

TÜRK ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ,  
HEPATOLOJİ ve BESLENME DERNEĞİ

ÇOCUKLUK ÇAĞI  
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HASTALIKLARINDA

# Probiyotik Kullanımı

Fatma İlknur VAROL  
Şamil HIZLI





**İÇİNDEKİLER**

<b>Sunuş.....</b>	<b>4</b>
<b>Tanımlar.....</b>	<b>5</b>
<b>Mikrobiyal Ekosistem.....</b>	<b>5</b>
<b>Mukozal İmmünite Mikrobiyota İlişkisi.....</b>	<b>6</b>
<b>Probiyotiklerin Etki Mekanizmaları.....</b>	<b>7</b>
<b>Çocuklarda Probiyotik Kullanımının Güvenilirliği.....</b>	<b>7</b>
<b>Çocuk Gastroenteroloji İlişkili Hastalıklarda Probiyotikler.....</b>	<b>8</b>
Nekrotizan Enterokolit	
<b>Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalıklar.....</b>	<b>8</b>
İnfanıl Kolik	
Fonksiyonel Karın Ağrısı	
Huzursuz Bağırsak Sendromu (HBS)	
Kabızlık	
Gastroözofageal Reflü	
Fonksiyonel Dispepsi	
<b>Laktoz İntoleransı ve Probiyotikler.....</b>	<b>11</b>
<b>Akut İshalde Probiyotik Kullanımı.....</b>	<b>12</b>
Viral Gastroenteritler	
Bakteriyel Gastroenteritler	
Parazitik Gastroenteritler	
Seyahat İshalleri	
Antibiyotik İlişkili İshal	
Hastane Kaynaklı İshaller	
<b><i>Helicobacter Pylori</i> Enfeksiyonu/Eradikasyonu ve Probiyotikler.....</b>	<b>19</b>
<b>İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları ve Probiyotikler.....</b>	<b>20</b>
<b>Hepatik Ensefalopati ve Probiyotikler.....</b>	<b>22</b>
<b>Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) ve Probiyotikler.....</b>	<b>25</b>
<b>Pankreatit ve Probiyotikler.....</b>	<b>27</b>
<b>Kaynaklar.....</b>	<b>29</b>

## SUNUŞ

Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği alanı ile ilgili tüm durum ve hastalıklarda ortak dili kullanmak ve ortak yaklaşımları sağlamak amacıyla rehberler hazırlamaktadır. Bu rehberler kanıta dayalı bilimsel araştırmalar ışığında, ancak ülkemizin koşulları da göz önüne alınarak oluşturulmaktadır.

Probiyotikler sağlığı korumada ve bazı hastalıkların tedavisinde giderek ön plana çıkmaktadır. Ancak çok sayıda olmaları, doz, kombinasyon, metot, kullanıldıkları durum ve hastalıkların çeşitli olması pratik hayattaki yerlerini belirsiz kılmakta, bazen gereksiz endikasyonlarda kullanılırken, bazen de kullanılmaları gereken endikasyonlarda akla gelmemektedirler. Mikrobiyotanın temel yerleşim yerinin gastrointestinal sistem oluşu ve beslenme ile doğrudan ilişkisi nedeniyle probiyotikler biz çocuk gastroenterologlarının haklı ilgisini çekmekte ve probiyotik kullanımının doğru ve yerinde olması gerekliliği daha da önem kazanmaktadır. Günlük pratiğinizde faydalı olacağını düşündüğüm bu rehberde gastrointestinal sistem hastalıklarında probiyotik kullanım endikasyonlarını ve faydalarını şimdiye kadar yapılmış güvenilir çalışma sonuçları ışığında bulacaksınız.

Bilginin paylaşılarak çoğalması dileklerimle...

### **Prof. Dr. M. Ayşe Selimoğlu**

Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği Başkanı  
Şubat 2021

Grekçe probiyotik terimi hayat için anlamına gelmektedir. Probiyotikler, yıllardır yoğurt ve diğer fermente süt ürünleri olarak kullanılmakta iken şimdilerde fonksiyonel gıdalar ve yeni diyet destek ürünleri olarak kullanılmaya başlanmıştır.<sup>1-4</sup> Kullanım miktarları hızla artan bu yeni ürünlerin toz, kapsül, bebek mamaları, hazır gıda katkısı olarak kullanımı son birkaç yıldır 4-5 katına çıkmış ve 2015 yılında 4 milyona yakın erişkin Amerikalının probiyotikleri kullandığı ve gıda destek ürünü olarak satılan ürünler arasında en yüksek satış rakamlarına ulaştığı bildirilmiştir.<sup>3-5</sup>

## TANIMLAR

**Mikrobiyota:** Vücudumuzda kommensal yaşayan, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların (bakteri, mantar, protozoa) oluşturduğu ekolojik topluluğa verilen isim.

**Mikrobiyom:** Mikrobiyota içeriğinde bulunan mikroorganizmaların genetik kodlarının dâhil olduğu sistem.

**Disbiyozis:** Doğuştan sağlıklı olarak edinilmiş mikrobiyota içeriğindeki doğal dengenin bozulması.

**Probiyotik:** Uygun miktarda alındığında insan sağlığına fayda veren canlı mikroorganizma. Daha teknik bir tabir ile insanda mikro ve makro çevrede gerçekleşen metabolik süreçlerle etkileşime geçerek ve mikrobiyotada sağlıklı dengenin oluşmasına katkı sağlayarak bir takım hastalıkların önlenmesi ve/veya tedavisine katkı sağlayan en az  $10^6$  koloni oluşturucu/g düzeyinde canlı patojenik olmayan mikroorganizmanın oluşturduğu ürün. Sağlık otoriteleri mikroorganizma/mikroorganizmalar topluluğunun probiyotik olarak insan sağlığına fayda amaçlı kullanılabilmesi için asit pH değerlerine dirençli olması, safra ve pankreas sıvılarından etkilenmemesi ve insan epitel hücrelerine bağlanma/invazyon kapasitesine sahip olması gerektiğini bildirmiştir.<sup>1</sup>

**Prebiyotik:** Seçici olarak insan bağırsağındaki mikrobiyotada bulunan belirli mikroorganizmaların büyüme ve/veya aktivitelerine katkı sağlayarak insan sağlığına olumlu etki yapan sindirilemeyen gıda parçacığı.

**Sinbiyotik:** Hem probiyotik hem de prebiyotikleri içeren ürün.

**Fonksiyonel gıda:** Normal besin desteği dışında insan sağlığına ek katkısı/ları olan gıda veya gıda parçacıkları.

Prebiyotik ve probiyotik içeren gıdalar fonksiyonel gıda olarak kabul edilmektedir.

## MİKROBİYAL EKOSİSTEM

İnsan mikrobiyotasında bulunan 100 trilyon mikrobun sayısı insan hücre sayısının üç katına karşılık gelmektedir.<sup>4,6</sup> Mikrobiyotanın fırsatçı ve patojenik birçok enfeksiyona karşı vücudumuzu koruyucu rol oynadığı bilinmektedir. Ancak disbiyozis durumunda belirli enfeksiyonlar da gelişebilmektedir.<sup>7</sup>

Mikropların adlandırılması **cins** (örneğin *Lactobacillus* genus), **tür** (örneğin *acidophilus*; species) ve sonrasında alt tür/su (örneğin NCFM; strain) belirtilerek yapılır. Bir probiyotikten bahsederken iki kelime birlikte kullanılmalıdır. Bunlardan ilki cins, ikincisi ise belirleyici türü bildirir. İki kelime birlikte **tür ismini** oluşturur. Alt türden (suş) bahsedilirken üçüncü bir isim kullanılır. İnce bağırsak ve kolonda çeşitleri 400 ile 4.000 ve ağırlığı 1-2 kilogram arasında değişen mikroorganizmalar yaşamaktadır.<sup>8</sup>

Mideden itibaren artan miktarlarda bulunmakla birlikte, gastrointestinal mikrobiyotanın genel olarak en büyük yerleşim alanı kalın bağırsaktır. İnsan dışkısının yaklaşık %30'unu bakteriyel hücreler ve hücre kalıntıları oluşturur. Bu bakterilerin birçoğunun kültüre edilme şartları henüz belli değildir.<sup>8</sup> Bu bakteriyel hücreler kültür ortamında çoğaltılamamakla birlikte, 16 S ribozomal DNA (rDNA) dizileme ve biyokimyasal analizler yapılarak cins, tür ve alt tür tanımlaması yapılabilmektedir. En sıklıkla rastlanılan türler şöyledir; Blautia (Streptococcus, Lactobacillus, Faecalibacterium, Eubacterium, Roseburium ve Ruminococcus), Bacteroideteler (Bacteroides, Prevotella), Firmicuteler, Clostridium ve bir miktar da Actinobacteria (Bifidobacteria, Atopobium and Collinsella) ve Proteobacteria (Escherichia) ile yeni tanımlanan Christensenella ya da Hugonella massiliensis.<sup>8</sup>

Bu bakteriyel mikrobiyotanın temel fonksiyonu gıdalardan gelen besin ve enerjinin tam olarak elde edilmesidir. Emilmesi mümkün olmayan gıda parçacıkları bağırsağın distal kısımlarına ilerler ve orada metabolik işlemlere maruz kalır. Primer fermente edici olan Bacteroidesler protein ve karbonhidratları parçalar ve ortaya kısa zincirli yağ asitleri olan propionik asit, asetik asit ve butirik asit ile H<sub>2</sub> ve CO<sub>2</sub> gibi gazlar çıkar. Fermantasyonun bu son ürünlerini hem insan hem mikrobiyotada bulunan mikroorganizmalar kullanır.<sup>9</sup>

Mikrobiyota içeriği ve alt çeşitlerin sayıları ve birbirlerine oranları; bireyin genetik yapısı, annenin mikrobiyotası, gestasyonel yaş, doğum şekli (sezaryen/vajinal), perinatal, postnatal ve sonraki yıllarda stres, antibiyotik ve toksik maddeye maruz kalma, yaş, egzersiz düzeyi, yaşadığı bölge, beslenme tarzı, kısa süreli veya süregelen hastalıkları gibi faktörlerden etkilenir.<sup>10,11</sup> Süt çocukluğu dönemi biterken bireyin mikrobiyotası erişkin mikrobiyotasına benzemeye başlar. Erişkin hayattaki mikrobiyota içeriği genellikle stabil kalmakla birlikte, geçirilen enfeksiyonlar, antibiyotik kullanımı ve diyetten etkilenebilmektedir.<sup>12,13</sup> İnsan mikrobiyotasının önemini sıklıkla bir organ olarak tanımlanmasından anlamak mümkün olabilir.<sup>8,14</sup> Bu organın, sindirim sistemi, endokrin ve immün sistem ile iletişim halinde gerçekleştirdiği aktiviteler, bağırsak motilitesi, osteoporozun önlenmesi, antialerjik aktivite ve diğer birçok fonksiyonların yanında; B ve K vitamini ile kısa zincirli yağ asiti üretimi ve gastrointestinal sisteme (GİS) giren patojenlere karşı koruma fonksiyonunu icra etmesi en önemli işlevleri olarak sayılabilir.<sup>14</sup>

Antibiyotik kullanımının mikrobiyom üzerinde kısa süreli etkisinin olduğu bilinmekle birlikte, uzun süreli hatta iki yıla dek uzayan etkileri olduğu bildirilmiştir.<sup>12</sup>

## MUKOZAL İMMÜNİTE MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ

Vücuttaki immün hücrelerin 2/3'ü intestinal mukozada yerleşmiştir. GİS dışarıdan sürekli farklı gıdalarla ilk karşılaşılan yer olması nedeniyle burada yerleşik olan mukozal immün sistem; yabancı olan ve olmayanı ayırt edip, patojenik olan antijenlerle karşılaştığında immün yanıtı tetikler, uygun gıdalara ve sağlıklı mikrobiyota üyesi bakterilere karşı toleransı yönetir. GİS'de bulunan yerleşik mikrobiyota immün sistemin bu fonksiyonlarını modüle eder ve bir bakıma emir-komuta ilişkisi içindedir. Probiyotiklerin de mukozal immün sistem üzerinde benzer etkileri olduğu bildirilmiştir.<sup>4</sup>

## PROBİYOTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

Gastrointestinal, emosyonel ve sistemik otoimmün hastalıkları da içeren 25'ten fazla hastalık veya sağlık probleminde katkıları olduğu bilinen canlılardır. Probiyotiklerin gastrointestinal sistem mikrobiyotası ile direkt etkileşim, enzimatik üretimleri ile metabolik etki oluşturarak, bariyer fonksiyonu etkisi, santral sinir sistemi ve enterik sinir sistemi ve endokrin sistem ile iletişime geçerek etki oluşturduğu bildirilmiştir.<sup>15-18</sup> Gastrointestinal sistemde kolonize olarak veya geçici etkileriyle mikrobiyotadaki dengeyi koruyarak insan sağlığına yararlı etkiler üretmektedir. Ancak probiyotiklerin türlerine özel etkileri olmasının yanında alt tür/suşa bağlı etkileri de söz konusudur. Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunun ya hayvan çalışması veya in vitro olması, klinik uygulamaya geçiş konusunda dikkatli olunmasını gerektirir, ayrıca doğal mikrobiyotanın ilerleyen yaş ile birlikte değişeceği dikkate alındığında yapılmış çalışmanın pediyatrik grupta olup olmadığı da sorgulanmalıdır. Probiyotiklerle ilgili yapılmış çalışmalardaki metod, kullanılan probiyotik dozları, verilme şekilleri, verilen farmasötik ürünlerin farklılığı çalışmalardan elde edilen bilgilerin genelleme düzeyine çıkmasında önemli engellerden birkaçıdır. Genel olarak probiyotiklerin otoimmün hastalıklar, emosyonel bozukluklar, bazı obezite sorunlarının çözümlerinde bile tedavi edici etkileri olabileceği bildirilmiştir.<sup>19-21</sup>

En çok çalışma yapılan konular ise akut enfeksiyöz ishal, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve huzursuz bağırsak hastalığıdır. Mikrobiyotadaki çeşitliliğin azaldığı enfeksiyöz ishale kullanılan antibiyotik tedavisi sonrasında ve inflamatuvar bağırsak hastalarında gösterilmiştir. Probiyotikler mikrobiyota dengesinin yeniden normale döndürülmesine yardımcı olmakta ve patojen bakterilerin çoğalmasına engel olmaktadır.<sup>19,20</sup>

GIS'de farklı sayı ve oranlarda anaerob bakterilerin de bulunduğu bilinmektedir. Anaerob/aerob oranı ağızdan başlayıp tüm diğer gastrointestinal sistemde 1/1 oranında olmakla birlikte, diş eti ve kolonda 1.000/1 oranındadır. Anoksik ortamlar sülfat redükte edici bakterilerin (SRB) bulunduğu ortamlardır. Bu bakterilerin şekil ve optimal yaşam koşulları değişiklikler içermektedir. Deltaproteobakteriler (mesofilik olan *Desulfovibrio*, *Desulfobacter*, *Desulfobulbus*), *Thermodesulfovibrio* (termofilik olan gram-negatif), *Desulfotomaculum* (gram-pozitif) ve *Archaeoglobus* (*Euryarchaeota*) türleri genel olarak SRB grubu içinde yer alır.<sup>21,22</sup> Mikrobiyotada bulunmakta olan bu SRB bakteriler aminoglikozidler ve monobaktamlar dışındaki tüm antibiyotik kullanımı durumlarında bir miktar etkilenmektedir.

## ÇOCUKLARDA PROBİYOTİK KULLANIMININ GÜVENİLİRLİĞİ

Genel anlamda sağlıklı çocuklarda probiyotik kullanımı güvenlidir ve iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkiler şişkinlik, gaz oluşumu, dolgunluk, bulantı, kusma ve ishaldir.<sup>23-25</sup> Probiyotik ve/veya sinbiyotiklerin kullanıldığı 74 farklı çalışmanın yorumlandığı sağlıklı çocukların yanında immün yetmezlikli, obez, bağırsak patolojisi olan, enfeksiyonu ve inflamatuvar patolojileri olan çocukların da bulunduğu sistematik derlemeye göre; probiyotiklerin dozları belli olan ve belirli sürelerde kullanılan spesifik türlerinin güvenli olduğu bildirilmiştir.<sup>25</sup> Spesifik olarak probiyotik kullanımının yüksek riskli olabileceği grup preterm bebekler ve geçici veya doğuştan immün yetmezlikli hastalardır. Yoğun bakımda yatan ağır malnütrisyona ve kateteri olan çocuklarda yapılan çalışmalar güvenilirlik açısından yeterli değildir.

Ancak probiyotik kullanımı sonrasında bakteriyel sepsis ve fungeminin geliştiği çocuklar irdelendiğinde bu hastaların uzun süre kateteri olan veya kısa bağırsak sendromu olan hastalar olduğu belirlenmiştir.

Probiyotiklerin reçete edilmesi sırasında kullanılan veriler 1 genus (örn. *Lactobacillus*) species (örn. *Acidophilus*) ve strain olarak (örn. NCFM) tanımlanır. Farklı türler ve tiplerden probiyotiklerin aynı kapsül içinde yerleştirilerek birlikte kullanılması durumunda ilaç etkileşimi konusunda netlik yoktur. Ayrıca tedavide etkinlik oluşturacak probiyotiklerin farklı tür ve tiplerinin dozları belli değildir.<sup>20</sup>

## ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ İLİŞKİLİ HASTALIKLARDA PROBİYOTİKLER

### Nekrotizan Enterokolit

Nekrotizan enterokolit (NEK) halen preterm, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde en sık gözlenen gastrointestinal acil cerrahi nedeni olmasının yanında mortalitesinin de yüksek olması açısından yenidoğan hastalıkları arasında önemli bir yer tutmaktadır.<sup>26</sup> Nörogelişimsel yetersizlik, kısa bağırsak sendromu ve büyüme geriliği gibi komplikasyonlara neden olabilmesi bu önemi vurgulamaktadır.<sup>27</sup>

NEK ve komplikasyonlarından korunmada profilaktik probiyotik kullanımı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Preterm bebeklerde oral probiyotik kullanımının NEK gelişimini ve NEK ilişkili ölüm riskini azalttığı bildirilmiştir.<sup>27</sup> Ancak çalışmaların neredeyse tümünde farklı probiyotikler, farklı dozlar kullanılmış olduğundan hangi probiyotik, tek mi çoklu mu, sinbiyotik kullanımının etkili olduğu konusu henüz netlik kazanmamıştır.<sup>28-36</sup> Son çalışmalarda NEK patogenezi ile mikrobiyota çeşitliliğinin azlığı arasında ilişkili bulunmuştur.<sup>37-44</sup> Bir derlemede probiyotik kombinasyonlarının tek suşa oranla GIS fonksiyonlarını ve immün sistemi destekleme konusunda daha etkili olduğunu bildirilmektedir.<sup>41</sup> Hayvan modeli ile yapılan çalışmada da benzer şekilde çoklu probiyotik karışımlarının kullanılması durumunda NEK gelişimi ve ölüm oranında azalmanın tek suş kullanımına oranla daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>42-43</sup>

### Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalıklar

**İnfantil Kolik:** Geleneksel tanıma göre infantil kolik 3 hafta veya daha uzun süredir günde 3 saatten uzun süren ve haftada 3 gün olan nedeni belirlenemeyen tekrarlayan huzursuzluk atakları ve ağlama nöbetlerinden oluşan bir tablodur.<sup>44</sup> Roma IV kriterlerine göre infantil kolik tanısı için aşağıdakilerin tümü mevcut olmalıdır: 1. Belirtilerinin başlayıp sonlanması ilk beş ay içinde olmalıdır 2. Herhangi bir neden olmadan ortaya çıkan ve çocuğa bakım veren kişiler tarafından önlenemeyen veya yatıştırılamayan tekrarlayıcı ve uzun süreli ağlama, mızımızlık ya da huysuzluk nöbetleri olmalıdır. 3. Bebekte gelişme geriliği, ateş ya da hastalık bulgusu olmamalıdır.<sup>45</sup>

İnfantil kolik ayırıcı tanı listesinde bulunan en önemli tanılar inek sütü allerjisi ve gastroözefageal reflüdür.<sup>46</sup> Tıbbi literatürde anne sütü alan bebeklerde *L. reuteri* DSM71938 ile ve *B. lactis* and *Str. Thermophiles* içeren formülalarla yapılmış çalışmalar yer almaktadır.<sup>47</sup>



Randomize kontrollü çalışmalarda anne sütü alan çocuklarda simetikona oranla daha etkin bir şekilde infantil kolik semptomlarını iyileştirdiği gösterilmiştir.<sup>48-52</sup> Çalışmalar üretici firmalar tarafından desteklenmiş olmakla birlikte, bağımsız araştırmacılar tarafından başlatılmış ve çalışmalarla ilgili çıkar çatışmaları açık bir dille bildirilmiştir. Sung ve arkadaşları da *L. reuteri*'nin infantil kolikli anne sütü alan çocuklarda yedinci, 14. ve 21. günde ağlama süresinde plaseboya oranla %50 azalma ile tanımlanmış etkinliğini göstermişlerdir.<sup>53</sup> Saavedra ve arkadaşları *B. lactis* and *S. thermophilus* içeren formüllerle beslenen çocuklarda fermantasyon paternlerinin değiştirilmesi ile gaz oluşumunun azaltılması sonucunda kolik ataklarının azaldığı şeklinde bir yorum sunmuşlardır.<sup>54</sup>

**Fonksiyonel Karın Ağrısı:** *L. reuteri* DSM 17 938 ve VSL#3 isimli suşların karın ağrısı baskın olan Huzursuz Bağırsak Sendromlu (HBS) çocuklarda ağrı düzeyini azalttığına dair bulgular yayınlanmıştır.<sup>55-58</sup> Ancak mevcut çalışmaların tümü dikkate alındığında etkinliğin ciddi boyutta olduğunu kanıtlayacak veriler elde edilememiştir. *Lactobacillus rhamnosus* GG'nin ağrı sıklığını ve yoğunluğunu azalttığına dair veriler bildirilmiştir.<sup>57-60</sup> Ancak kullanılmasını önerecek düzeyde net bilgiler elde edilmemiştir.

**Huzursuz Bağırsak Sendromu (HBS):** Çocuklarda sık görülen bir klinik tablo olan HBS, organik nedenlerin olmadığı durumlarda dışkı yapma alışkanlıklarında değişiklik ve/veya defekasyonla ilişkili bulunan karın ağrısı ile karakterize bir fonksiyonel bozukluktur. HBS patogenezi çok faktörlüdür ve emosyonel durum değişiklikleri, gıda alımı, bakteriyel enfeksiyonu da içeren inflamatuvar süreçlerin tetiklediği motilite ve sekresyon artışı ile karakterizedir. HBS laktoz ve fruktoz intoleransı, safra asitleri emilimi sorunları, bakteriyel aşırı çoğalma ve kısa zincirli yağ asitlerinde artış ile de ilişkilendirilmiştir.<sup>61-62</sup> Günümüzde küratif bir tedavisi olmamakla birlikte, HBS'de semptomatik iyileşme ve remisyon dönemleri sağlanabilmektedir.

Probiyotikler enzimatik ve metabolik fonksiyonları modifiye ederek fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların belirtilerinde azalmayı sağlayabilmektedir. Erişkin çalışmalarında HBS'de probiyotiklerin rolünün olduğu net olarak tanımlanmış olmakla birlikte, çocuklarda çalışmalar yetersizdir. İki farklı randomize kontrollü çalışmada (RKÇ) *Lactobacillus* GG ile birbirine zıt sonuçlar elde edilmiştir.<sup>63,64</sup> Guandalini ve arkadaşları ise VSL#3 ile HBS'li çocuklarda yaptıkları çalışmada plaseboya oranla semptomların gerilediği ve hayat kalitesinin arttığı yönünde sonuç bildirmiştir.<sup>65</sup> Ancak mevcut çalışmaların tümü dikkate alındığında etkinliğin ciddi boyutta olduğunu kanıtlayacak veriler elde edilememiştir. Bu konuda iyi planlanmış, yeterli sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Kabızlık:** Fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıkları içinde kabızlık önemli bir yer tutar. Bağırsak motilitesinin sağlıklı olabilmesi için immünolojik, nörolojik sistem fonksiyonlarının, safra asit metabolizmasının, mukus sekresyonunun ve ayrıca mikrobiyotanın ve fermantasyonun sağlıklı olması gereklidir. Bu bileşenlerden herhangi birinin dengesindeki veya fonksiyonundaki sorunlar gastrointestinal motiliteyi etkileyerek kabızlığa neden olabileceğinden probiyotiklerin mikrobiyota dengesini restore etme konusundaki katkıları sayesinde motiliteyi düzeltme ve kabızlığı tedavi etme konusunda en azından destek olabileceği düşünülmüştür.<sup>66</sup>

Probiyotiklerin gastrointestinal motilite üzerinde diğer bir etkisi de enterik sinir sistemi (ENS) üzerinden olmaktadır. ENS santral sinir sisteminden bağımsız motor ve duyuşal fonksiyonları yöneten refleks bir mekanizmaya sahiptir. Steril farelerde yapılan çalışmalarda ENS sisteminin gelişmesi ve matürasyonunda bakteriyel kolonizasyonun varlığının anahtar rol oynadığını göstermiştir.<sup>67</sup> Ayrıca GİS mikrobiyotasının fermantasyon ürünü olan kısa zincirli yağ asitleri veya peptitlerin ENS'yi hareket konusunda tetiklediği de gösterilmiştir. ENS mikrobiyota ilişkisi serotonin üzerinden gerçekleşmekte ve serotonin bölgesel sinir sisteminin GİS üzerinde sekresyon fonksiyonlarını ve propulsif hareketleri başlatmada kullandığı nöroileticidir. Aynı zamanda mikrobiyota tarafından metan ve hidrojen gazı üretildiği, bu gazların da motilite üzerinde etkili oldukları bildirilmektedir. Ancak hayvan ve in vitro motilite çalışmalarında bu gazların etkisi konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur.<sup>68-70</sup>

Kabızlık ve kabızlık baskın HBS'li hastalarda yapılan erişkin çalışmalarda mikrobiyotada baskın olan probiyotiklerin Bacteroidetes olduğu bifidobacter ve lactobacillerin azaldığı gösterilmiştir.<sup>71,72</sup>

Başka bir çalışmada da Actinobacteria, Bacteroides, Lactococcus ve Roseburia baskın hale geldiğinde bağırsak geçiş zamanının kıaldığı, Faecalibacterium baskınlığında ise geçişin yavaşladığı gösterilmiştir.<sup>73</sup> Ancak bu çalışmalar in vivo olmadığı için klinikte kabızlıkla mikrobiyota ilişkisi halen daha detaylı araştırılması gereken bir konudur. Probiyotikler sağlıklı insanlarda dışkıının kompozisyonunu değiştirir. Çocuklarda yapılan Lactobacillus rhamnosus GG'nin laktulozla karşılaştırıldığı bir çalışmada probiyotikler tedavi başarısına ek bir katkı yapmamıştır.<sup>66</sup>

Konstipasyonlu çocuklarda Bifidobacterium and Lactobacillus spp ile yapılan bir çalışmada haftalık defekasyon sıklığının arttığı ve semptomatik düzelme sağladığını bildirilmiştir.<sup>74</sup> Sinbiyotik ile yapılan başka bir çalışmada kabızlıkta semptomatik düzelme sağlanmıştır.<sup>75</sup> Bifidobacterium içeren yoğurt ile yapılan başka bir çalışmada ise defekasyon sıklığında artış ve karın ağrısında gerileme olduğu gösterilmiştir.<sup>76</sup> Tabbers ve arkadaşlarının, B. lactis strain DN-173010 içeren fermente süt ürünü ile yaptığı çift kör RKÇ'de yan etki olmaksızın defekasyon sıklığı artışı, Bifidobacterium breve'nin de fonksiyonel konstipasyonda defekasyon sıklığını arttırarak etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>77</sup>

L. sporogenes'li sinbiyotik içeren mineral yağı kullanımının konstipasyon semptomlarını düzelttiği, başka bir çalışmada da probiyotik kullanımının dışkı kıvamını düzelttiği ve defekasyon sıklığını arttırdığı bildirilmiştir.<sup>78,79</sup> Lactobacillus rhamnosus GG ile yapılan çalışmada ve Lactobacillus casei rhamnosus ile yapılan başka bir çalışmada kabızlığın tedavisinde etkin olmadığı bildirilmiştir.<sup>78,79</sup> Kabızlığın tedavisinde probiyotiklerin kullanımı konusunda yapılan çalışmaların çoğunluğu hayvan çalışmaları olup insanlar ve özellikle çocuklarda yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Gastroözofageal Reflü:** Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) için Dünya Sağlık Örgütü'nün gastrik materyalin özofagus, orofarinks ve/veya solunum yollarına geri kaçıışı ile kişinin hayat kalitesini düşürecek düzeyde ortaya çıkan hasar veya komplikasyonların bütünü olarak yaptığı tanımlamaya Roma IV kriterleri ek olarak göğüste yanma ve reflü hipersensitivitesi kavramını eklemiştir. Ayrıca Roma IV kriterleri infantil regürjitasyonu 3 haftalıktan 12 aya kadar olan sağlıklı bebeklerde aşağıdakilerden her ikisinin de bulunması şeklinde tanımlanmaktadır: 1. Üç hafta ya da daha fazla bir süre, günde iki kez ya da daha fazla ağza besin gelmesi

2. Öğürme, hematemez, aspirasyon, apne, gelişme geriliği veya yutma güçlüğü ya da anormal postürün olmaması.<sup>27,80-82</sup>

Probiyotiklerin klinik etkilerini araştıran çalışmalar genellikle alt gastrointestinal sistem üzerine yapılmıştır. Probiyotiklerin gastroözefageal reflü üzerindeki etkilerini araştıran çalışmaların çoğunluğu erişkin çalışması olmakla birlikte, büyük çoğunluğu olumlu sonuçlar elde edildiği yönündedir.<sup>83</sup> Ancak çalışmalar çok farklı metotlar ile gerçekleştirildiklerinden farklı etkiler çalışılmıştır. Epizotların sayısında ve genel reflü klinik skorları üzerinde azaltıcı etkileri olduğu, *L. gasseri* LG21'in 12 hafta kullanımı ile ilişkili sonuçlarda skorlarda anlamlı azaltma sağladığı,<sup>84</sup> pepsinojen düzeyinin azalmasıyla ilişkili pozitif sonuçlar olduğu, gastrik boşalmayı hızlandırdığı, postprandial semptomlarda ve epigastrik yanma hissinde hafif bir iyileşme sağladığı bildirilmiştir.<sup>84,85</sup>

**Fonksiyonel Dispepsi:** Roma IV kriterlerine göre altta organik bir hastalık olmaksızın semptomların tanıdan 6 ay önce başlaması kaydıyla son 3 ay içinde en az haftada üç gün aşağıdakilerden en az birisinin bulunması olarak tanımlanır: Postprandiyal şişkinlik, erken doyma, epigastrik ağrı veya yanma.<sup>86</sup> Fonksiyonel dispepside probiyotik etkinliğini değerlendiren bir meta analizde sadece beş RKÇ metodolojik olarak değerlendirmeye uygun bulunmuş ve probiyotik ve prebiyotiklerin semptom skorunu azalttığı, ancak tek probiyotik kullanımının etkili olmadığı ve verilerin sonuç çıkarmak için yeterli olmadığı vurgulanmıştır.<sup>86</sup>

## LAKTOZ İNTOLERANSI VE PROBİYOTİKLER

Laktoz, glukoz ve galaktoz monosakkaritlerinin birleşimi ile oluşan bir disakkarittir. İnfant döneminde laktoz diyetinde bulunan karbonhidratların çoğunluğunu oluşturur. Anne sütündeki laktoz konsantrasyonu 7,2 mg/100 ml, inek sütündeki 4,7 mg/100 ml'dir. Laktozun hidrolize edilerek sindirilmesi için ince bağırsak mukozası villüs tepelerinde bulunan laktaz enzimi aktivitesi gereklidir.<sup>87,88</sup> Laktozun hidrolizi ile glukoz ve galaktoz ortaya çıkar ve bu iki monosakkarit ince bağırsak mukozasındaki hücre zarlarından emilir. Laktaz enzim eksikliği olan kişilerde ince bağırsaklarda emilemeyen laktozun %75'i kalın bağırsağa geçer ve kalın bağırsakta mikrobiyotayı oluşturan bakteriler tarafından kullanılarak kısa zincirli yağ asitleri, hidrojen ve metan gibi gazlara çevrilir. Gazlar, karında şişkinlik, karın ağrısı, kramp ve gurultu belirtilerinin oluşmasına, emilmeyen karbonhidrat ve yağ asitleri, dışkıda indirgeyici şeker olsun veya olmasın; sulu ve asidik ishal, bulantı ve kusma gibi belirti ve bulgulara neden olur. Fizyolojik şartlarda laktoz, kalın bağırsakta fermente edildiği zaman bifidobakterlerin çoğalmasını destekler ve böylece sağlıklı bir bağırsak florasının oluşmasını uyarır.<sup>88</sup>

Laktaz yetmezliği; konjenital, primer geç başlangıçlı ve sekonder olarak üç farklı durumda tanımlanmıştır. En sık görülen formu primer geç başlangıçlı laktaz yetmezliğidir. Prevalansı İskandinav ülkelerinde %2, İtalya'da %70, Güney Amerika ve Afrika'da %50, Amerika'daki farklı etnik gruplara göre bakıldığında %15-75 ve Asya'da %100'e ulaşmıştır. Türkiye'de ise laktoz intoleransı prevalansı %70-80 olarak belirlenmiştir.<sup>89</sup> Konjenital laktaz yetmezliği nadir bir durumdur; doğumdan kısa süre sonra belirtiler ortaya çıkar. Primer geç başlangıçlı laktaz yetmezliği otozomal çekinik geçişlidir. Laktaz aktivitesinde dereceli bir azalma ile karakterizedir. Sekonder laktaz yetmezliği ishal, çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı (Crohn) gibi hastalıklarda, ince bağırsak villuslarının kısmi atrofisine bağlıdır.<sup>87</sup>

Dışkı pH değerinin 5'in altında olması dışkıda indirgeyici şeker varlığı karbonhidrat (laktoz) emilim bozukluğunun indirekt göstergeleridir. Laktaz yetmezliğinin kesin tanısı tercihen hidrojen nefes testi ve duodenal biyopsi ile alınan doku örneğinde laktaz aktivitesinin olmadığına gösterilmesi ile konur.<sup>87-89</sup>

Laktozsuz diyet, konjenital laktaz yetmezliği olan bebeklerde tek tedavi şeklidir. Diğer durumlarda bir miktar laktaz aktivitesi devam etmektedir. Bu yüzden laktozun küçük miktarları tolere edilebilir; 0,5-7 g laktoz miktarının semptom oluşturmadığı gösterilmiştir. Bazı kişilerin günlük 500 ml'ye kadar sütü tolere ettiği bile görülmüştür.<sup>87</sup> Fermente süt ürünleri (örneğin yoğurt) genellikle daha iyi tolere edilir. Süt *Lactobacillus bulgaricus* ve *Streptococcus thermophilus* aracılığı ile laktozun fermantasyonu sonucu yoğurda dönüşür. Bu dönüşüm sürecinde sütteki laktozun çoğu kullanılır ve laktoz içeriği %25-50 oranında azalır. Yoğurt ince bağırsaklara ulaştığında, bu iki bakteri tarafından geri kalan laktoz da parçalanır. Yoğurttaki bakterilerin  $\beta$ -galaktozidaz üreterek kısmi de olsa laktozu hidrolize etmesi, yoğurdun yarı katı olması, gastrik boşaltmayı yavaşlatarak gastrointestinal geçiş zamanını uzatması nedeniyle sütü tolere edemeyen kişilerin yoğurdu tolere edebildiği gösterilmiştir.<sup>90</sup>

Probiyotikler, insan sağlığına faydalı etkiler oluşturan bağırsaktaki mikrobiyal dengeyi düzeltme kapasitesine sahip canlı mikroorganizmalardır. Bu mikroorganizmalar  $\beta$ -galaktozidaz içerir. Bu da laktaz yetmezliği olan kişilerde laktozun sindirimine katkıda bulunabilir. Çocuklarda yapılan son çalışmalar *Lactobacillus acidophilus* içeren destek sonrası veya *Lactobacillus casei shirota* ve *Bifidobacterium brevenis* kombine kullanımı sonrası laktoz yetmezliği semptomlarında düzelmeye gösterilse de çalışmaların örnek büyüklüğü, kabul kriterleri, probiyotik tipleri ve konsantrasyonları gibi konularda ciddi farklılıklar olması nedeniyle laktoz yetmezliğinde probiyotik uygulamasının etkinliği, hangi tiplerin ve hangi dozda kullanılacağı, uygulama metodu ve süresi tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir.<sup>91</sup>

## AKUT İSHALDE PROBİYOTİK KULLANIMI

**Viral Gastroenteritler:** Çocukluk çağında en sık ishal nedeni viral gastroenteritler olup dünya genelinde beş yaş altı ölüm nedenleri sıralamasında üçüncüdür. Gelişmekte olan ülkelerde, beş yaş altındaki çocukların yılda üç-dokuz akut ishal atağına karşın gelişmiş ülkelerde de iki yaş altı çocuklarda yılda ortalama iki ishal atağı geçirdiği bildirilmiştir. Sağlık Bakanlığı ve Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü tarafından yapılan Ulusal Hastalık Yükleme çalışmasına göre akut gastroenterit (AGE) Türkiye'de 0-14 yaş grubunda ölüme yol açabilen hastalıkların arasında dördüncü sırada olup bu hastalıkların %8,4'ünü oluşturmaktadır.<sup>92</sup>

Viral gastroenteritlerde kısa bir inkübasyon süresi sonrası (12 saat-birkaç gün) klinik bulgular başlar. Farklı virus tipleri klinik olarak ayrılamaz ise de kusma erken bir bulgu olarak rotavirüs ve norovirüste belirgindir; sapovirus, astrovirus ve adenovirüste daha az görülür. Ateş genel olarak olguların yarısında ve erken bir bulgu olarak görülür. Rotavirüste ateş diğer etkenlere göre daha siktir. Viral gastroenteritlerde dışkı genellikle suludur, prensip olarak dışkıda lökosit veya kan beklenmez. Hastalık süresi rotavirüste iki-sekiz gün, adenovirüste üç-yedi gün, norovirus, sapovirus ve astrovirüste genellikle bir-beş gün kadardır.<sup>93</sup>

Tüm enterik virüsler yakın temas ve fekal-oral yolla bulaşır. Norovirüs ayrıca kontamine su ve gıda kaynaklı gastroenteritlerin önemli etkenlerindedir. Ağızdan alım sonrası virüsler, ince bağırsak mukozasında bulunan matür villöz enterositleri enfekte eder, hücre ölümüne ve sonuçta villuslarda küntleşmeye yol açarlar. Neticede enterositte emilim kaybı ishale yol açar. Rotavirüs yukarıdaki mekanizmalara ek olarak ayrıca yapısal olmayan viral protein (NSP4) etkisiyle kalsiyum kanallarının açılmasına bağlı sekretuar ishale de neden olur, bu durum hücre içine kalsiyum akışı ile su ve sodyum çıkışına yol açar. Enterosit içi kalsiyum konsantrasyon artışı hücre ölümüne de yol açabilir. Rotavirüs enfeksiyonunun farklı serotiplere karşı çapraz korunma sağlayabildiği bildirilmekle birlikte, kalıcı bağışıklık oluşturmaz; reinfeksiyonlar olabilir. Rotavirüs enfeksiyonundan en çok beş yaşından küçük çocuklar etkilenir, diğer yaşlar ve erişkinlerde daha az sıklıkla gözlenir. Norovirüs enfeksiyonuna karşı bağışıklık kısa sürelidir (aylar-bir yıl), heterotopik immünite yetersizdir, bu nedenle hastalık her yaşta görülür.<sup>93</sup>

Akut gastroenteritte tedavi yaklaşımında temel iki faktör rehidratasyon ve yaşa uygun beslenmenin devam ettirilmesidir. Rehidratasyon yapılırken en önemli destek sıvı alımının kesilmemesi, hatta uygun miktarda arttırılmasıdır.<sup>94</sup> Beslenmenin devam ettirilmesinin enterosit iyileşmesi ve disakkaridaz enzim aktivitesinin devamı için önemli olduğu düşünülmektedir.<sup>95</sup> Evde hazırlanan gıdaların (tahıl, sebze, yoğurt, tavuk) akut ishal döneminde güvenle tüketilebileceği, besin miktarı açısından yeterli ve düşük maliyetli olduğu gösterilmiştir. Ev yapımı doğal yoğurtlar veya probiyotik ilaveli hazır yoğurtlar ishal tedavisinde iyi bir alternatiftir.<sup>96</sup> Dört çalışma ve 448 hastanın dahil edildiği sistematik bir derlemede akut ishale yoğurt tüketiminin plasebo ile karşılaştırıldığında dışkı hacmine etki etmediği, hastanede kalış süresini çok az miktarda kısalttığı, ancak kilo alımında pozitif etkisinin olduğu gösterilmiştir.<sup>97</sup> Yapılan çalışmalarda başta rotavirüs kaynaklı olmak üzere akut ishallerde probiyotiklerin mikrobiyotayı stabilize ettiği, intestinal enzim yapımını iyileştirdiği, bakteri adezyonunu azaltarak viral atılımı arttırdığı, viral atılım süresini kısalttığı, böylece viral bulaştırıcılığı azalttığı ve rotavirüs enfeksiyonunun neden olduğu bağırsak geçirgenliğindeki artışı azalttığı gösterilmiştir.<sup>98,99</sup> Meta analiz ve sistematik derlemeler yan etki riskini arttırmaksızın dışkı sıklığını ve/veya süresini azaltmada probiyotiklerin olası faydasını bildirmiştir.<sup>100</sup> Probiyotiklerin viral gastroenteritlerdeki etkisi suş, doz, patojen, prebiyotik ile kombinasyon ve uygulama zamanı ile ilgilidir. Çalışmalarda kullanılan probiyotik suşları çoğunlukla *Lactobacillus* türleri, *Bifidobacterium* türleri ve *Saccharomyces boulardii*'dir. Eğer probiyotik kullanma kararı verilmiş ise akut gastroenteritin seyrinde olabildiğince erken başlanmalıdır.<sup>101</sup> Probiyotik olarak *Lactobacillus rhamnosus* GG ile ilgili yapılan çalışmalarda, özellikle ishale başlangıcında kullanılmaya başlanması veya yoğurt biçiminde kullanılmasının ishal süresini kısaltmada daha etkili olduğu gösterilmiştir. ESPGHAN ve ESPEN rehberi özellikle *Lactobacillus rhamnosus* GG ve *Saccharomyces boulardii* kullanımını önermektedir.<sup>102</sup> Laktobasil içeren probiyotikler (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. asidophilus*, *L. bulgaricus*) virüs ishale süresinde 0,7 günlük bir kısalma sağlamaktadır, *S. boulardii* ise hastanede kalma süresini bir gün azaltabilmektedir. Randomize kontrollü çalışmalar ve meta analizlerden elde edilen verilere göre çocuklarda etkinliği saptanmış diğer probiyotikler; *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus reuteri* ve *Bifidobacterium lactis*'tir.<sup>100</sup> *Lactobacillus rhamnosus* GG'nin 10-100 milyar cfu dozu ile kullanılmasının bağırsakta kolonizasyon ve patojenlerin tutulmasını inhibisyon ile sonuçlandığı gösterilmiştir.<sup>103</sup>



Bir meta analizde *L. reuteri* DSM 17938'in, ishal süresini ve yatan hastaların yatış süresini azalttığı gösterilmiştir.<sup>103</sup>

Sonuç olarak, yapılan çalışmalarda akut viral gastroenterit tedavisinde probiyotiklerin yerinin olduğu gösterilmiştir. Ancak probiyotiklerin kullanım dozları ve tedavi süreleri ile ilgili çalışmalara gereksinim vardır.

**Bakteriyel Gastroenteritler:** Gelişmekte olan ülkelerde beş yaş altı çocuklardaki mortalitenin, gelişmiş ülkelerde de morbiditenin en önemli nedeni akut enfeksiyöz gastroenteritlerdir. Gelişmekte olan ülkelerde üç yaş altı çocuklarda yılda ortalama iki-altı ishal görülmekte ve bu ülkelerde her yıl okul öncesi dönemde dört milyon çocuk yaşamını yitirmektedir. Viral nedenler akut enfeksiyöz ishallerin %70-80'inden sorumlu iken bakteriyel patojenler %10-20'sinden, paraziter nedenler başta *Giardia* olmak üzere %10'undan sorumludur. İshalin bakteriyel nedenleri arasında patojen *Escherichia coli*, *Salmonella* türleri, *Shigella* türleri, *Campylobacter* türleri ve *Vibrio cholera* ilk sıradadır.<sup>104</sup>

Etiyolojiye göre patogenez ve klinik bulgular değişmektedir. İntestinal zedelenme oluşturmadan akut ishal yapan Entero Toksikjenik *Escherichia Coli* (ETEC) özellikle gelişmekte olan ülkelerde ishallerin önde gelen nedenidir. ETEC ve Entero Patojenik *Escherichia Coli* (EPEC) ince bağırsağın üst kısmında mukoza epitel hücrelerine yerleşir. EPEC kreş ve yenidoğan ünitelerinde ishal epidemilerinden sorumludur.<sup>105</sup>

*Vibrio cholera* intestinal hasar oluşturmadan akut ishale neden olur; sekretuar tiptedir. İki üç günlük kısa inkübasyon döneminden sonra enfeksiyon tipik olarak pirinç suyu benzeri dışkı ile (1 l/saate kadar) duyarlı kişilerde hipotansif şok ve yüksek ölüm oranlarına neden olabilir.<sup>106</sup> *Campylobacter* iki yaşın altındaki çocuklar arasında ishale neden olan ikinci önde gelen patojendir. İnsandan insana kontamine besinlerle (az pişmiş et, su ve diğer kümes hayvanı yan ürünlerinin dışkı yoluyla kontaminasyonunu) yayılır. Bakteri jejunum, ileum ve kalın bağırsak mukozasına invaze olur; kanlı ishal yapar. Çoğu hastada klinik düzelme tanı konmadan gerçekleşir. En fazla izole edilen tür *Campylobacter jejuni*'dir.<sup>107</sup>

Shigellanın dört alt grubu vardır: *Shigella dysenteriae*, *Shigella sonnei*, *Shigella boydei*, *Shigella flexneri*. Ülkemizde *Shigella* ishalleri çoğunlukla *Shigella flexneri*'ye bağlıdır. Özellikle çocukları etkileyen suşu *Shigella sonnei*'dir. Klasik klinik tablo karın ağrısı, tenesmus, kanlı ve mukuslu ishaldir. Dışkı her olguda kanlı değildir, semptomlar 7-10 gün sürer. Bazen toksinlere bağlı olarak nörolojik bulgu görülebilir. Bebek, yaşlı ve kronik hastalığı olanlarda ağır dehidratasyon ve ölümler görülebilir.<sup>108</sup>

*Salmonella* enfeksiyonları içinde en sık görüleni besin zehirlenmesi tipindeki ishaldir. Ancak bu bakteri değişik ishal sendromlarına yol açabilir. Olguların çoğunda ishal ve klinik bulgular 1-2 gün içinde düzelir.<sup>108</sup>

Akut ishal tedavisinde hedef, oluşan sıvı-elektrolit kaybını yerine koymaktır. Üç dört saat aralıklarla verilen az miktarda Oral Rehidratasyon Solüsyonu (ORS), olguların %90'ında tedaviyi sağlamaktadır. İnfeksiyöz ishalde süre, dehidratasyon derecesi ve hastalığın toksisitesi, antimikrobik ajan başlanmasına rehber olmalıdır. Çoğu olguda ishal kendini sınırladığı için

antibiyotik tedavisine gerek kalmaz. Ama bazı özel durumlarda antibiyotikler yaşam kurtarabilir (dizanteri) ve bazı durumlarda da hastalığın şiddet ve süresini belirgin ölçüde azaltabilirler (kolera, ETEC). Bağırsak hareketlerini azaltıcı ilaçların kullanım endikasyonu yoktur; etiyojisi ne olursa olsun ishal durdurucu ilaçların kullanımı uygun değildir.<sup>109</sup>

İshalli hastalarda ORS tedavisi standart tedavi olmak ile birlikte, iyileşmeyi hızlandırmak için mikrobiyotanın yeniden düzenlenmesine yardımcı olması için probiyotik kullanımı gündeme gelmiştir. Probiyotiklerin akut bakteriyel ishallerde tedaviye katkısının değerlendirildiği çalışmalarda, çok çeşitli probiyotiklerin farklı dozları, farklı klinik durumlarda test edilmiştir. Guandalini ve arkadaşları tarafından yapılan randomize çift kör kontrollü çalışmada ORS'ye ek olarak *Lactobacillus rhamnosus* GG takviyesi (1010 cfu) alan grupta plaseboya kıyasla hastanede yatış süresi ve ishalin sulu faz süresinin anlamlı olarak kısaldığı belirlenmiştir.<sup>110</sup> Etkenlere yönelik alt grup analizi yapıldığında; probiyotik kullanımının; Rotavirüse bağlı ve etkenin tespit edilemediği ishallerde, invazif etkenlere (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Entamoeba*) bağlı gelişen ishallerde oranla daha olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir. Utemuradova ve arkadaşları *E. coli*'ye bağlı ishal olgularında *Bifidobacteria* türlerinin hemorajik formlar da dâhil olmak üzere tedavi edici etkilerinin oldukça iyi olduğu ve bunu da patojenik formların çoğalmasını baskı altına alarak sağladığı hipotezini savunmuşlardır.<sup>111</sup> Chen ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada *Bacillus mesentericus*, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium butyricum* probiyotiklerinin karışımı tıpkı viral ishallerde olduğu gibi bakteriyel ishallerde de hastanede yatış süresinde anlamlı derecede azalma sağlarken, ishal süresindeki azalma kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.<sup>112</sup> Güncel çalışmaların verileri değerlendirildiğinde akut ishalli çocuk hastada probiyotiklerin profilaktik ve tedavi edici etkinliğinin orta düzeyde olduğu, bu etkinin doz ve probiyotik tipine bağlı olarak değişebileceği ve probiyotik desteğinin hastalığın erken döneminde başladığında daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Probiyotik etkinliğinin özellikle sulu ve viral ishallerde daha belirgin olduğu, ancak bakteriyel ishallerde aynı etkinlik derecesinin elde edilemediği de gösterilmiştir.<sup>113</sup>

Sonuç olarak bakteriyel ishaller ile ilgili çalışmalarda vaka sayılarının kısıtlı olması ve ayrıca ishal vakalarının birçoğunun kendi kendini sınırlaması nedeniyle probiyotiklerin bu hastalarda rutin kullanımlarının önerilmesi halihazırda önerilmemektedir.

**Parazitik Gastroenteritler:** Parazitik ishaller alt yapı yetersizliği, hijyenik kurallara yeterince uyulmaması ve çevre şartlarının parazitlerin yaşaması ve yayılması için uygun olması nedeniyle, özellikle gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere halen tüm dünya ülkelerinde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Uzun süreli parazitik ishallerin sonucu olarak özellikle çocuklarda bedensel ve zihinsel gelişme bozuklukları görülebilmektedir.

Toplumumuzda bağırsak parazitlerine bağlı enfeksiyonların prevalansı %10-96 arasında değişmektedir. Parazitik ishaller bireyin savunma sistemi durumuna bağlı olarak çeşitli klinik tablolara neden olur. İmmünitesi yeterli hastada hafif bulgular verirken, immün yetmezliği olan bireylerde ölümcül seyredebilmektedir.<sup>114</sup>

*Giardia intestinalis* enfeksiyonu enterosit hasarına ve bağırsaktaki epitel hücrelerinin fırça sınırının kaybına neden olarak mikrovillusun kılmasına ve epitel bariyer fonksiyonunun değişmesine

neden olur. Bu patoloji sulu ishal, steatore, mide bulantısı, karın ağrısı, kusma ve kilo kaybına neden olur. Bununla birlikte, çoğu enfeksiyon asemptomatiktir. Giardia kolonizasyonunun ana sonucu besinlerin emilim bozukluğudur.<sup>115</sup>

Giardia lamblia kist ve trofozoit olmak üzere iki formda bulunur. Parazitin enfeksiyöz formu kistlerdir. Kistler alındıktan sonra ince bağırsakta parçalanır ve trofozoitler salınır. Giardia invaziv bir mikroorganizma değildir ve malabsorbsiyon patogenezi tam anlaşılammıştır. İshal hem intestinal malabsorbsiyon hem de hipersekresyon sonucu olabilir. Dışkıında Giardia tespit edilmiş olan ishaller hastalar asemptomatik bile olsalar tedavi edilmelidir. Nitroimidazoller ve nitrofuranlar giardia enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Ancak dirençli suşlar, tedavi başarısızlıkları ve giardia ilaçlarının yan etkileri nedeniyle yeni destek tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmuştur. Probiyotikler de yeni destek tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Deneysel çalışmalarda farelere Lactobacillus casei'nin Giardia lamblia enfeksiyonundan önce 7 gün verilmesinin dışkıda kist sayısını azaltmada ve enfeksiyon süresini kısaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Probiyotik alımının aynı zamanda parazitin neden olduğu mukozal hasardan koruduğu gösterilmiştir. S. boulardii'nin G. lamblia'nın mukozal yapışma yeteneğini bozarak kronik ishal tedavisinde destekleyici rol oynadığını göstermiştir. Giardia lamblia enfeksiyonları sıklıkla asemptomatiktir ve kist taşıyıcıları çevreye parazit bulaştırma açısından tehlikelidir. Probiyotikler hastalığın toplumda yayılmasını önlemede de katkı sağlayabilir. Probiyotik uygulaması erken iyileşmenin yanı sıra kistlerin yayılmasını önlemek için destekleyici bir tedavi seçeneği oluşturabilir.<sup>116</sup>

Giardia intestinalis flagellalı bir protozoadır. Ev hayvanlarından insanlara bulaşır. In vitro hayvan çalışmalarında Giardia trofozoitlerinin inokulasyonundan 7 gün önce Enterococcus faecium SF68 suşu oral olarak verilmiş ve peyer plaklarında ve dalakta artmış CD4 pozitif T hücresi yüzdesine bağlı olarak spesifik anti Giardia intestinal Ig A ve serum Ig G düzeylerinde artma ve aktif trofozoit sayısında da azalma olduğu gösterilmiştir.<sup>116</sup>

Entamoeba histolytica amebiyazise neden olur. Enfeksiyonların çoğu asemptomatiktir, ancak invaziv bağırsak hastalığı birkaç haftalık kramp, karın ağrısı, sulu veya kanlı ishal ve kilo kaybı ile kendini gösterebilir. Karaciğer apsesi, pnömoni, pürülan perikardit ve hatta serebral amipiyaz gibi yaygın, ekstra intestinal hastalık tanımlanmıştır. Dünya çapında, E. histolytica'dan özellikle gelişmekte olan ülkelerde 50 milyona kadar insanın etkilendiği tahmin edilmektedir ve her yıl 100.000'den fazla ölümden sorumludur. Bulaşma genellikle, kistlerin fekal atılımına bağlı olarak enfekte olmuş su veya yiyeceğin yutulmasıyla fekal-oral geçişle gerçekleşir.<sup>117</sup> Çocuklarda yapılan prospektif randomize kontrollü bir çalışmada, metronidazole ek olarak kullanılan S. boulardii'nin kanlı dışkı yapma süresini kısalttığı ve kistlerin temizlenmesini arttırdığı saptanmıştır. S. boulardii'nin E. histolytica'nın enterosite yapışmasını önleyerek E. histolytica'nın neden olduğu lezyonların ciddiyetinde ve sayısında azalmayı sağladığı gösterilmiştir.<sup>118</sup>

Cryptosporidium enfeksiyonları immün sistemi sağlam bireylerde, alınan parazit sayısına ve parazitin virülansına bağlı olarak; asemptomatik olabileceği gibi, kusma, subfebril ateş, bol ve sulu ishal ile kendini gösterebilir. İmmün sistemi baskılanmış bireylerde ise akut ishal, kronik ishal hatta ölüme neden olabilir. Cryptosporidiumun ishal patogenezi tam anlaşılammıştır, ancak malabsorbsiyonun eşlik ettiği sekretuar ishale neden olduğu öne sürülmüştür.



Tedavide probiyotik kullanımı ile ilgili yapılan deneysel bir çalışmada, uzun süre profilaktik *L. reuteri* ve *L. acidophilus*'un kullanımının *Cryptosporidium* oositlerinin atılımını azalttığını gösterilmiştir.<sup>119</sup> İnsanlarda *Cryptosporidium* enfeksiyonunda profilaktik probiyotik kullanımının faydalı olduğuna dair bir olgu sunumu mevcuttur. On iki yaşında çölyak hastalığı olan bir kız hastada kullanıldığında faydalı olduğu bildirilmiştir.<sup>120</sup>

Sonuç olarak parazitik gastroenteritlerde probiyotiklerin etkinliği ve güvenilirliği konusunda çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Seyahat İshalleri:** Seyahat ishali, genellikle seyahatin 6. ve 7. günlerinde başlayan 24 saat içinde 3 kez veya daha fazla yumuşak kıvamlı, sulu dışkılama, karın ağrısı, bulantı, kusma veya kanlı dışkılama gibi semptomlardan bir veya daha fazlasının eşlik ettiği tablo olarak tanımlanmıştır; klinik belirti ve bulguları 3-4 gün içinde kendiliğinden geriler.<sup>121</sup>

Vakaların %40'ında etken saptanamaz, ancak etkenin izole edilebildiği vakalarda en sık *E. coli* (ETEC, EAEC) görülür iken *Campylobacter*, *Salmonella* ve *Shigella* türleri ve *Vibrio cholera* da seyahat isheline neden olabilir. Viral nedenler arasında en sık Norovirüs ve Rotavirüs yer alır. Norovirüs özellikle gemi seyahatlerinde bildirilmiştir. Parazitlerden *Giardia intestinalis* ve *Cryptosporidium* en sık seyahat ishali etkeni olarak bildirilmiştir.<sup>122</sup>

Seyahat ishali kliniğinde kusma ön plandadır. İshalin en sık (%80) akut formu görülür. Daha az sıklıkta persistan ishal (%2-10) ve en az (%1-9) dizanterik ishal görülmektedir.<sup>121</sup>

Çocuklarda seyahat ishalleri daha ağır seyrettiği ve dehidratasyona neden olduğu için sıvı tedavisi, tedavinin en önemli parçasıdır. Sulu dışkının sayı ve hacminde artış olması, kanlı ishal ve ateş varlığında enfeksiyöz ishal düşünülerek ampirik antibiyoterapi başlanmalıdır. Ampirik antibiyotik tedavisi en sık görülen etkenler düşünülerek, ilk sırada Azitromisin ve Florokinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin) yer almaktadır. Birçok ülkede çocukluk çağında Siprofloksasinlerin artropatilere neden olabileceği çekincemelerinden dolayı yaygın olarak kullanılmamaktadır.<sup>123</sup> İnvaziv olmayan *E. coli*'nin neden olduğu ishallerde rifaksimin önerilir.<sup>124</sup>

Probiyotikler patojen bakterilerin bağırsak epiteline bağlanmalarını ve çoğalmalarını engelleyerek, bağırsağın koruyucu fonksiyonlarını iyileştirerek ve immün sistemi düzenleyerek (nötrofillerin intestinal infiltrasyonunu azaltarak, peyer plaklarında makrofajların fagositoz aktivitesini uyararak, ince bağırsak lamina probriyasında IgA salgılayan hücrelerde artışa sebep olarak) etkilerini gösterir. *Saccharomyces boulardii* ile çeşitli laktobasilleri içeren probiyotiklerin seyahat ishallerinde enteropatojenik kolonizasyonu engelleyerek etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>125</sup> Birçok meta analizde Avrupa, Güney Amerika, Afrika, İsveç, Meksika ve Amerika Birleşik Devletlerinde seyahat ishallerinin önlenmesinde *Saccharomyces boulardii* önerilmektedir. *S. boulardii* liyofilize bir mayadır ve kullanımı sonrasında 3-4 gün içinde bağırsakta yüksek konsantrasyona ulaşmakta ve kullanımı sonlandırıldığında bağırsaktan 4-6 gün içinde hızla temizlenmektedir. *S. boulardii* için günlük doz erişkinlerde 250-500 mg iken çocuklarda erişkin dozunun yarısı, süt çocuklarında ise dörtte biridir. Kullanımı günde 2 kez ile haftada bir şeklinde değişebilmektedir. Probiyotiklerin bu tip ishallerdeki ana avantajı seyahat sırasında intestinal mikrobiyotada oluşan değişiklikleri tedavi etmesinin yanı sıra koruyucu mikrobiyotanın yeniden yapılımasını sağlamaktır.<sup>121</sup>

Seyahat ishallerinde kullanılması önerilen bir diğer probiyotik ise *Lactobacillus* alt gruplarıdır (*L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. Fermentum*). *Lactobacillus rhamnosus* GG en çok klinik çalışma yapılan, insanlardan izole edilmiş, safra asitlerine dirençli, intestinal hücrelere bağlanarak mikroorganizmalarla savaşan maddeler üreten bir probiyotiktir. Türkiye'ye seyahat eden Finli erişkin yolcularda probiyotik kullanımı ile plasebo arasında ishal sıklığı açısından %11,8 oranında azalma olduğu saptanmıştır.<sup>126</sup> Ancak randomize çalışmalarda çalışma grubu, çalışılan probiyotiğin tipi, doz farklılıkları ve tedavi süresi nedeniyle çelişkili sonuçlar da vardır. Sonuç olarak literatürde oluşan kanı, seyahat ishallerinde probiyotiklerin uygun dozlarda ve sürelerde kullanıldığında güvenli ve ishali önlemede etkili oldukları şeklindedir. Ancak probiyotik tipi, dozu ve kullanım süresi konusunda daha yeni çalışmalara gereksinim sürmektedir.

**Antibiyotik ilişkili ishal:** Antibiyotik ilişkili ishal, antibiyotik kullanımı sonrası iki saatten iki aya kadar ortaya çıkabilen ve başka şekilde açıklanamayan, iki günden uzun süren ve günde ikiden fazla sulu veya şekilsiz dışkılama olarak tanımlanır. Antibiyotik kullanan üç hastanın en az birinde ishal gelişmektedir. Oral beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar ve sefiksim %10-15, ampisilin, klindamisin %5-10, oral sefalosporinler, kinolonlar, makrolid ve tetrasiklinler %2-5 oranında ishale neden olmaktadır. İnsan bağırsağında en az 400'den fazla bakteri türü bulunur ve bu bakterilerin dengesi normal gastrointestinal fonksiyonlar için önemlidir.<sup>127</sup>

Bu antibiyotikler fekal anaerobların konsantrasyonunu azaltarak karbonhidratların metabolizmasını bozarak osmotik ishale, patojen mikroorganizmaların (*Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca*, ve *Staphylococcus aerus*) anormal çoğalmasına neden olarak toksijenik ishale neden olmaktadır. Şiddetli antibiyotik ishalleri dehidratasyona, elektrolit bozukluklarına, psödomembranöz kolite, toksik megakolona ve ölüme yol açabilir.<sup>128,129</sup>

Klinik bulgular, mortalite ile sonuçlanabilen kolit tablosundan, özellikle sorgulanmadığında hasta ve aileleri tarafından fark edilmeyen bağırsak alışkanlığında değişiklik ve sulu dışkılama şekline kadar farklı şiddette olabilir.

İshal etkeni en sık *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca* ve *Staphylococcus aerus*'tur. *E. coli*, *Salmonella* ve *Candida* türlerinin de etkenler arasında yer aldığını bildiren çalışmalar vardır.

Tedavide esas olarak bozulan mikrobiyotayı düzeltmeye yönelik olmalıdır. Klinik tabloya neden olan antibiyotiğin kesilip kesilemeyeceğine hastanın kliniğine göre karar verilmeli ve destek tedavisi başlanmalıdır. Patojen mikroorganizmaların artışı ile gelişen ishale oral metronidazol ve vankomisin etkilidir. Oral antibiyotiklerin etkinliği sınırlı olası sebebiyle bozulan mikrobiyotanın dengesini yeniden sağlamak için probiyotik kullanımı gündeme gelmiştir. Antibiyotik ilişkili ishalleri önlemede *S. boulardii*, *Lactobacillus* ve kombinasyonlarının etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Randomize kontrollü bir çalışmada yatan hastalara antibiyotikle birlikte 48 saat içinde 1 g/ gün *S. boulardii* veya plasebo başlanmış ve son antibiyotik dozundan 2 hafta sonrasına kadar devam edilmiş, plasebo verilenlerde %21,8'inde *S. boulardii* verilenlerde %9,5'unda ishal geliştiği bildirilmiştir.<sup>128</sup> Ruszcynski ve arkadaşları antibiyotik tedavisi alan çocuklara *L. rhamnosus* GG ve plasebo kullanmış ve *L. rhamnosus* GG grubunda ishal %9, plasebo grubunda %20 oranında görülmüştür.<sup>129</sup>

Antibiyotik kullanımı sırasında rutin probiyotik kullanımından ziyade, daha önce antibiyotik kullanımı sırası veya sonrasında ishal olanlarda kullanılmalı ve gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır.<sup>121</sup>

**Hastane Kaynaklı İshaller:** Hastane kaynaklı ishal, hastanın hastaneye yatışından 48 saatlik süreden itibaren taburcu olduktan sonraki ilk 72 saate kadar ortaya çıkan ishaldir. Bu ishallerin %91-94'ünden virüsler, bu virüslerin de %31-87'sinden Rotavirüs sorumludur. Avrupa'da beş yaş altı çocuklarda tüm Rotavirüs gastroenteritlerinin %5-51'i hastane kaynaklıdır. Olguların %60-80'i 2 yaşından küçüktür. Hastanede kalış süresi hastane kaynaklı Rotavirüs ishali için bir risk faktörüdür. Hastanede kalış süresi 6 günden uzunsa bu risk %70'e kadar çıkabilmektedir. Riski arttıran diğer durumlar, küçük bebekler, sağlık çalışanı sayısının yetersiz olması, yetersiz hijyen koşulları, refakatçilerin odalar arasında dolaşması ve ziyaretçi yoğunluğunun fazla olmasıdır.<sup>130,131</sup> Hastane kaynaklı ishallerin bir diğer nedeni de antibiyotik ilişkili ishaldir. Antibiyotik ilişkili ishal ve probiyotikler kısmında anlatılmıştır.

Gerek Rotavirüse bağlı gerekse antibiyotik ilişkili ishallerin önlenmesi ve tedavisinde probiyotiklerin kullanılması üzerinde durulmaktadır. Literatürdeki yazılarda *Lactobacillus rhamnosus* GG'nin infantlarda ve çocuklarda hastanede kalış süresi boyunca profilaktik kullanımı nozokomiyal rotavirüs ishal riskini azalttığı bildirilmiştir.<sup>132</sup> Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada hastaneye yatan bebeklerin formülalarına *Bifidobacterium bifidum* ve *Streptococcus thermophilus* eklenmesinin ishal insidansını azalttığı bildirilmiştir.<sup>133</sup> Hastanede yattıkları sürece 1-48 aylık çocuklara günde 1 kez oral olarak 108 CFU *Lactobacillus reuteri* DSm 17938 veya plasebo verilmiş ve 72 saat sonra nozokomiyal ishal ve rotavirüs ishali gelişme riski azalmıştır (ishal sıra ile %33 ve %31 görülmüştür).<sup>134</sup>

Probiyotiklerin kullanıldığı çoğu çalışma olumlu eğilim göstermesine karşın bazı veriler birbirleri ile çelişebilmektedir. Çalışmalardaki klinik ve metodolojik farklılıklar, farklı probiyotiklerin farklı farmakokinetik ve farmakodinamik etkilerinin olması, tedavi süresi, probiyotiğin kullanım dozu, çalışma popülasyonunun farklı olması nedeniyle probiyotik kullanımı ile ilgili genel bir sonuç çıkarmaya izin vermemektedir. Sonuç olarak *Lactobacillus rhamnosus* GG'nin çocuklarda nozokomiyal ishallerin önlenmesinde yararlı olabileceği, *Bifidobacterium bifidum* ve *Streptococcus thermophilus*'un da nozokomiyal ishalin önlenmesinde ümit vaat edici olduğu bildirilmiştir.

Probiyotiklerin nozokomiyal ishali önleyici potansiyel etkileri olmasına karşın rutin kullanımı için yeterince kanıt yoktur. Bu nedenle nozokomiyal ishallerde probiyotik kullanımı hastaya özel olarak planlanmalı ve kullanım kararı klinisyenin tecrübesine bırakılmalıdır.

## HELICOBACTER PYLORI ENFEKSİYONU/ERADİKASYONU VE PROBİYOTİKLER

*Helicobacter pylori* enfeksiyonunun insanda birçok hastalığa neden olduğu (kronik gastrit, peptik ülser, gastrik adenokarsinoma, gastrik mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoma, sideropenik anemi ve idiyopatik trombositopenik purpura) ve dünya nüfusunun yarısından fazlasını enfekte ettiği bilinmektedir. Bu nedenle özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Çocukluk döneminde anneden bebeğe geçiş bulaş açısından en önemli yoldur.<sup>135</sup>

Dört aydan daha uzun süre sadece anne sütü ile beslenme H. pylori enfeksiyonu açısından koruyucu bir faktörken kötü sosyoekonomik düzey, kötü hijyenik yaşam koşulları ve kalabalık ev ortamı önemli risk faktörleridir.<sup>136</sup> HP çocukluk çağındaki kronik gastrit ve duodenal ülserler için bir risk faktörü olduğu için ileri yaşamda da gastrik kanserler için önemli bir tetikleyici olabilme riski vardır.

Pediyatrik yaş grubunda HP enfeksiyonunu işaret eden belirli bir klinik tablo yoktur. Ancak özellikle epigastrik bölgede olan ağrılar ile ilişkilendirilmiştir. Aile içi enfeksiyon öyküsü olsa bile asemptomatik seyreden ve tekrarlayan karın ağrısı için HP açısından tarama önerilmemektedir. Endoskopik veya radyolojik olarak gösterilmiş mide veya duodenal ülser varlığında, MALT lenfoması bulguları saptandığında, gastrik metaplazi veya atrofik gastrit saptandığında, gastrik kanser için pozitif aile öyküsü varlığında ve tedaviye dirençli açıklanamayan demir eksikliği anemisi varlığında HP enfeksiyonu açısından tarama önerilmektedir. Üst gastrointestinal endoskopisi ve biyopsisi organik hastalığı çağrıştıran epigastrik yakınmaları olan çocuklarda tercih edilen tanı yöntemidir ve HP ile ilişkili patolojilere tanı koymada altın standarttır.<sup>137</sup>

Tedavide ilk seçenek maliyeti düşük olan proton pompa inhibitörü (PPI), klaritromisin ve amoksisilin veya metronidazolü içeren 7-14 günlük standart üçlü tedavinin etkinliği giderek azalmaktadır. Özellikle klaritromisin direnci yüksek olan bölgelerde eradikasyon başarıları %75'in altına düşmektedir. On günlük ardışık tedavi ile (ilk beş gün PPI ve amoksisilin, sonraki beş gün PPI, klaritromisin ve tinidazol) daha yüksek başarılar bildirilmiştir. Dirençli vakalarda mevcut tedaviye bismut-sitrat eklenmesi ile dördümlü tedavi önerilmektedir. Son yıllarda HP tedavisinde standart tedaviye probiyotiklerin eklenmesi gündeme gelmiştir. Probiyotiklerin HP tedavisindeki olumlu etkileri antibiyotiklerin oluşturduğu intestinal disbiyozis tablosunu düzeltmelerinden kaynaklanmaktadır. HP eradikasyonu sırasında fakültatif anaerobların miktarında artış meydana gelir. Lactobacillus acidophilus ve Bifidobacterium bifidum'un tedavi sırasında verilmesi bu patojen bakteri artışını geriye çevirebilir. Erişkinlerde üçlü tedavi ile probiyotiklerin kombinasyonunun tek başına üçlü tedavi ile karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalarda probiyotikli protokollerin HP'yi daha etkili olarak eradike edebileceği gösterilmiştir. Ancak çocuklarda randomize kontrollü çalışma sayısı yetersizdir. Erişkin çalışmalarının sonucu olarak probiyotiklerin HP eradikasyonunda tek başına değil, destekleyici tedavi rejimi olarak kullanılması önerilmiştir. HP tedavisinde antibiyotiklerin yan etkilerinin azaltılmasında eklenen probiyotiklerin başarılı olduğu bildirilmiştir.<sup>137</sup> Toplam 1.307 katılımcının yer aldığı ve aralarında sadece 90 çocuğu olduğu bir meta analizde plaseboyla kıyaslandığında, üçlü tedaviyle birlikte verilen S. boulardii'nin (günlük 500 mg, 750 mg, 1000 mg) eradikasyon oranını anlamlı bir şekilde arttırdığı ve tedavi yan etkilerini azalttığı bildirilmiştir.<sup>138</sup>

## İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI VE PROBİYOTİKLER

Crohn hastalığı (CH), ülseratif kolit (ÜK) ve indetermine kolit (İK) alt tipleri olan inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) immün aracılı bozukluklar olup gastrointestinal sistemde kronik ve tekrarlayıcı inflamasyona neden olmaktadır. Bu hastalıkların etiyopatogenezinde gen mutasyonları ile oluşan genetik yatkınlıkla beraber, çevresel ve oksitadatif stres, mukozal glikozaminoglikanların artışı, artmış intestinal geçirgenlik, yüksek sülfid üretimi ve düşük metilasyon düşüklüğü, coğrafi bölge immünolojik etkenlerin bir araya gelmesi sonucunda gastrointestinal mikrobiyotaya

yönelik uyumsuz immün yanıtların tetiklediği inflamatuvar olaylar dizisi olarak açıklanabilir.<sup>139</sup>

İBH her yaşta başlayabilmekte, hastaların %25'ini çocuk ve ergenler oluşturmaktadır. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) 4 hafta ya da daha uzun süreli ishal ya da 6 ay içinde 2 kez ya da daha fazla karın ağrısı, ishal, hematokezya ve kilo kaybı varlığında İBH'den şüphe edilmesi gerektiğini belirtmiştir. CH'de kilo kaybı, ishal gibi belirtiler ön planda iken ÜK'de kanlı ishal ve karın ağrısı ön plandadır.<sup>140</sup>

Tanıda endoskopi ve biyopsi standart yöntemlerdir. Yapılan çalışmalarda CH ve ÜK'li çocukların büyük bir bölümünde üst gastrointestinal tutulum olabileceği gösterilmiştir. Hastalığın lokalizasyonu ve yayılımı, CH ve ÜK ayrımının yapılması kolonoskopi ile mümkündür.

Çocuklarda İBH tedavisi planlanırken birinci hedef tedavinin etkinliğini arttırmak ve ilaç yan etkilerini en aza indirmektir. Crohn hastalığının tedavisinde 6 hafta sadece enteral beslenme veya oral kortikosteroidlerin aminosalisilat tedavisi ile birlikte ya da tek başına kullanılması önerilmektedir. Remisyon tedavisinde azathioprin ya da 6-mercaptopürin yer almaktadır. Tedaviye yanıt alınamayan hastalarda infliksimab gibi immünmodülatörler düşünülmelidir.<sup>141</sup>

Ülseratif kolit tedavisi hastalığın yayılımı ve şiddetine göre değişmektedir. Hafif şiddetli sol taraflı ÜK'de oral aminosalisilatlar, topikal aminosalisilat ya da kortikosteroidli enema tedavisi ile birlikte ya da tek başına kullanılabilir. Orta şiddetli kolit remisyon induksiyonunda oral kortikosteroidler, idame tedavisinde aminosalisilatlar ve azathioprin kullanılabilir. Şiddetli kolit tedavisinde intravenöz kortikosteroid tedavisine 3-10 gün içinde yanıt vermeyenlere intravenöz siklosporin ve infliksimab önerilmektedir. Tedaviye yanıt vermeyenlerde kolektomi hayat kurtarıcı olabilir.<sup>142</sup>

İBH'de tedaviye yanıt her zaman tam değildir. İlaçların birçoğunda da ciddi yan etkiler mevcuttur. İBH'nin etiolojisinde gastrointestinal mikrobiyota ile kişinin immün sisteminin buna verdiği yanıtın önemli rolü vardır. İBH tedavisinde denenen probiyotiklerin başında lactobacilluslar ve bifidobacterler gibi laktik asit üreten mikroorganizmalar gelir. İBH'de bağırsakta laktik asit üreten bakterilerin sayısının azaldığı gösterilmiştir ve ortamdaki laktik asidin artması ile İBH tedavisine yanıt arasında tutarlı sonuçlar da bulunmuştur. Bağırsak lümeninde besinlerdeki karbonhidratın fermantasyonu ile bakteriler tarafından üretilen bütirik asidin bağırsak fonksiyonlarına çeşitli etkileri vardır. Bütirik asit kolon epiteli için önemli bir enerji kaynağıdır. Bu hücrelerin kontrolsüzce artmasına, değişmesine ve ölmesine engel olur. Bütirik asidin aynı zamanda antienflamatuvar etkisi de vardır. Müsin ve antimikrobiyal peptitlerin üretimini arttırarak bağırsağın savunma bariyerini güçlendirir. İnce bağırsak mukoza hücreleri arasındaki bağlantıyı yapan protein miktarını arttırarak mukozal geçirgenliği azaltır. Mukozal bariyer bütünlüğünün artması İBH oluşum riskini azaltırken atak ve remisyon tedavisi sırasında olumlu etkiler sağlayabilir. Probiyotik ve prebiyotiklerin karışım şeklinde kullanılması bütirik asidi arttırarak olumlu etki yapabilir. İBH'de immün sistem baskılayıcı veya tetikleyici medikal tedavinin yanında probiyotiklerin kullanımının faydalı olabileceği ön görülmüştür.<sup>143</sup>

CH'de probiyotik kullanımı ile ilgili klinik çalışmalar çelişkili sonuçlara sahiptir. Bu sonuçlardaki farklılıklar, kullanılan probiyotikler ve dozları, çalışma süresindeki farklılıklar, hastalığın lokalizasyonu gibi faktörlere bağlıdır.



Crohn hastalarında yapılan bir çalışmada *Saccaromyces boulardii* ile mesalazin alan hastalarda tek başına mesalazin alanlardan daha düşük relaps hızı gözlenmiştir.<sup>144</sup> Bununla birlikte, çalışmaların çoğunda CH'nin tedavisinde probiyotiklerin yararlılığını doğrulayan güçlü kanıt yoktur. Meta analiz çalışmaları CH'de hem indüksiyonda hem de remisyonun devamında probiyotik tedavisinin klinik etkinliğini desteklememektedir.<sup>145</sup> Probiyotiklerden elde edilen etki suşu spesifiktir. Bu nedenle, benzer olmayan probiyotikleri kullanan meta analiz karşılaştırma çalışmaları zor olabilir. Bu yüzden CH'de probiyotiklerin etkisini ortaya çıkarmak için ileri çalışmalar gerekmektedir.

Probiyotik desteğinin ÜK tedavisinde daha fazla değeri kanıtlanmıştır. İki yeni meta analiz çalışmasında probiyotiklerin ÜK'de relapsı önlemede mesalazin kadar etkili olabileceği ve VSL#3'ün aktif ÜK'li hastalarda remisyon indüksiyonunda etkili olabileceğini bildirilmiştir. VSL#3 dört *Lactobacillus* suşu (*L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* ve *L. delbrueckii*), üç *Bifidobacter* suşu (*B. longum*, *B. infantis* ve *B. breve*) ve *Streptococcus thermophilus*'tan oluşan 4x10<sup>10</sup> koloni oluşturuca ünite içermektedir.<sup>145,146</sup>

*E. coli* Nissle 1917 bağırsağı kolonize eden ve enteropatojenik ve diğer enterik bakterilerin çoğalmasını inhibe eden nonpatojenik *E. coli*'dir. On iki ay süre ile ÜK'de remisyonun devamında *E. coli* Nissle 1917 ve 1500 mg mesalazin arasındaki etkiyi karşılaştıran büyük bir çalışmada *E. coli* Nissle 1917 probiyotiği eşit etki ve güvenlik göstermiştir.<sup>147</sup>

Medikal tedaviye yanıtız bazı hastalarda veya ÜK zemininde gelişen displazi, malignite gelişen bazı hastalarda ileal pouch-anal anastomozlu proktokolektomi uygulanabilmektedir. Bu hastalarda %15-50 oranında pouchitis gelişebilir. ÜK hastalarında cerrahi sonrası en sık komplikasyon pouchitistir. Tedavide antibiyotik kullanılsa da antibiyotiklerin kendisi de pouchit oluşumunu arttırmaktadır. İBH'de probiyotiklerin en etkili kullanımı ÜK'de ileal pouch-anal anastomoz sonrası pouchitin önlenmesi ve tedavisi olmuştur.<sup>148</sup> Rekürren refrakter pouchitli hastalarda uluslararası çok merkezli bir çalışmada remisyon devamının günlük bir kez 6 g VSL#3 verilen grupta %85 plasebo grubunda %6 olduğu bildirilmiştir.<sup>149</sup> Yapılan çalışmalar ışığında oluşturulan pouchitis kılavuzunda tekrarlayan pouchitisli olgularda, pouchitis nedeniyle çok sık antibiyotik kullanmak zorunda kalan olgularda VSL#3 probiyotiğinin kullanılması önerilirken, pouchitin akut tedavisinde tek başına probiyotik kullanımı önerilmemektedir.<sup>150</sup>

ESPEN rehberinde (2018) aktif olmayan hafif-orta ÜK'li hastalarda, remisyon indüksiyonu ve devamında *E. coli* Nissle 1917 veya VSL#3 tavsiye edilmektedir. VSL#3 ayrıca antibiyotik yanıtız pouchitte ve ileal pouch-anal anastomozlu hastalarda pouchitin primer ve sekonder önlenmesinde tavsiye edilmiştir. Diğer bakteriyel suşları içeren probiyotikler önerilmemiştir.<sup>151</sup> Probiyotik tedavisinin dozu, sıklığı, süresi ve spesifik suşu optimal etki elde etmek için saptanmalıdır. İBH'de probiyotiklerin etkisini değerlendirmek ve tedaviye sunmak için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

## HEPATİK ENSEFALOPATİ VE PROBİYOTİKLER

Hepatik ensefalopati (HE) akut karaciğer yetmezliği, siroz ve porto-sistemik şantın yaygın ve ciddi bir nöropsikiyatrik komplikasyonudur. HE, karaciğer hastalığı olan hastaların morbiditesine büyük ölçüde katkıda bulunur, hem hastaların hem de yakınlarının yaşam

kalitesini ciddi şekilde etkiler ve kötü prognozla ilişkilendirilir. İnce bilişsel bozukluktan komaya kadar geniş bir bilişsel anormallikler yelpazesi ile kendini gösterir.<sup>152</sup>

HE'nin patogenezi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. HE'nin çeşitli potansiyel belirleyicileri olarak bağırsak disbiyozunun, bağırsak geçirgenliği değişikliklerinin, inflamasyonun ve oksidatif stresin anahtar bir rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>153</sup> Özellikle HE bozulmuş bağırsak-karaciğer-beyin eksenini işleyişi için bir model olarak kabul edilebilir. Sirotik hastaların bağırsaklarındaki spesifik mikrobiyota değişiklikleri, değişen bağırsak geçirgenliği ile birlikte, endotoksemi ve bakteriyel translokasyon ile ilişkilendirilmiş ve bu da artan inflamatuvar yanıtı açmıştır. Artan inflamatuvar yanıt hem sistemik seviyede hem de merkezi sinir sisteminde (SSS) bozulmuş bilişsel neden olur ve HE'nin başlamasına yardımcı olur. Bu bağırsak-beyin etkileşiminin altında yatan mekanizmalar tam olarak açıklığa kavuşturulmamış olsa da HE patogenezinde bağırsağın önemi, laktuloz ve laktitol gibi bağırsak merkezli tedavilerin, rifaksimin ve neomisin gibi emilemeyen antibiyotiklerin faydalı etkileriyle doğrulanmaktadır.<sup>154</sup>

Karaciğer, bağırsaktan portal dolaşım yoluyla kan alır. Bu nedenle karaciğer normalde çok sayıda yerleşik makrofajlar, dendritik hücreler, lenfositler ve doğal öldürücü hücreler tarafından yönetilen inflamatuvar yanıtla elimine edilen bakteri ve bakteri ürünleri de dahil olmak üzere bağırsak kaynaklı toksinlere maruz kalır.<sup>155</sup> Bağışıklık yanıtı bozulmuş ve bağırsak bariyeri değişmiş sirotik hastalarda, aşikar enfeksiyon yokluğunda bile, bağırsak mikroflorasının sistemik inflamasyonu tetiklemede nasıl önemli bir rol oynayabileceği açıktır.<sup>156</sup> Dahası, yer değiştirmiş bakteriyel ürünlerin artmasının, HE'de bulunan bilişsel bozukluktan sorumlu olduğuna inanılmaktadır.<sup>157</sup> Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında sirozlu hastaların bağırsak mikrobiyotasında daha yüksek oranda Enterobacteriaceae, Alcaligenaceae, Streptococcaceae, Veillonellaceae, Fusobacteriaceae yanı sıra Ruminococcaceae ve Lachnospiraceae tespit edilmiştir.<sup>158</sup>

Ruminococcaceae ve Lachnospiraceae butirat üreten bakterilerdir.<sup>159</sup> Butirat, enterositler tarafından bir enerji kaynağı olarak kullanılan ve sıkı bağlantıların ve mukus üretiminin uyarılması yoluyla bağırsak bariyer işlevini etkileyebilen bir kısa zincirli yağ asitidir. Kısa zincirli yağ asitleri antibakteriyel peptitlerin artmasında ve kolonik inflamasyonun azaltılmasında rol oynar. Bu nedenle bunların azalması, sistemik inflamasyonda zararlı bir role sahip olabilir. HE'li hastalarda, yüksek oranda Veillonellaceae, HE bulunmayan sirotik hastalara kıyasla dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerde artış (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-2 ve IL-13) ve zayıf bilişle bağlantılı bulunmuştur.<sup>160</sup> Alcaligenaceae bolluğu, zayıf bilişsel performansla ilişkilendirilmiştir. Bu organizmalar, üreyi amonyak üretmek için indirgeyen fırsatçı enfeksiyonlardan sorumlu Proteobakterilerdir. Bu da bilişsel işlevlerin kaybı ile ilişkilerini açıklar.<sup>154</sup>

Zhang ve arkadaşları,<sup>161</sup> normal bireylere kıyasla HE olan ve olmayan sirozlu hastaların dışkılarında Streptococcaceae ve Veillonellaceae'nin aşırı artışını bulmuşlardır. Ayrıca Streptococcus salivarius HE'li sirozlu hastalarda, olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti ve bu bakterinin artmış seviyeleri, HE'li hastalarda amonyak birikimi ile korelasyon gösterdi.

Ahluwalia ve arkadaşları<sup>162</sup> HE'li sirotik hastalarda spesifik bağırsak bakterilerinin nöronal değişikliklere katkısını değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmalarında HE olmayan sirotik hastalara, HE'li sirotik hastalara ve sağlıklı kontrollere dışkı mikrobiyota analizi, sistemik inflamatuvar

değerlendirme ve manyetik rezonans görüntüleme analizi uygulandı. HE'li sirotik hastaların dışkılarında daha yüksek miktarda Staphylococcaceae, Enterococcaceae Porphyromonadaceae ve Lactobacillaceae olduğunu tespit ettiler. Bu mikrobiyal popülasyonlar artan endotoksin ve amonyak üretiminin yanı sıra daha kötü bilişsel performansla bağlantılıydı. Enterobacteriaceae gibi spesifik mikrobiyal suşlar, manyetik rezonans görüntüleme spektroskopisi ile teşhis edilen hiperamonyemiye bağlı astrositik değişiklikler ile pozitif korelasyon göstermişti. Porphyromonadaceae, yalnızca amonyak seviyeleri ile bağlantı olmaksızın nöronal değişikliklerle ilişkiliydi.

Kabızlık, eşlik eden enfeksiyonlar, gastrointestinal kanama, sakinleştirici ilaçların uygulanması, sıvı kayıpları veya fazla diüretiklerin ardından dehidratasyon, hiponatremi ve alkaloz gibi çeşitli koşullar HE ataklarını hızlandırabilir. Bu hızlandırıcı faktörler, bağırsak-karaciğer-beyin eksenini etkileyerek bağırsakta amonyak üretimini ve toksinlerin emilimini, inflamatuvar yanıtı ve hiperamonyeminin SSS üzerindeki olumsuz etkilerini arttırabilir.<sup>152</sup>

Akut bir HE epizodunun yönetimi ilk olarak hızlandırıcı faktörlerin tespit edilmesi ve bunun ortadan kaldırılması veya düzeltilmesi için kapsamlı bir tedavi protokolü içermelidir.<sup>163</sup> HE için mevcut tedaviler öncelikle amonyağın azaltılmasını ve bağırsak mikrobiyotasının modülasyonunu hedeflemektedir.<sup>152</sup> Laktuloz ve laktitol gibi emilemeyen disakkaritler, HE'de kullanım için uluslararası kılavuzlar tarafından önerilen birinci basamak tedavilerdir.<sup>163</sup> Bu sentetik disakkaritler bağırsaktan emilmeden geçerler ve bağırsak bakterileri tarafından kısmen metabolize edilirler ve laktik ve asetik asit ortaya çıkar. Bağırsak içeriğinin asitlenmesi bakteriyel amonyak üretimini engeller ve amonyağı emilemeyen amonyuma dönüştürür, amonyum bağırsaktan emilmez ve kana geçişini engellenir.<sup>164</sup> Emilmeyen disakkaritler ayrıca glutaminaz aktivitesini de inhibe ederek bağırsakta amonyak üretimini azaltabilir.<sup>165</sup> Laktuloz ve laktitol Bifidobacteria ve Bifidobacteria gibi yararlı sakarolitik bakterilerin büyümesini destekleyen prebiyotikler olarak da işlev görür. Lactobacilli ve zararlı amonyak üreten bakterilerin büyümesine karşı koyar.<sup>156,158</sup> Pre ve probiyotiklerin takviyesi ile bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu patojenik bakterileri azaltır ve lümen pH'ını düşürür, böylece amonyak emilimini düşürür, bağırsak epitelinin beslenme durumunu iyileştirir ve bağırsak geçirgenliğini azaltır. Tüm bu değişiklikler sistemik inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltır ve dolaşımdaki amonyak seviyelerini düşürür.<sup>166</sup>

Lunia ve arkadaşları<sup>167</sup> siroz hastalarında HE için birincil profilaksi olarak probiyotiklerin yararlılığını değerlendirerek, 3 aylık bir probiyotik tedavisinin ( $1 \times 10^8$  koloni oluşturan birim, günde 3 kez) arteriyel amonyak düzeylerini düşürdüğünü, psikometrik testleri iyileştirdiğini ve plaseboya kıyasla HE gelişme riskini azalttığını gösterdi.

Agrawal ve arkadaşları<sup>168</sup> probiyotiklerin ve laktulozun etkinliğini karşılaştırmıştır. Probiyotiklerin (kapsül başına 112,5 milyar canlı liyofilize bakteri içeren günde üç kapsül) yeni HE ataklarını önlemede laktuloz kadar etkili olduğu ortaya koymuşlardır.

Dhiman ve arkadaşları<sup>169</sup> bu verileri daha da güçlendirerek, plaseboya kıyasla probiyotiklerin (VSL#3,  $9 \times 10^{11}$ ), önceki bir HE atağından iyileşen hastalarda HE ile ilgili hastaneye yatma riskini azalttığını gösterdi.



Bir Cochrane incelemesi, probiyotiklerin amonyağı azaltabildiği, HE'yi ve yaşam kalitesini iyileştirebildiği ancak genel mortalitede net bir iyileşme sağlamadığı sonucuna varmıştır.<sup>170</sup>

Bu çalışmaların sonuçları umut vericidir, ancak HE için hem birincil hem de ikincil profilaksi bağlamında probiyotiklerin rolünü tanımlamak için optimal metodolojik kalite ile gerçekleştirilen daha fazla standartlaştırılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>170-171</sup>

## NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAYKH) VE PROBİYOTİKLER

Nonalkolik Yağlı Karaciğer hastalığı birçok ülkede kronik karaciğer hastalığı nedenleri arasında ilk sıralardadır.<sup>172</sup> Obezite NAYKH gelişmesinde en önemli nedenlerindedir ve son yıllarda fazla kilolu ve obez çocuk sayısında çok ciddi bir sıçrama olmuştur.<sup>173,174</sup> Bağırsak mikrobiyotasının birçok hastalığın gelişiminde rol oynadığı, NAYKH gelişiminde de rol oynayabileceği öngörülerek yapılan hayvan çalışmalarında bu hipotezin doğruluğu kanıtlanmıştır.<sup>175</sup> NAYKH tanılı hastaların mikrobiyotaları incelendiğinde bu hastaların disbiyozis olarak tanımlanabilecek bir statüde oldukları da belirlenmiştir.<sup>175</sup> NAYKH patogenezinde disbiyozisin etkilerine dair ileri sürülen mekanizmaya göre; bağırsak endotel bariyer fonksiyonunun bozulması sonucu bakteriyel translokasyon gelişimi olmakta ve sonuçta hepatik inflamasyon tabloya eklenmektedir.<sup>175</sup> Bu mekanizmaya göre bağırsak mikrobiyotasının probiyotikler, prebiyotikler ve sinbiyotikler ile düzeltilmesi NAYKH'nin önlenmesi ve/veya tedavisinde önemli bir başarı getirebilir.<sup>176</sup> Buna dair yapılan bağırsak-karaciğer aksına müdahale eden hayvan çalışmaları da bu bilgiyi doğrular niteliktedir.<sup>176</sup> Doğum şekli, annenin gebelikteki ağırlığı, anne sütü alma süresi, genetik eğilim, beslenme ve hayat tarzının obezite gelişiminde etkili faktörler olduğu bilinmektedir.<sup>177-180</sup> Son yayınlarda süt çocukluğu döneminde hızlı büyüme ile bağırsak mikrobiyotasının ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>181-182</sup> Obez ve zayıf adölesanlarda mikrobiyotanın farklı olduğu da bilinmektedir.<sup>183</sup> Bacteroides ve Lactobacillus spp'nin fazla kilolu infantlarda daha baskın olduğu olduğu, Bifidobacterium suşunun fazla kilolu çocuklarda az miktarda bulunduğu bildirilmiştir.<sup>181,184</sup> Ancak bugüne dek direkt sebep-sonuç ilişkisi kurulabilecek bir tür belirlenmemiştir.

Annenin hamilelikteki VKİ değeri ve kilo alım hızının bebeğin mikrobiyotasının içeriği ve sağlıklı gelişimini etkilediği belirlenmiştir.<sup>185</sup> Bebeklik ve sütçocukluğu döneminde mikrobiyotaya yapılan müdahalelerle çocukluk dönemi obezitesinin önlenebileceği düşünülebilir. Erken dönemde kullanılan antibiyotiklerin gastrointestinal sistemdeki mikrobiyotayı değiştirdiği bilinmektedir. Antepartum dönemde annenin antibiyotik kullanımının bebeklik ve çocukluk çağındaki obezite gelişiminde etkili olabileceğini gösteren epidemiyolojik çalışmalar yayınlanmıştır.<sup>186</sup> Altı aydan önce ve tekrarlayıcı antibiyotik kullanımının geç çocukluk döneminde fazla kilolu olmaya neden olduğu bildirilmiştir.<sup>187-189</sup> Erkeklerde riskin kızlardan yüksek olduğu ve 7 yaşında obesite gelişiminde prenatal antibiyotik maruziyetinin daha yüksek oranda etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>190,191</sup> Hayvan çalışmalarına göre antibiyotiklerin gastrointestinal sistem mikrobiyotasında neden olduğu değişikliklerin metabolizmayı değiştirerek yağ birikimine neden olduğu belirlenmiştir.<sup>192</sup> Rasmussen'in çalışmasına göre ilk altı aylık dönemde antibiyotik kullanımının çocukluk çağındaki fazla kilo ve obezite gelişimi riskini hafif düzeyde arttırmaktadır.<sup>193</sup> Hayatın erken döneminde antibiyotik kullanımının gaitada Bifidobacteria'ların ve Akkermansia'ların düzeyinin azalmasına neden olarak anne sütünün sağlıklı kilo gelişimini destekleyen etkisini azalttığı Korpela ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir.<sup>194</sup>

Bebeklik döneminde antibiyotik kullanımının engellenmesi anne sütünün normal büyümeyi destekleyen etkisinin korunup obezite gelişiminin durdurulabilmesi açısından çok önem arz etmektedir. Annelere hamilelik döneminde verilen probiyotiklerin bebeklerin 2 yaşına dek olan kilo alımlarının sağlıklı olması konusunda etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>195,196</sup>

Obez çocuklarda probiyotik/prebiyotik kullanımının mikrobiyota üzerinde etkilerini araştıran çalışmaların sayısı sınırlıdır.<sup>197,198</sup> Larsen ve arkadaşları 3 ay boyunca *Lactobacillus salivarius* (Ls-33) verdiklerinde fekal kısa zincirli yağ asitlerinin değişmediğini, ancak *Bacteroides-Prevotella-Porphyrromonas grubunun Firmicut'lere* oranının azaldığını göstermişlerdir. Nagata ve arkadaşlarının çalışmasında da *Lactobacillus casei-Shirota* (LcS) suşunu 6 ay boyunca verdiklerinde obez çocukların fekal *Bifidobacterium* ve asetik asit konsantrasyonunun azaldığı bu durumun da kilo vermeyi sağlayabileceği belirtilmiştir.<sup>198</sup>

Obez çocuklarda probiyotik / sinbiyotiklerin kullanımının vücut ağırlığı / VKİ (vücut kitle indeksi) veya obezite parametreleri (bel çevresi ve bel kalça oranı) üzerindeki etkilerini araştıran çalışmaların sonuçları tam olarak uyumlu değildir.<sup>199-202</sup> Çalışmalarda genel olarak farklı probiyotik/sinbiyotik kullanımının yanında, diğer egzersiz ve diyet gibi faktörlerin sabit olmaması, kullanılan süreler ve dozlar da standart olarak verilmemiştir. Ayrıca çalışmalarda etkinliğe dair kullanılan parametreler de (yaş, kilo alım hızının yavaşlaması, VKİ değerinde azalma bel çevresinde gerileme, karaciğer testlerinde gerileme gibi ) farklı olduğu için çalışma verilerinin karşılaştırılması sağlıklı olarak yapılamamaktadır.

Yağlı karaciğer hastalığı olan obez çocuklarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda Vajro ve arkadaşları *L. rhamnosus* (8 hafta), Alisi ve arkadaşları VSL3 (4 ay), Famouri ve arkadaşları da *Bifidobacterium* ve *Laktobasillus* (3 ay) birlikte kullanmıştır. Bu çalışmaların hiçbirinde trigliserit düzeyinin azaldığı gösterilemezken, Vajro ve Famouri, ALT değerlerinin anlamlı düzeyde düştüğünü, Famouri, AST değerlerinin de azaldığını, VKİ değerinde anlamlı ölçüde azalmanın yanında ultrasonografideki yağlı karaciğer sıklığının %21 azaldığını, Famouri bel çevresi ölçümünün anlamlı düzeyde azaldığını göstermiştir.<sup>203-205</sup> İki randomize kontrollü çalışmada 4-8 hafta verilen sinbiyotiğin kilo, VKİ Z skorunda azalmaya neden olduğu bildirilmiştir.<sup>200,205</sup>

*Lactobacillus paracasei* F19'un 4. aydan 13. aya kadar verildiği bebeklerde okul çağı döneminde vücut ağırlığının ve büyümenin etkilenmediği gösterilmiştir.<sup>202</sup>

Kelishadi ve arkadaşlarının kilolu çocuklarda yaptığı çalışmasında TNF A ve IL 6 düzeylerinin sinbiyotik kullanımın sonrasında azalmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir.<sup>206</sup> Nicolucci ve arkadaşları ise 16 haftalık prebiyotik kullanımı sonrasında IL6 düzeyindeki düşüşün anlamlı olduğunu söylemektedir.<sup>207</sup>

Pediyatrik obezite ve yağlı karaciğer hastalığının gastrointestinal mikrobiyotadaki disbiyozis ile yakın ilişkisi olduğu bilinmekle birlikte, sebep-sonuç ilişkisi net olarak açıklanmış değildir. Probiyotik/prebiyotik kullanımının gastrointestinal mikrobiyotada olumlu değişiklikler yaparak vücuttaki metabolizmaya katkıda bulunduğu, bazı inflamatuvar sitokinlerin seviyesinde anlamlı düşümlere neden olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, çocuklarda yağlı karaciğer hastalığının tedavisi ve önlenmesinde hangi suşun, hangi dozda ve hangi sürede kullanılması gerektiğine dair kanıtların ortaya konulması için iyi planlanmış geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## PANKREATİT VE PROBİYOTİKLER

Pankreas hastalıklarında mikrobiyota ilişkili faktörlerin (disbiyozis, bakteriyel aşırı çoğalma gibi) önemli rol oynadığı son dönemin önemli araştırma başlıklarındandır. Akut ve kronik pankreatitteki faktörler ayrı ayrı tanımlanacaktır.

Akut pankreatit karın ağrısı ile başvuran çocuklarda ayırıcı tanıda olması gereken hayatı tehdit edebilecek düzeyde önem arzedeblecek ve tanısının zamanında konulup uygun tedavinin başlanması gereken bir durumdur.<sup>208</sup> Yaklaşık 1/10.000 sıklıkta görülen pankreasın bu inflamatuvar sürecinin nedenleri arasında doğuştan olan anomaliler, doğuştan veya kazanılmış obstrüksiyonlar, enfeksiyonlar, ilaçlar, travma, sistemik ve metabolik hastalıklar yanında nutrisyon ilişkili, genetik temelli ve idiopatik de olabilir.<sup>208-211</sup> Literatür verilerinin büyük bir kısmının erişkin verileri olmasından dolayı bu önerilerin çocuklarda uygulanması güçtür. Çocuklarda klinik bulgulara eşlik eden laboratuvar/görüntüleme bulgularının beraber değerlendirilmesiyle akut pankreatit tanısı konulabilir. INSSPIRE kriterlerine göre tanı için akut pankreatit ile ilişkilendirilebilecek karın ağrısı, serum amilaz/lipaz değerinin normalin üç katının üstüne çıkması, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerinden birinde pankreatitle uyumlu bir durum saptanmış olmasından oluşan üç kriterden en az ikisinin varlığı pankreatit tanısını koydurur. Epigastrik hassasiyet, huzursuzluk, bulantı, kusma ve karın ağrısı pankreatit semptomları arasındadır.<sup>212-215</sup> Bebekler ve okul öncesi dönemdeki çocuklarda semptom tanımlaması çok daha zor olduğu için bu dönemde çok hassas davranılmalıdır. Gastrointestinal sistem içindeki bakterilerin ve endotoksinlerin translokasyonu bağırsak geçirgenliğinin artması akut pankreatit patogenezinde ciddiyetin ağırlaşmasına neden olmaktadır.<sup>216,217</sup> Son çalışmalara göre bakteriyel translokasyon kolondan ziyade ince bağırsaktan olmaktadır.<sup>218,219</sup> Akut pankreatit hastalarında proinflamatuvar medyatörler ve sitokinlerin ortaya çıkışı tripsinojen ve diğer proteolitik enzimlerin pankreas kanalından çıkmadan aktive olarak ortaya çıkardıkları iken erken aktivasyonu sonucunda olur. Bu proinflamatuvar maddeler sistemik inflamatuvar cevap yanında mikrovasküler hasar ve hipovolemiye neden olurlar. Mikrovasküler hasar ve hipovolemi ardından reperfüzyon da hasar oluşturarak bağırsak bariyeri bütünlüğü bozulmakta ve gastrointestinal sistem florasındaki bakterilerin ve endotoksinlerin translokasyonu lokal ve sistemik enfeksiyonlara neden olmaktadır.<sup>216-221</sup> Son çalışmalara göre bakteriyel translokasyon kolondan ziyade ince bağırsaktan (%69'a varabilen oranlarda) olmaktadır.<sup>216-222</sup>

Lactobacillus acidophilus ve bifidobacterium lactis suşlarının pankreatit modelinde histolojik hasarı azalttığına dair bir çalışma yayınlamıştır.<sup>223</sup> Ayrıca Olah ve arkadaşları 45 hastaya 109 canlı veya ısıtılmış ölü lactobacillus plantarum suşunu günde iki kez enteral beslenmeyle birlikte vermiş ve çalışma grubunda pankreatik dokunun enfekte olma riskinde azalma olduğunu tespit etmişlerdir.<sup>224</sup> Ancak başka bazı çift kör, kontrollü erişkin ağır akut pankreatit çalışmalarında probiyotik kullanımının mortalite üzerine etkisine dair farklı sonuçlar vardır.<sup>225-227</sup>

Erişkin çalışmaları tümünden analiz edildiğinde gelinen nokta; akut pankreatitte probiyotik veya yüksek doz antibiyotik kullanımının henüz kesin verilerle ispatlanmadığı şeklindedir.<sup>228</sup> Pediatrik AP vakalarında probiyotiklerin etkisini araştıran bir çalışma henüz yapılmamıştır. Çocuklarda akut pankreatitte probiyotik kullanımı önerilmesini destekleyecek bir veri yoktur. Kronik pankreatit (KP) geri dönüşümsüz pankreas hasarlarına neden olabilen çevresel, genetik ve diğer

patojenik faktörlere bağlı olarak gelişen persistan fibroinflamatuvar durumdur.<sup>229-233</sup> Sonucunda sıklıkla kronik karın ağrısı hissedilirken ekzokrin pankreas yetmezliği, diabetes mellitus ve psödokist formasyonu gibi komplikasyonlar gelişebilir.<sup>219</sup> Pankreasta üretilen antimikrobiyal peptitler, bikarbonat ve sindirim enzimleri bağırsakta yerleşmiş mikrobiyotanın içeriğini etkiler. Ekzokrin pankreas yetmezliğinde olduğu gibi pankreas sıvısının üretilmemesi durumunda mantıksal olarak ince bağırsakta aşırı bakteri çoğalması ve bağırsak disbiyozisi gelişmesi beklenir.<sup>233</sup> Bu hipotezi destekleyen çalışma Frost ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır.<sup>234,235</sup> Araştırma sonunda pankreas hastalığı olmayan kişilerde tespit edilen disbiyozis ile düşük elastaz düzeyleri ilişkili bulunmuştur.<sup>230</sup> Çocuklarda gelişen KP malabsorpsiyon ve malnutrisyona neden olarak büyüme gelişmeyi de kötü etkileyebilir.<sup>232</sup> Şu an için kesin tanı koydurucu bir test bulunmazken net bir tedavisi de yoktur. KP patogeneğinde kanıtlanmış faktörlerden en önemlisi genetik faktörlerdir.<sup>233,234</sup> Birçok gastrointestinal sistem hastalığında olduğu gibi KP hastalarında da insan genetiği ile mikrobiyota arasında bir şekilde etkileşim olduğu ve bunun da KP gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir.<sup>235</sup> Örneğin erişkin KP ve tip 3C (pankreotojenik) DM hastalarında sadece KP olan hastalara oranla *Bacteroides* düzeyinin yüksek, *Faecalibacterium* düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiştir.<sup>236,237</sup> Ayrıca KP hastalarında kontrollere oranla daha yüksek oranda ince bağırsak aşırı bakteri çoğalması durumu tespit edilmektedir.<sup>238</sup> Genetik mutasyonların KP etiolojisinde yeri vardır. Farklı mutasyonlarda farklı mikrobiyota değişiklikleri olduğu da tespit edilmiştir.<sup>231</sup> Ancak çocuklarda henüz KP ile mikrobiyota ilişkisi araştırılmamıştır. Santos ve arkadaşları (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum* ve FOS içeren sinbiyotik verdikleri KP hastalarında klinik ve laboratuvar bulguların düzeldiğini, Dylag ve arkadaşları farklı bir çalışmada benzer şekilde sinbiyotik verdikleri KP hastalarında *Bifidobacterium* düzeyinin arttığını, patojenik bakterilerin azaldığını göstermişlerdir.<sup>238,239</sup> Bu çalışmalar KP tedavisinde mikrobiyota bozukluklarının düzeltilmesinin tedavide bir yeri olabileceğini düşündürmekle birlikte, halen randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir.<sup>228</sup> Çocuklarda kronik pankreatitte probiyotik/sinbiyotik kullanımını hakkında önerilerin geliştirilebilmesi için çocukluk yaş grubunu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Probiotics in food: Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. Vol. 85. Rome: World Health Organization and Food and Agricultural Organization of the United Nations; 2006.
2. Parker EA, Roy T, D'Adamo CR, et al. Probiotics and gastrointestinal conditions: An overview of evidence from the Cochrane Collaboration. *Nutrition* 2018;45:125-134.e11.
3. Sanders ME, Heimbach JT, Pot B, et al. Health claims substantiation for probiotic and prebiotic products. *Gut Microbes* 2011; 2:127-33.
4. Makino S, Ikegami S, Kume A, et al. Reducing the risk of infection in the elderly by dietary intake of yoghurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1. *British J Nutr* 2010;104:998-1006.
5. Clarke TC, Black LI, Stussman BJ, et al. Trends in the use of complementary health approaches among adults: United States, 2002-2012. *National health statistics reports*. 2015;79:1-16.
6. Hojsak I. Probiotics in children: what is the evidence? *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2017;20:139-46.
7. Ndeh D, Gilbert H. Biochemistry of complex glycan depolymerisation by the human gut microbiota. *FEMS Microbiol Rev* 2018;42:146-64.
8. Rey F, Gonzalez M, Cheng J, et al. Metabolic niche of a prominent sulfate-reducing human gut bacterium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:13582-7.
9. Yatsunencko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012;486:222-7.
10. Iebba V, Totino V, Gagliardi A, et al. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiol*;2016;39:1-12.
11. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, et al. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* 2007;1:56-6.
12. Harmsen H, Goffau M. The human gut microbiota. *Adv Exp Med Biol* 2016;95-108.
13. Walter J, Ley R. The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes. *Annu Rev Microbiol* 2011;65:411-29.
15. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *British J Nutr* 2011;105:755-64.
16. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:636-43.
17. Kadooka Y, Sato M, Ogawa A, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. *British J Nutr* 2013;110:1696-703.
18. Sanchez M, Darimont C, Drapeau V, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. *British J Nutr* 2014;111:1507-19.
20. Sanders ME. Probiotics: definition, sources, selection, and uses. *Clinical infectious diseases*. An official publication of the Infectious Diseases Society of America 2008;46:S58-61.



21. Muyzer G, Stams AJ, Muyzer G, et al. The ecology and biotechnology of sulphate-reducing bacteria. *Nat Rev Microbiol* 2008;6:441–54.
22. Barton LL, Hamilton WA. Sulphate-reducing bacteria: environmental and engineered systems. Cambridge, London, Melbourne, New York, New Rochelle, Sydney: Cambridge University Press; 2010:533.
23. Barnes D, Yeh AM. Bugs and guts: practical applications of probiotics for gastrointestinal disorders in children. *Nutr Clin Practice* 2015;2:747-59.
24. Kosiewicz MM, Zirnheld AL, Alard P. Gut microbiota, immunity, and disease: a complex relationship. *Front Microbiol* 2011;2:180.
25. Van den Nieuwboer M, Brummer RJ, Guarner F, et al. Safety of probiotics and synbiotics in children under 18 years of age. *Benef Microbes* 2015;6:615-30.
26. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg* 2009;44:1072-5.
27. Chen AC, Chung MY, Chang JH, et al. Pathogenesis implication for necrotizing enterocolitis prevention in preterm very-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:7-11.
28. Al Faleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health* 2014;9:584-671.
29. Sawh SC, Deshpande S, Jansen S, et al. Prevention of necrotizing enterocolitis with probiotics: a systematic review and meta-analysis. *Peer J* 2016;4:e2429
30. Barclay AR, Stenson B, Simpson JH, et al. Probiotics for necrotizing enterocolitis: a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:569-76.
31. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2007;369:1614-20.
32. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D. Probiotics reduce the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis. *Neonatology* 2010;97:93-9.
33. Deshpande G, Rao S, Patole S, et al. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010;125:921-30.
34. Wang Q, Dong J, Zhu Y. Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: an updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials. *J Pediatr Surg* 2012;47:241-8.
35. Al Faleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD005496.
36. Aceti A, Gori D, Barone G, et al. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr* 2015;41:89.
37. Lau CS, Chamberlain RS. Probiotic administration can prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants: A meta-analysis. *J Pediatr Surg* 2015;50:1405-12.
38. Athalye-Jape G, Rao S, Patole S. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 as a probiotic for preterm neonates: A strain-specific systematic review. *J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:783-94.
39. Mai V, Young CM, Ukhanova M, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One* 2011;6:e20647.
40. Multiple strains probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis *PLOS One* 2017;12:e0171579.

41. Shiou SR, Yu Y, Guo Y, et al. Synergistic protection of combined probiotic conditioned media against neonatal necrotizing enterocolitis-like intestinal injury. *PLoS One* 2013;8:e65108.
42. Chapman CM, Gibson GR, Rowland I. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? *Eur J Nutr* 2011;50:1-17.
43. Wu SF, Chiu HY, Chen AC, et al. Efficacy of different probiotic combinations on death and necrotizing enterocolitis in a premature rat model. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:23-8.
44. Hyman PE, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006;130:1519-26.
45. Koppen IJ, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Benninga MA. The pediatric Rome IV criteria: what's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Mar;11(3):193-201.
46. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2016;150:1443-55.
47. Savino F. Focus on infantile colic. *Acta Paediatr* 2007;96:1259-64.
48. Szajewska H, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2013;162:257-62.
49. Savino F, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2010;126:e526-33.
50. Chau K, et al. Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Pediatr* 2015;166:e1.
51. Savino F, et al. Preventive effects of oral probiotic on infantile colic: a prospective, randomised, blinded, controlled trial using *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *Benef Microbes* 2014:1-7.
52. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014;168:228-33.
53. Sung V, et al. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ* 2014;348:g2107.
54. Saavedra JM, et al. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr* 2004;79:261-7.
55. Talley NJ. Functional gastrointestinal disorders as a public health problem. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:121-9.
56. Romano C, Ferrau' V, Cavataio F, et al. *Lactobacillus reuteri* in children with functional abdominal pain (FAP). *J Paediatr Child Health* 2014;50(10):E68-71.
57. Francavilla R, Miniello V, Magistà AM, et al. A randomized controlled trial of *Lactobacillus GG* in children with functional abdominal pain. *Pediatrics.* 2010;126:e1445-52.
58. Jadresin O, Hojsak I, Misak Z, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in the treatment of functional abdominal pain in children: RCT study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:925-929.
59. Weizman Z, Abu-Abed J, Binsztok M. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of functional abdominal pain in childhood: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2016;174:160-164.e1.
60. Gawrońska A, Dziechciarz P, Horvath A, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:177-84.

61. Karantanos T, et al. Current insights in to the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Gut Pathog* 2010;2:3.
62. Bausserman M, Michail S. The use of Lactobacillus GG in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial. *J Pediatr* 2005;147:197-201.
63. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1302-10.
64. Gawronska A, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of Lactobacillus GG for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:177-84.
65. Guandalini S, Magazzu G, Chiaro A, et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo- controlled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:24-30.
66. Dimidi E, Christodoulides S, Scott SM, et al. Mechanisms of action of probiotics and the gastrointestinal microbiota on gut motility and constipation. *Adv Nutr* 2017;8:484-49453.
67. Barbara G, Stanghellini V, Brandi G, et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2560-8.
68. Banaszkiwicz A, Szajewska H. Ineffectiveness of Lactobacillus GG as an adjunct to lactulose for the treatment of constipation in children: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Pediatr* 2005;146:364-9.
69. Triantafyllou K, Chang C, Pimentel M. Methanogens, methane and gastrointestinal motility. *J Neurogastroenterol Motil* 2014;20:31-40.
70. Pimentel M, Lin HC, Enayati P, et al. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:G1089-95.
71. Zhu L, Liu W, Alkhoury R, et al. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients. *Physiol Genomics* 2014;46:679-86.
72. Kim SE, Choi SC, Park KS, et al. Constipation Research group of Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Change of fecal flora and effectiveness of the short-term VSL#3 probiotic treatment in patients with functional constipation. *J Neurogastroenterol Motil* 2015;21:111-20.
73. Parthasarathy G, Chen J, Chen X, et al. Relationship between microbiota of the colonic mucosa vs feces and symptoms, colonic transit, and methane production in female patients with chronic constipation. *Gastroenterology* 2016;150:367-79.
74. Bekkali NL, Bongers ME, Van den Berg MM, et al. The role of a probiotics mixture in the treatment of childhood constipation: a pilot study. *Nutr J* 2007;6:17.
75. Khodadad A, Sabbaghian M. Role of synbiotics in the treatment of childhood constipation: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Iran J Pediatr* 2010;20:387-92.
76. Guerra PV, Lima LN, Souza TC, et al. Pediatric functional constipation treatment with Bifidobacterium containing yogurt: a crossover, double-blind, controlled trial. *World J Gastroenterol* 2011;17:3916-21.
77. Tabbers MM, Boluyt N, Berger MY, et al. Nonpharmacologic treatments for childhood constipation: systematic review. *Pediatrics* 2011;128:753-61.



78. Saneian H, Tavakkol K, Adhamian P, et al. Comparison of Lactobacillus sporogenes plus mineral oil and mineral oil alone in the treatment of childhood functional constipation. *J Res Med Sci* 2013;18:85-8.
79. Sadeghzadeh M, Rabieefar A, Khoshnevisasl P, et al. The effect of probiotics on childhood constipation: a randomized controlled double blind clinical trial. *Int J Pediatr* 2014; 2014:937212.
80. Hunt R, Armstrong D, Katelaris PH, et al. Global perspective on gastroesophageal reflux disease. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*, 2015:1-37.
81. Schmulson MJ, Drossman DA. What is new in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil* 2017;23:151-63.
82. Zeevenhooven J, Koppen IJ, Benninga MA. The new Rome IV criteria for functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2017;20:1-13.
83. Cheng J, Ouwehand AC. Gastroesophageal reflux disease and probiotics: a systematic review. *Nutrients* 2020;12:132.
84. Igarashi M, Nagano J, Tsuda A, et al. Correlation between the serum pepsinogen I level and the symptom degree in proton pump inhibitor-users administered with a probiotic. *Pharmaceuticals* 2014;7:754-64.
85. Ohtsu T, Takagi A, Uemura N, et al. The ameliorating effect of lactobacillus gasseri OLL2716 on functional dyspepsia in Helicobacter pylori-uninfected individuals: a randomized controlled study. *Digestion* 2017;96:92-102.
86. Zhang J, Wu HM, Wang X, et al. Efficacy of prebiotics and probiotics for functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e19107.
87. Tosun MS. Laktoz intoleransında beslenme. Selimoğlu MA (editör). *Sağlıkta ve Hastalıkta Çocuk Beslenmesi*. 2. Baskı, Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri, 2018:287-97.
88. Mađdry E, Fidler E, Walkowiak J. Lactose intolerance-current state of knowledge. *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria* 2010;9:343-50.
89. He T, Priebe MG, Zhong Y, et al. Effects of yoğurt and bifidobacteria supplementation on the colonic microbiota in lactose-intolerant subjects. *J App Microbiol* 2008; 104: 595-604.
90. Szilagyi A, Ishayek N. Lactose intolerance, dairy avoidance, and treatment options. *Nutrients* 2018;10:1994.
91. Türkiye’de Sağlığa Bakış Kitabı 2007 <http://www.hm.saglik.gov.tr/pdf/kitaplar/200708281545440>
92. Gülen A, Hacımustafaoğlu M. Çocuklarda akut infeksiyöz gastroenteritlere genel yaklaşım. *Ankem Dergisi* 2013;27:147-57.
93. Chouraqui JP, Michard-Lenoir AP. Alimentation au cours des diarrhées aiguës du nourrisson et du jeune enfant [Feeding infants and young children with acute diarrhea]. *Arch Pediatr* 2007;14:S176-80. French.
94. Isolauri E, Juntunen M, Wiren S, et al. Intestinal permeability changes in acute gastroenteritis: effects of clinical factors and nutritional management. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8:466-73.
95. Selimoğlu MA, Yağcı RV. Akut ishalde beslenme. Selimoğlu MA. *Sağlıkta ve Hastalıkta Çocuk Beslenmesi*. 2. Baskı, Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri, 2018:261-7.
96. Patro-Gořağb B, Shamir R, Szajewska H. Yogurt for treating acute gastroenteritis in children: systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2015;34:818-24.

97. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Use of probiotics in children with acute diarrhea. *Paediatr Drugs* 2005;7:111-22.
98. Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, et al. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002;47:2625-34.
99. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2010:CD003048.
100. Sniffen JC, McFarland LV, Evans CT, et al. Choosing an appropriate probiotic product for your patient: an evidence-based practical guide. *PLoS One* 2018;13:e0209205.
101. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for Pediatric Infectious Diseases. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:132-52.
102. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, et al; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:531-9. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62:188.
103. Patro-Gołęb B, Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for treating acute gastroenteritis in children. An update. *Nutrients* 2019;14:11.
104. Narayan SS, Jalgaonkar S, Shahani S, et al. Probiotics: current trends in the treatment of diarrhoea. *Hong Kong Med J* 2010;16:213-8.
105. Allocati N, Masulli M, Alexeyev MF, et al. *Escherichia coli* in Europe: an overview. *Int J Environ Res Public Health* 2013;10:6235-54.
106. Harris JB, LaRocque RC, Qadri F, et al. Cholera. *Lancet* 2012 30;379:2466-76.
107. Ricotta EE, Palmer A, Wymore K, et al. Epidemiology and antimicrobial resistance of international travel-associated *Campylobacter* infections in the United States, 2005-2011. *Am J Public Health* 2014;104:e108-14.
108. Çakmur H. Çocuklukta enfeksiyöz diyare ve dehidratasyon. *Kafkas J Med Sci* 2013;3:96-102.
109. Koletzko S, Osterrieder S. Acute infectious diarrhea in children. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:539-47.
110. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, et al. *Lactobacillus GG* administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:54-60.
111. Utemuradova GE. Etiology of acute enteric infection in children with arid zone and effect of probiotics. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2009;3:98-100.
112. Chen CC, Kong MS, Lai MW, et al. Probiotics have clinical, microbiologic, and immunologic efficacy in acute infectious diarrhea. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:135-8.
113. McFarland LV. Probiotics and diarrhea. *Ann Nutr Metab* 2010;57:10-1
114. Soysal A, Kuzdan C. Parazite bağlı ishallerde probiyotik kullanımı. Özen M (editör). *Sağlıklı Kalmak İçin Probiyotikler Probiyotikler Anlatılmayan Tarihçe*. 2. Baskı, Nobel Kitabevleri, 2015:135-45

115. Vivancos V, González-Alvarez I, Bermejo M, et al. Giardiasis: characteristics, pathogenesis and new insights about treatment. *Curr Top Med Chem* 2018;18:1287-303.
116. McGlade TR, Robertson ID, Elliot AD, et al. Gastrointestinal parasites of domestic cats in Perth, Western Australia. *Vet Parasitol* 2003;117:251-62.
117. Kantor M, Abrantes A, Estevez A, et al. Entamoeba Histolytica: updates in clinical manifestation, pathogenesis, and vaccine development. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018:4601420.
118. Dinleyici EC, Eren M, Yargic ZA, et al. 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.
119. Alak JI, Wolf BW, Mdurvwa EG, et al. Supplementation with Lactobacillus reuteri or L. acidophilus reduced intestinal shedding of cryptosporidium parvum oocysts in immunodeficient C57BL/6 mice. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 1999;45:855-63.
120. Pickerd N, Tuthill D. Resolution of cryptosporidiosis with probiotic treatment. *Postgrad Med J* 2004;80:112-3.
121. Keten D. Şenol E. Seyahat ile ilişkili ishallerde probiyotikler. Kara A. Coşkun T (editörler). Teoriden Kliniğe Prebiyotikler Probiyotikler. 1. Baskı, Akademi Yayınevi, 2014:151-60.
122. Hoge CW, Shlim DR, Echeverria P, et al. Epidemiology of diarrhea among expatriate residents living in a highly endemic environment. *JAMA* 1996 21;275:533-8.
123. Stauffer WM, Konop RJ, Kamat D. Traveling with infants and young children. Part III: travelers' diarrhea. *J Travel Med* 2002;9:141-50.
124. Taylor DN, Bourgeois AL, Ericsson CD, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of rifaximin compared with placebo and with ciprofloxacin in the treatment of travelers' diarrhea. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74:1060-6.
125. McFarland LV, Goh S. Are probiotics and prebiotics effective in the prevention of travellers' diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2019;27:11-9.
126. Oksanen PJ, Salminen S, Saxelin M, et al. Prevention of travellers' diarrhoea by Lactobacillus GG. *Ann Med* 1990;22:53-6.
127. Wiström J, Norrby SR, Myhre EB, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:43-50.
128. Surawicz CM, Elmer GW, Speelman P, et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea by Saccharomyces boulardii: a prospective study. *Gastroenterology* 1989;96:981-8.
129. Ruszczyński M, Radzikowski A, Szajewska H. Clinical trial: effectiveness of Lactobacillus rhamnosus (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:154-61.
130. Gutiérrez-Gimeno MV, Martín-Moreno JM, Díez-Domingo J, et al. Nosocomial rotavirus gastroenteritis in Spain: a multicenter prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:23-7.
131. Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:S12-21.
132. Szajewska H, Wanke M, Patro B. Meta-analysis: the effects of Lactobacillus rhamnosus GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. *Aliment*

Pharmacol Ther 2011;34:1079-87.

133. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, et al. Feeding of Bifidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. Lancet 1994;344:1046-9.

134. Wanke M, Szajewska H. Lack of an effect of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in preventing nosocomial diarrhea in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Pediatr 2012;161:40-3.e1.

135. Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H. Acquisition of Helicobacter pylori infection in early childhood: independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings. Am J Gastroenterol 2009;104:182-9.

136. Lionetti E, Indrio F, Pavone L, et al. Role of probiotics in pediatric patients with Helicobacter pylori infection: a comprehensive review of the literature. Helicobacter 2010;15:79-87.

137. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/ Florence Consensus Report. Gut 2017;66:6-30.

138. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of Saccharomyces boulardii supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during treatment. Aliment Pharmacol Ther 2010;32:1069-79.

139. Oliva-Hemker M, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel disease: the importance of the pediatric perspective. Inflamm Bowel Dis 2002;8:112-28.

140. Levine A, Koletzko S, Turner D, et al; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58:795-806.

141. Sandhu BK, Fell JM, Beattie RM, et al. IBD Working Group of the British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in children in the United Kingdom. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;50:S1-13.

142. Turner D. Severe acute ulcerative colitis: the pediatric perspective. Dig Dis 2009;27:322-6.

143. Hamer HM, Jonkers D, Venema K, et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. Aliment Pharmacol Ther 2008;15;27:104-19.

144. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, et al. Saccharomyces boulardii in maintenance treatment of Crohn's disease. Dig Dis Sci 2000;45:1462-4.

145. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2017;46:389-400.

146. Ng SC, Hart AL, Kamm MA, et al. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. Inflamm Bowel Dis 2009;15:300-10.

147. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. Gut 2004;53:1617-23.

148. Rahimi R, Nikfar S, Rahimi F, et al. A meta-analysis on the efficacy of probiotics for maintenance of remission and prevention of clinical and endoscopic relapse in Crohn's disease. Dig Dis Sci 2008;53:2524-31.

149. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. Gut 2004;53:108-14.

150. Pardi DS, D'Haens G, Shen B, et al. Clinical guidelines for the management of pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1424-31.
151. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2017;36:321-347. Erratum in: *Clin Nutr* 2019;38(3):1486. Erratum in: *Clin Nutr* 2019;38(3):1485.
152. Campion D, Giovo I, Ponzo P, et al. Dietary approach and gut microbiota modulation for chronic hepatic encephalopathy in cirrhosis. *World J Hepatol.* 2019;11(6):489-512.
153. Butterworth RF. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs* 2019; 79:17-21
154. Bajaj JS. The role of microbiota in hepatic encephalopathy. *Gut Microbes* 2014;5:397-403
155. Crispe IN. The liver as a lymphoid organ. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 147-163
156. Rai R, Saraswat VA, Dhiman RK. Gut microbiota: its role in hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5: S29-S36
157. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: a central neuroinflammatory disorder? *Hepatology* 2011; 53:1372-1376
158. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol* 2014; 60: 940-947
159. Wang HB, Wang PY, Wang X, et al. Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein Claudin-1 transcription. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 3126-3135
160. Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunology* 2016; 5: e73
161. Zhang Z, Zhai H, Geng J, et al. Large-scale survey of gut microbiota associated with MHE Via 16S rRNA-based pyrosequencing. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1601-1611
162. Ahluwalia V, Betrapally NS, Hylemon PB, et al. Impaired Gut-Liver-Brain Axis in Patients with Cirrhosis. *Sci Rep* 2016; 6: 26800
163. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60:715-735
164. Bothe MK, Maathuis AJH, Bellmann S, et al. Dose-Dependent Prebiotic Effect of Lactulose in a Computer-Controlled In Vitro Model of the Human Large Intestine. *Nutrients.* 2017 18;9(7):767
165. van Leeuwen PA, van Berlo CL, Soeters PB. New mode of action for lactulose. *Lancet* 1988; 1: 55-56
166. Viramontes Hörner D, Avery A, Stow R. The Effects of Probiotics and Symbiotics on Risk Factors for Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 312-323
167. Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, et al. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1003-8.e1
168. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in Campion D et al. Dietary modulation for chronic hepatic encephalopathy cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1043-1050



169. Dhiman RK, Rana B, Agrawal S, et al. Probiotic VSL#3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 2014; 147: 1327-37.e3
170. McGee RG, Bakens A, Wiley K, et al. Probiotics for patients with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD008716
171. Kornerup LS, Gluud LL, Vilstrup H, et al. Update on the Therapeutic Management of Hepatic Encephalopathy. *Curr Gastroenterol Rep* 2018; 20: 21.
172. Safari Z, Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(8):1541-1558.
173. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(2):251-265.
174. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980e2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384:766e81.
175. Yang YJ, Ni YH. Gut microbiota and pediatric obesity/non-alcoholic fatty liver disease. *J Formos Med Assoc.* 2019;118 Suppl 1:S55-S61.
176. Turta O, Rautava S. Antibiotics, obesity and the link to microbes what are we doing to our children? *BMC Med* 2016;14:57.
177. Trandafir LM, Temneanu OR. Pre and post-natal risk and determination of factors for child obesity. *J Med Life* 2016;9:386e91.
178. Chen G, Chiang WL, Shu BC, et al. Associations of caesarean delivery and the occurrence of neurodevelopmental disorders, asthma or obesity in childhood based on Taiwan birth cohort study. *BMJ Open* 2017;7:e017086.
179. Lavin T, Preen DB. Investigating caesarean section birth as a risk factor for childhood overweight. *Child Obes* 2018;14: 131e8.
180. Tun HM, Bridgman SL, Chari R, et al. Roles of birth mode and infant gut microbiota in intergenerational transmission of overweight and obesity from mother to offspring. *JAMA Pediatr* 2018;172:368e77.
181. Kozyrskyj AL, Kalu R, Koleva PT, et al. Fetal programming of overweight through the microbiome: boys are disproportionately affected. *J Dev Orig Health Dis* 2016;7:25e34.
182. Ignacio A, Fernandes MR, Rodrigues VA, et al. Correlation between body mass index and faecal microbiota from children. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:258. e1e8.
183. Hu HJ, Park SG, Jang HB, et al. Obesity alters the microbial community profile in Korean adolescents. *PLoS One* 2015;10. e0134333.
184. Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S, et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008;87:534e8.
185. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, et al. Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2010;92: 1023e30.
186. Bailey LC, Forrest CB, Zhang P, et al. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatr* 2014;168:1063e9.
187. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, et al. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration

of antibiotics. *Int J Obes* 2011;35:522e9.

188. Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, et al. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics* 2015;135:617e26.

189. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, et al. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes* 2011;35:522e9.

190. Azad MB, Bridgman SL, Becker AB, et al. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int J Obes* 2014;38:1290e8.

191. Mueller NT, Whyatt R, Hoepner L, et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes* 2015; 39:665e70.

192. Turta O, Rautava S. Antibiotics, obesity and the link to microbes: what are we doing to our children? *BMC Med* 2016;14:57.

193. Rasmussen SH, Shrestha S, Bjerregaard LG, et al. Antibiotic exposure in early life and childhood overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1508e14.

194. Korpela K, Salonen A, Virta LJ, Kekkonen RA, de Vos WM. Association of early-life antibiotic use and protective effects of breastfeeding: role of the intestinal microbiota. *JAMA Pediatr* 2016;170:750e7.

195. Luoto R, Kalliomäki M, Laitinen K, Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *Int J Obes* 2010;34:1531e7.

196. Luoto R, Laitinen K, Nermes M, Isolauri E. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr* 2010;103:1792e9.

197. Nicolucci AC, Hume MP, Martínez I, et al. Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are overweight or with obesity. *Gastroenterology* 2017;153:711e22.

198. Larsen N, Vogensen FK, Gøbel RJ, et al. Effect of *Lactobacillus salivarius* Ls-33 on fecal microbiota in obese adolescents. *Clin Nutr* 2013;32:935e40.

199. Safavi M, Farajian S, Kelishadi R, et al. The effects of synbiotic supplementation on some cardiometabolic risk factors in overweight and obese children: a randomized triple-masked controlled trial. *Int J Food Sci Nutr* 2013;64:687e93.

200. Ipar N, Aydogdu SD, Yildirim GK, et al. Effects of synbiotic on anthropometry, lipid profile and oxidative stress in obese children. *Benef Microbes* 2015;6: 775e82.

201. Karlsson Videhult F, Öhlund I, Stenlund H, et al. Probiotics during weaning: a follow-up study on effects on body composition and metabolic markers at school age. *Eur J Nutr* 2015;54:355e63.

202. Karlsson Videhult F, Andersson Y, Öhlund I, et al. Impact of probiotics during weaning on the metabolic and inflammatory profile: follow-up at school age. *Int J Food Sci Nutr* 2015;66:686e91.

204. Famouri F, Shariat Z, Hashemipour M, Keikha M, Kelishadi R. Effects of Probiotics on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(3):413-417.

205. Alisi A, Bedogni G, Baviera G, et al. Randomised clinical trial: The beneficial effects

- of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(11):1276-85.
206. Kelishadi R, Farajian S, Safavi M, et al. A randomized triple-masked controlled trial on the effects of synbiotics on inflammation markers in overweight children. *J Pediatr* 2014;90:161e8.
207. Nicolucci AC, Hume MP, Martínez I, et al. Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are overweight or with obesity. *Gastroenterology* 2017;153:711e22.
208. Suzuki M, Sai JK, Shimizu T. Acute pancreatitis in children and adolescents. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5(4):416-26.
209. Signoretti M, Roggiolani R, Stornello C, et al. Gut microbiota and pancreatic diseases. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2017;63(4):399-410.
210. Abu-El-Hajja M, Kumar S, Quiros JA, et al. Management of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: A Clinical Report From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Pancreas Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(1):159-176.
211. Nydegger A, Heine RG, Ranuh R, et al. Changing incidence of acute pancreatitis: 10-year experience at the Royal Children's Hospital, Melbourne. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22(8): 1313-16.
212. Morinville VD, Husain SZ, Bai H, et al. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55(3):261-5.
213. Morinville VD, Lowe ME, Ahuja M, et al. Design and Implementation of Inspire (International Study Group of Pediatric Pancreatitis: in Search for a Cure). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014
214. Kandula L, Lowe ME. Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers. *J Pediatr.* 2008; 152(1):106-10.
215. Park AJ, Latif SU, Ahmad MU, et al. A comparison of presentation and management trends in acute pancreatitis between infants/toddlers and older children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 51(2):167-70.
216. Wu, LM, Sankaran, SJ, Plank, LD, et al. Meta-analysis of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2014; 101: 1644-1656.
217. Zhu, Y, He, C, Li, X, et al. Gut microbiota dysbiosis worsens the severity of acute pancreatitis in patients and mice. *J Gastroenterol* 2019; 54: 347-358.
218. Fritz S, Hackert T, Hartwig W, et al. Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon. *Am J Surg* 2010; 200: 111-117.
219. Ammer-Herrmenau C, Pfisterer N, Weingarten MF, Neesse A. The microbiome in pancreatic diseases: Recent advances and future perspectives. *United European Gastroenterol J.* 2020 Oct;8(8):878-885.
220. Lerch MM, Gorelick FS. Models of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2013;144(6): 1180-93.
221. Andersson R, Wang XD. Gut barrier dysfunction in experimental acute pancreatitis. *Ann Acad Med Singapore.* 1999;28(1):141-6.
222. Li Q, Wang C, Tang C, et al. Bacteremia in patients with acute pancreatitis as revealed by 16S ribosomal RNA gene-based techniques. *Crit Care Med.* 2013;41(8):1938-50.
223. Muftuoglu MA, Isikgor S, Tosun S, Saglam A. Effects of probiotics on the severity of



experimental acute pancreatitis. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(4):464-8.

224. Oláh, A, Belágyi, T. Issekutz, A. et al. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2002, 89, 1103-1107.

225. Besselink, M.G., Timmerman, H.M., Buskens, E. et al. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis (PROPATRIA): Design and rationale of a double-blind, placebo-controlled randomized multicenter trial. *BMC Surg.* 2004, 4, 12.

226. Besselink, M.G.; van Santvoort, H.C.; Buskens, E.; et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008, 371, 651–659.

227. Bongaerts, G.P.; Severijnen, R.S. A reassessment of the PROPATRIA study and its implication for probiotic therapy. *Nat. Biotechnol.* 2016, 34, 55–63.

228. Gesualdo M, Rizzi F, Bonetto S, et al. Pancreatic Diseases and Microbiota: A Literature Review and Future Perspectives. *J Clin Med.* 2020;9(11):3535.

229. Wang W, Xiao Y, Wang X, et al. Disordered Gut Microbiota in Children Who Have Chronic Pancreatitis and Different Functional Gene Mutations. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(3):e00150.

230. Frost F, Kacprowski T, Rühlmann M, et al. Impaired exocrine pancreatic function associates with changes in intestinal microbiota composition and diversity. *Gastroenterol* 2019;156:1010-1015.

231. Frost F, Weiss FU, Sandler M, et al. The Gut Microbiome in Patients With Chronic Pancreatitis Is Characterized by Significant Dysbiosis and Overgrowth by Opportunistic Pathogens. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(9):e00232.

232. Levy P, Dom, Iniguez-Muñoz E, Imrie C, et al. Epidemiology of chronic pancreatitis: Burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J* 2014;2(5):345–54.

233. Whitcomb DC, Frulloni L, Garg PK, et al. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatol* 2016;16(2):218–24.

234. Wang W, Sun XT, Weng XL, et al. Comprehensive screening for PRSS1, SPINK1, CFTR, CTSC and CLDN2 gene mutations in Chinese paediatric patients with idiopathic chronic pancreatitis: A cohort study. *BMJ Open* 2013;3(9):e003150.

235. Xiao Y, Yuan W, Yu B, et al. Targeted gene next-generation sequencing in Chinese children with chronic pancreatitis and acute recurrent pancreatitis. *J Pediatr* 2017;191:158–63.e3.

236. Jandhyala SM, Madhulika A, Deepika G, et al. Altered intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis: Implications in diabetes and metabolic abnormalities. *Sci Rep* 2017;7:43640.

237. Zhou CH, Meng YT, Xu JJ, et al. Altered diversity and composition of gut microbiota in Chinese patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2020;20(1):16-24.

238. dos Santos, P.Q., Guedes, J.C., de Jesus, R.P., et al. Effects of using synbiotics in the clinical nutritional evolution of patients with chronic pancreatitis: Study prospective, randomized, controlled, double blind. *Clin. Nutr. ESPEN* 2017, 18, 9-15.

239. Dylag, K., Hubalewska-Mazgaj, M., Surmiak, M. et al. Probiotics in the mechanism of protection against gut inflammation and therapy of gastrointestinal disorders. *Curr. Pharm. Des.* 2014, 20, 1149-1155.





