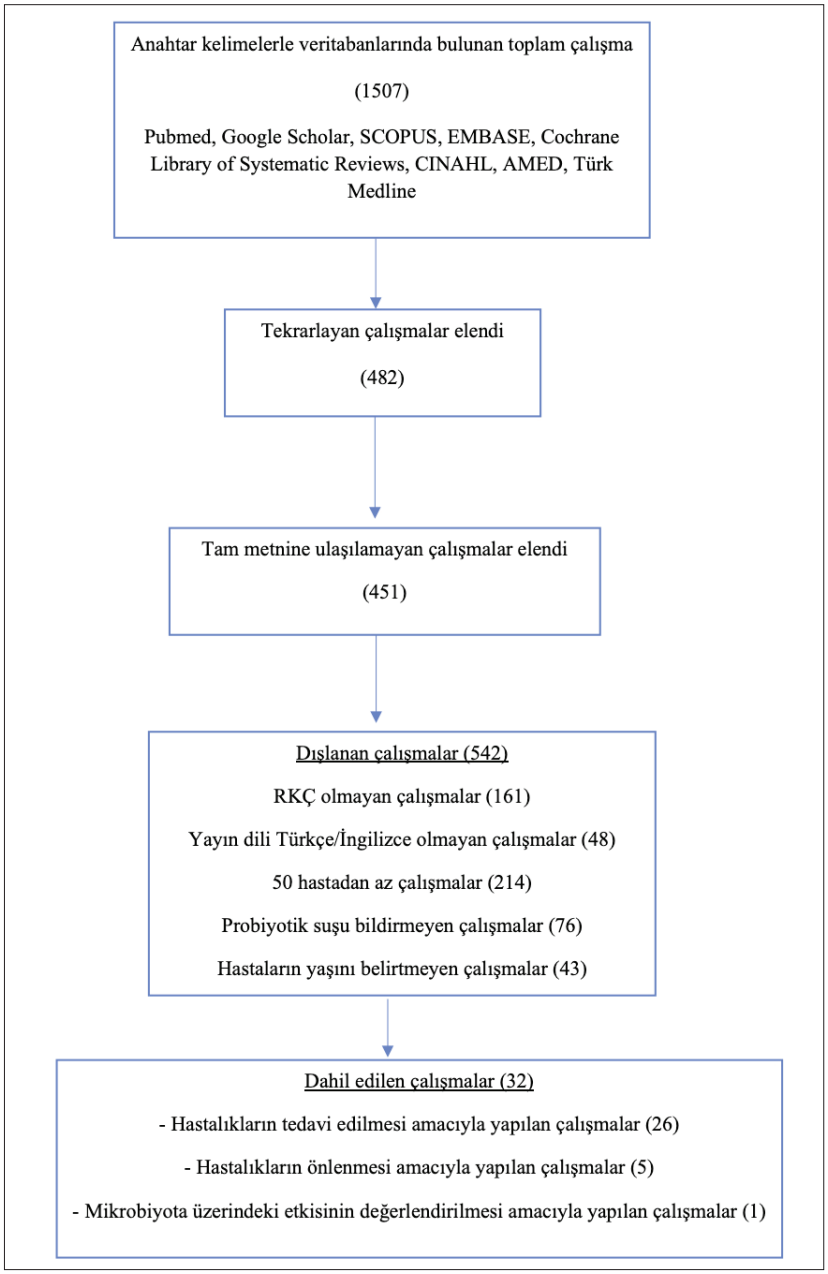
BULGULAR

Çalışma Seçimi

Probiyotikleri tedavi, profilaksi ve mikrobiyota üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amacıyla kullanan yayınların taranması sonucunda, 574'ünün tam metnine ulaşılmakla 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 kullanan çalışmalar)

Çalışma adı	Hasta sayısı	Probiyotiklerin cinsi, suşu, dozu ve süresi, prebiyotikler ve dozu	Hastalık	Sonuç	Yaş grubu
Kurugöl ve ark., 2005[18]	200	*Saccharomyces boulardii* 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	*S. boulardii*, 28 gün	*H. pylori* eradikasyonuna bağlı antibiyotik ilişkili diyarenin önlenmesi	Antibiyotiğe bağlı diyareyi önlemiştir.	45.68 ± 12.7 yaş (ortalama)
Beşirbellioğlu ve ark., 2006[20]	65	*S. boulardii*, 250 mg, 10 gün	Giardiyaz	***Giardia lamblia*** tedavisinde etkili oldu, tedavi sonunda hastalarda kist saptanmadı	31.2 yaş (ortalama)
Can ve ark., 2006[21]	151	*S. boulardii*, 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	*S. boulardii* CNCM I-745, 250 mg, yedi gün	*H. pylori* infeksiyonu	Anti-*H. pylori* antibiyoterapi ile ilişkili diyare, epigastrik rahatsızlık ve tedavi tolere edilebilirliğini iyileştirdi. *H. pylori* durumundan bağımsız olarak tedavi sonrası dispepsi semptomlarını azaltmıştır. Ancak *S. boulardii*'nin *H. pylori* eradikasyon oranı üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır.	48 ± 14.25 yaş (ortalama)
Çağlar ve ark., 2007[23]	80	*L. reuteri* 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	*S. boulardii*, 500 mg, yedi gün	Amebiyaz	Beşinci günde tüm çocuklarda amip kistleri kaybolurken, 10. günde tüm çocuklar iyileşti ve kistler tamamıyla kayboldu. Amebiyaziste metronidazole ek *S. boulardi* eklenmesi (kanlı) ishalin süresini önemli ölçüde azaltır ve kistlerin temizlenmesini artırır.	10.9 ± 2.2 yaş
Dalgıç ve ark., 2011[25]	60	*S. boulardii*	Rotavirüs ishali	Kusmada düzelme, hastanede kalış süresinde azalma saptanmıştır.	0-3 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
Sarı ve ark., 2011[26]	110	*L. sporogenes*, 35x10^7 CFU/mL	Nekrotizan enterokolit	Nekrotizan enterokolit insidansını azaltmada etkili değil ancak beslenme toleransını iyileştirebildi.	Yenidoğan
Demirel ve ark., 2012[27]	81	*S. boulardii*, 250 mg, yedi gün	Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde oral yoldan uygulanan *S. boulardii*'nin hiperbilirubinemi seyri ve tedavi süresi üzerindeki etkinliği	ÇDDA bebeklerde fototerapi süresini azaltmada etkilidir. Bu etkiyi beslenme intoleransını iyileştirerek ve bilirubinin enterohepatik dolaşıma geri emilimini baskılayarak sağladı.	Prematüre yenidoğan
Demirel ve ark., 2013[28]	271	*S. boulardii*, 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	*L. reuteri* 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	*S. boulardii*, 5x10^6 CFU, yedi gün	Mantar kolonizasyonu ve istilacı mantar infeksiyonlarının önlenmesi	Mantar kolonizasyonu ve invaziv mantar infeksiyonunu 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	*S. boulardii*, 5x10^8 CFU, 44 gün	Nekrotizan enterokolit ve sepsisin önlenmesi	*Saccharomyces boulardii*, nekrotizan enterokolit veya sepsis insidansını azaltmadı.	Prematüre yenidoğan
Dinleyici ve ark., 2014[32]	63	*L. reuteri* DSM 17938, 10^8 CFU/saşe, beş gün	Akut diyare	*L. reuteri*, 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	*S. boulardii*	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	*S. boulardii*, 250 mg, dört gün	Hiperbilurubinemi	Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.	Yenidoğan
Dilli ve ark., 2015[35]	400	*B. lactis*, 5x10^9 CFU/mL, 56 gün, inülin, 900 mg	Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde nekrotizan enterokolitin önlenmesi	Nekrotizan enterokolit oranı azaldı, sepsis oranları daha düştü, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri daha kısaldı.	Yenidoğan
Dinleyici ve ark., 2015[36]	363	*S. boulardii* CNCM I-745, 5×10^9 CFU	İnfeksiyöz diyare	Diyare süresini kısalttı ve hastanede kalış süresini azalttı.	8-24 ay
Dinleyici ve ark., 2015[37]	64	*L. reuteri* DSM 17938, 10^8 CFU, beş gün	İnfeksiyöz diyare	Diyare görülme sıklığını azalttı.	27.9 ± 18.2 ay
Baştürk et al., 2016[38]	71	*B. lactis*, 5x10^9 CFU/saşe, 28 gün, inülin, 900 mg	İrritabl barsak sendromu	Geğirme-karın dolgunluğu, yemeklerden sonra şişkinlik, kabızlık ve dışkıda mukus görülmesini iyileştirdi.	4-16
Ustundag ve ark., 2017[39]	69	*B. lactis* B94, 5×10^9 CFU/saşe, 14 gün, inülin, 900 mg	*H. pylori* infeksiyonu	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	B. animalis subsp. lactis B94, 7×10^9 CFU/saşe, 14 gün	*H. pylori* infeksiyonu	*H. pylori* eradikasyonunun yükselmesi, diyare oranında azalma, *H. pylori* eradikasyon tedavisinde daha az yan etki bildirimi ve daha yüksek tedavi uyumu görülmüştür.	47.7 yaş (ortalama)
Kuru ve ark., 2017[41]	51	*B. lactis* 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	*L. rhamnosus* GG, 10^9 CFU, iki gün	Neonatal hiperbilurubinemi	Serum total biluribin seviyesini azaltmıştır.	Yenidoğan
Baştürk ve ark., 2020[43]	100	*L. rhamnosus* 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	*L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *B. bifidum*, *B. longum*, *E. faecium*, toplam 25x10^8 CFU/saşe, beş gün, fruktooligosakkarit, 625 mg	Akut sulu diyare	Diyare süresini ve hastanede kalış süresini azaltmıştır.	0-10 yaş
Akçam ve ark., 2015[45]	56	*L. casei* 2401, *L. acidophilus* 2027 ve *B. lactis* 2211, toplam 7×10^9 CFU/mL, 14 gün	*H. pylori* infeksiyonu	*H. pylori* 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	*L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *B. lactis*, Toplam 4.5×10^9 CFU/saşe, beş gün, fruktoz ve galaktooligosakkaritler ve polidekstroz, 1996.57 mg	İnfeksiyöz diyare	Diyare süresini azaltmıştır.	0-2 yaş
Güney ve ark., 2017[47]	110	*L. rhamnosus*, *L. plantorum*, *B. animalis*, Her biri 41x10^7; *L. casei*, 82x10^7 CFU, dört gün	BD, İntraventriküler kanama, PDA, EMR, SSS, PR	Prematüre gastrointestinal komplikasyonlar, sepsis ve mortalite üzerine olumlu etkileri bulunmuştur.	Prematüre yenidoğan
Gürpınar ve ark., 2019[48]	100	*B. lactis* DN173 010 125x 10^6 CFU/g, *S. thermophilus*, *L. bulgaricus*, toplam 1.2x10^7 CFU/g	Ağız kokusu	Ağız kokusunun tekrarlamadığı gösterilmiştir.	24-59 yaş
Ercan ve ark., 2020[49]	80	*L. acidophilus*, *B. lactis*, *E. faecium*, *L. plantarum*, *S. thermophilus*, *B. longum*, toplam 13x10^7 /tablet, 28 gün, Fruktooligosakkaritler, 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 RKÇ'lerin yazar bilgisi, hasta sayısı, probiyotiklerin cinsi, suş bilgileri, dozu ve süresi, prebiyotik kullanıldıysa içerik ve dozu, hangi hastalık için kullanıldığı, sonuçlar ve hastaların yaş bilgileri yer almaktadır. Tüm çalışmalardan toplamda 4440 hasta ile çalışılmıştır. Altı çalışmada karma probiyotik suş kullanılmış olup 26 tanesinde tek bir bakteri cinsi kullanılmıştır. Dahil edilen RKÇ'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 bildirmemiştir. Dahil edilen RKÇ'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 RKÇ 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. RKÇ'lerin metodolojileri incelendiğinde birçoğunda hasta ve kontrol gruplarının randomizasyon metotlarının 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 kısaldığı 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 kısaldığını bildirmiştir. İrritabl bağırsak sendromu tedavisinde simbiyotik kullanımı bildiren bir çalışmada geğirme-karın dolgunluğu, yemeklerden sonra şişkinlik, kabızlık ve dışkıda mukus görülmesini iyileştirdiği gözlenmiştir.

H. pylori infeksiyonu tedavisinde probiyotiklerin kullanımını araştıran dört RKÇ'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).

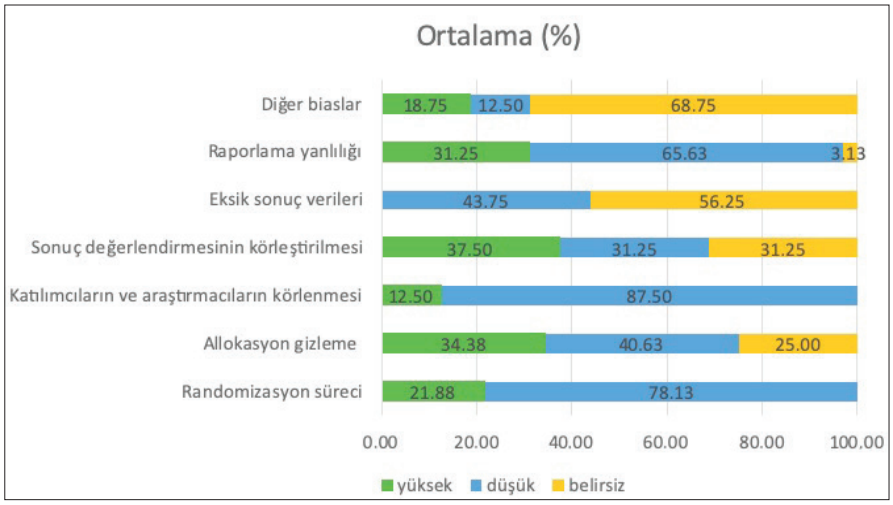
TARTIŞMA

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 değerlendirmesi.

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

Akut infeksiyöz ishali olan 8014 bebek, çocuk ve yetişkinden oluşan 63 RKÇ'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 RKÇ'de probiyotik kullanımı sonrasında diyare süresi ve hastanede yatış süresinin kısaldığı 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 kanıtlanmış 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 RKÇ'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 RKÇ'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 gözlendiğini, eradikasyon tedavisinde daha az yan etki bildirimi 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 bebekle yapılan 20 RKÇ) ve ölüm riskini (5112 bebekle 17 RKÇ) önemli ölçüde azalttığı ifade edilmiştir. RKÇ'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 kısaldığını 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 *Bifidocterium* 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 irritabl bağırsak sendromu tedavisinde beş milyar CFU *B. lactis*'e ek olarak 900 mg inülin kullanmışlardır. Bu çalışmada geğirme-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 proenflamatuar medyatörlerin salgılanmasını önleyerek patojenlerin gelişimini inhibe etmekte ve antiinflamatuvar bir etki göstermektelerdir[62]. *Bifidobacterium* spp. türleri, substrat olarak K vitamini kullandıklarından ağız boşluğunda pigment oluşturan bakterilerle rekabetçi inhibisyon göstermektelerdir[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 suşlar genellikle laboratuvarda genetik olarak değiştirilmektedir. Çevrede birikmemeleri, antibiyotik seçilim belirteçlerine sahip olmamaları veya herhangi bir zararlı genetik bilgiyi diğer bakterilere aktarmamaları için her suşun 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. suşları 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 suşlar hastalık profilaksisinde etkili olurken, hastalığın tedavisi için uygun olmamaktadır. Suş 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* suşlarının diyare süresini kısalttığı (bu sonuçları veren tüm çalışmaların düşük bias riskine sahip olduğu saptanmıştır),
- *B. lactis* ve *L. reuteri* suşlarının ağız sağlığı üzerinde olumlu etkileri olduğu (düşük bias riskine sahip çalışmaların bir sonucu olduğu görülmüştür),
- *S. boulardii* ve *B. lactis* suşlarının *H. pylori* eradikasyon tedavisinde pozitif etkileri olduğu (bu sonuçların saptandığı çalışmaların düşük bias riskine sahip olduğu görülmüştür),
- *S. boulardii* suşlarının 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 RKÇ'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 suşa 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 artırabilmektelerdir. 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 çalışmalardan 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, Snydman 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/130.2.391S*
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, Iştan F, et al. Efficacy and safety of Saccharomyces boulardii in prevention of antibiotic-associated diarrhoea due to Helicobacterpylori eradication. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005;17:1357-61. https://doi.org/10.1097/00042737-200512000-00015*

20. *Besirbellioglu BA, Ulcay A, Can M, Erdem H, Tanyuksel M, Avci IY, 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, Beşirbellioglu BA, Avci IY, 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, Kuscu 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 necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: A randomised controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2014;99:110-5. https://doi.org/10.1136/archdischild-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 propre-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.jped.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, Kokturk 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, Yalnızoğlu 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/turkjped.2017.01.003

48. Gurpinar B, Yildirim 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

58. Sen M. Role of probiotics in health and disease: A review. IJALSR 2019;2:1-11. https://doi.org/10.31632/ijalsr.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, Yilmaz E, Ozcelik 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*

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: elmspnrkk@gmail.com