

İrritabl Bağırsak Sendromunun Tedavisinde Prebiyotik ve Probiyotik Kullanımı

Esen SEZER, Mendane SAKA

Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

İrritabl bağırsak sendromu (İBS) karın ağrısı, şişliği ve bağırsak düzeninde değişikliklerle karakterize kronik gastrointestinal bir bozukluktur. Birinci ve ikinci basamak tedavide karşılaşılan en yaygın gastrointestinal şikayettir. İBS, Rome Foundation tarafından sınıflanıp işlevsel bağırsak bozuklukları olarak adlandırılan bir kronik gastrointestinal hastalıklar grubuna dahildir (1).

Gastrointestinal sistemin (GİS) en yaygın hastalıklarından olan İBS kadınlarda erkelere göre sık görülmektedir. Prevalansı Batı ülkelerinde %5-20 iken Doğu ülkelerinde %2-16 arasındadır (2,3).

Özden ve arkadaşlarının (4) 2006 yılında yayımlanan çalışması geniş kapsamlı ve Türkiye'deki farklı bölgeleri içine alan bir çalışma olması açısından önemlidir. Bu araştırmaya göre GİS semptomları ile başvuran hastaların %41'inde, GİS dışı semptomlar ile başvuran hastaların %19'unda İBS tanısı konulmuştur.

Hastalığa yüksek oranda rastlanması tanı, tedavi ve işe devamsızlık sonucu önemli miktarda ekonomik harcamalara neden olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde İBS nedeniyle yılda 2,4 ile 3,5 milyon arasında doktor ziyareti yapıldığı 2 milyondan fazla reçete yazıldığı bildirilmiştir (5).

İBS'NİN KLİNİK ALT TIPLERİ

İrritabl bağırsak sendromu, dışkılama değişiklikleri esas alınarak, diyare predominant (İBS-D), konstipasyon predominant (İBS-C) ve karışık tip (İBS-M) olarak sınıflanmaktadır (6).

Tablo 1, baskın olan semptomların kombinasyonlarına göre alt tiplerin tanımlarını göstermektedir. Hastalar tarafından dışkı görünümünün belirtilmesi, kolon transit zamanının yaklaşık bir tahminine izin vermektedir. Bununla beraber, hastalığın klinik alt tiplerine ayırımının patofizyolojisinin anlaşılmasına katkısı sınırlıdır ve hastaların uzun süre takibinde, çoğunun değişken tipe dönüşeceği tahmin edilmektedir (5).

İBS TANISI

Toplumdaki yüksek prevalansı, tanı ve tedavi maliyetinin yüksek oluşu, hayat kalitesini olumsuz yönde etkilemesi ve ciddi iş gücü kayıplarına yol açması nedeniyle İBS tanısının kesinleştirilmesi büyük öneme sahiptir. Ancak İBS tanısını doğrulayacak hiçbir diagnostik belirteç bulunmamaktadır. Bu nedenle karışabilen diğer hastalıklar ekarte edildikten sonra, tanı; semptomlara dayanılarak konulmaktadır. Fakat semptomlar da yeteri kadar spesifik değildir (7). Hasta popülasyonundaki homojenliği sağlamak için ROME I, II veya

Tablo 1. İrritabl bağırsak sendromlu hastalarda görülen alt tiplerin belirlenmesi

Semptom
1. Haftada üçten az defekasyon
2. Günde üçten daha sık defekasyon
3. Sert veya yumru şeklinde dışkı
4. Gevşek veya sulu dışkı
5. Defekasyon sırasında zorlanma
6. Acil defekasyon hissi
7. Tam boşalmama hissi
8. Dışkıda mukus
9. Abdominal dolgunluk, distansiyon

Diyare predominant İBS: (2), (4) veya (6)'dan 1 veya fazlası ve (1), (3) veya (5)'ten hiçbirinin olmaması; veya (2), (4) veya (6)'dan 2 veya daha fazlası ve (1) veya (5)'ten biri.

Konstipasyon predominant İBS: (1), (3) veya (5)'den 1 veya daha fazlası ve (2), (4) veya (6)'dan hiçbirinin olmaması; veya (1), (3) veya (5)'den iki veya daha fazlası ve (2), (4) veya (6)'dan biri.

III kriterleri geliştirilmiştir (6). İBS'nin tanısı için genellikle uluslararası meslek kuruluşları tarafından belirlenmiş ROME III kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterlere göre;

Semptom başlangıcından en az altı ay geçmiş olmalıdır. Son üç ayda, ayda en az üç gün etkili olmak şartı ile tekrarlayan karın ağrısı veya karında rahatsızlık hissi bulunması ve aşağıdaki kriterlerden en az iki veya daha fazlasının bulunmasıdır.

- Dışkılama ile şikayette azalma olması
- Şikayet başlangıcı ile birlikte dışkılama sayısında değişme olması
- Şikayet başlangıcı ile birlikte feçesin yapısında değişiklik olması (8)

İBS hastalarının yaşam kaliteleri düşüktür ve yaşadıkları GİS semptomlar duygu durumlarını etkilemektedir (9). Hastalığa ilişkin semptom ve bulgular Tablo 2'de verilmiştir (10);

İBS PATOGENEZİ

İBS 1962 yılında yapılmış bir çalışma ile akut gastrointestinal enfeksiyonu takip eden bir durum olarak kabul edilmiştir (11). Ancak şu an irritable bağırsak sendromu patogenezi için kesin ve tek bir bilgi yoktur. Bu hastalık için risk faktörleri; psikolojik durum, travmatik olaylar, motilite, inflamasyon, kolonik flora, ince bağırsakta aşırı bakteri çoğalması, yaşam

tarzı farklılıkları, diyet, enfeksiyon, nöromusküler disfonksiyon ve genetik olarak belirlenmiştir (3).

İnce bağırsakta bakteriyel çoğalma İBS'nin olası nedenlerinden biridir. Yapılan bir çalışmada İBS'li bireylerin %78'inin nefes testinde bakteriyel çoğalma görülmüş ve antibiyotik tedavisi ile İBS semptomları azalmıştır (12).

İnce bağırsak ve kolondaki inflamasyon İBS'ye neden olmaktadır. İBS'de interlökin, histamin gibi inflamasyon markerlarının salınımı enterik sinirleri uyarabilir, bağırsak fonksiyonunu bozabilir ve duyuşsal algıyı değiştirebilir. İBS'deki ağrı visseral hipersensitivite ile ilişkilendirilmektedir. İBS'li bireyler rektal şişkinliği tolere edememektedirler. Ağrı algısı yaygın olmasına karşın hipersensitivite tüm vakalarda görülmemektedir. Hastaların %60'ında bağırsak şişkinliğine karşı hipersensitivite bulunmaktadır. Psikolojik faktörler İBS semptomlarını arttırmaktadır. Stres, depresyon ve anksiyetenin etkileri belirsizliğini koruyor olsa da bağırsaktaki salgıları, hareketleri ve hipersensitiviteyi düzenleyen serotonin ile ilgili kanıtlar bulunmaktadır (12).

Gastrointestinal sistemdeki motor bozukluklar İBS'de yaygındır. Motor anomaliler İBS nedeni olarak bilinmektedir. Gecikmiş gastrik boşalma, bağırsak motilitesinin artışı ve diyare gözlenmektedir. İmmun aktivitenin bu bozukluklara yol açtığı çalışmalarca desteklenmiştir. Sindirim, kolesistokin, duyuşsal stres ve şişkinliğe yanıt olarak kolondaki motilite artar. Duyuşsal stres ve şişkinliğe yanıt olarak motilite ve hipersensitiviteyi artmaktadır. Post enfeksiyon İBS akut gastroenteritin bir komplikasyonu olarak bilinmektedir. İBS'de görülme sıklığı %6-30 arasındadır. Patogenez tam olarak anlaşılmamıştır. Fakat altta yatan mekanizmanın inflamasyon olmasından

Tablo 2. İrritabl bağırsak sendromlu hastalığa ilişkin semptom ve bulgular

• Gece ağrıları
• Rektal kanama
• Elektrolit bozuklukları
• Kilo kaybı
• Anemi
• Sedimentasyon yüksekliği
• C- Reaktif Protein (CRP) yüksekliği
• Ailede kolon kanseri
• Ailede inflamatuvar bağırsak hastalığı

şüphelenilmektedir. Çünkü yapılan biyopsi sonuçlarına göre lenfosit sayıları artmış ve hiperplazi görülmüştür.

İBS'nin medikal tedavisinde antispazmodikler, laksatif, anti-diyare ilaçları, antidepresanlar, serotonin agonistleri/antagonistleri kullanılmakta veya hipnoterapi uygulanmaktadır. İBS tedavisinde diyet oldukça önemlidir. Son yıllarda İBS'li bireylerin diyetlerinde prebiyotik ve probiyotiklerin kullanımı gündeme gelmiştir (1).

PROBİYOTİKLER

Probiyotikler, konakçının bağırsak florasındaki dengeyi sağlayarak, konakçının sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır. Prebiyotikler ise, ince bağırsak enzimlerince parçalanamayan doğal karbonhidratlardır ve Laktobasillus, Bifidobakteri gibi belirli probiyotik bakterilerin çoğalmasını uyarırlar (13).

Bazı bakterilerin probiyotik olarak önemli rol oynadığının keşfi 20.yy'ın başlarında yapılmıştır. Canlı organizma olan probiyotikler konakçı için koruyucudur. Probiyotiğin etkinliği, probiyotiğin türü, hazırlama şekli, dozu ve uygulama yoluna bağlı olarak değişmektedir (14).

Probiyotikler, epiteller arası direnci ve mukus üretimini artırarak bağırsak epitelinin korunmasında rol oynamaktadır. Ayrıca antioksidan etki gösterir ve bağırsak mikroflorasının değişiminde doğrudan etkilidir. Probiyotikler patojenin bağırsak duvarına tutunması ile yarışır, bakteriyosin üretimini artırır, bağırsak lümeninin pH'sını organik asitlerin üretimi yolu ile azaltır. Probiyotikler bağışıklık sisteminde önemli rol alırlar. Lokal ve total IgA üretimini artırır, T hücreyi azaltır, fagositik etkinliği ve bağışıklık hücrelerinin apoptozunu artırır, sitokin profillerini değiştirirler. Ayrıca ağızdaki bağışıklığın etkisini de artırırlar (15).

Farklı probiyotik türlerinin İBS üzerindeki etkinliğini araştırmak için yapılan çalışmalarda *Lactobacillus (L.) plantarum* 299v'un İBS'deki abdominal ağrısı ve bağırsaklarda gaz birikimini azalttığı belirlenmiştir. *L. plantarum* MF 1298'in İBS tedavisi ve semptomları üzerine etkisini araştırmak amacı ile yapılan bir çalışmada *L. plantarum* MF 1298'in İBS'nin semptomları üzerine olumlu etkileri saptanamamıştır. Semptomların iyileşme süresi plasebo grubunda *L. plantarum* grubundan anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır (16).

Plasebo tedavilerinin İBS semptomları üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Açık etiketli plasebo ürün alan grup hiç tedavi almayan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Plasebo alan gruba verilen ürünün etkisiz olduğu bildirilmiştir. Yirmi bir günün sonunda tedavi almayan kontrol grubuna göre global iyileşme skoru daha yüksek (IBS-GIS 5.0 ± 1.5 vs. 3.9 ± 1.3 , $p = 0.002$), semptom şiddeti daha düşük (IBS-SSS, $p = 0.008$ and $p = 0.03$) çıkmıştır (17).

Yapılmış randomize, plasebo kontrollü çalışmalar Bifidobacterium'un İBS üzerinde olumlu etkilerini desteklemiştir. İBS'li 77 birey üzerinde yapılan bir çalışmada 8 hafta boyunca *Bifidobacterium infantis* 35624 alan hastalarda ağrı ve bağırsak hareketlerindeki zorluk azalmıştır (18).

Farklı bir çalışmada, *Bifidobacterium animalis* DM 173010 (fermente edilmiş süt içinde bulunmaktadır) yararlı etkileri saptanmıştır. 6 aylık süreçte yaşam kalitesinin arttığı, haftada 3'ten az dışkılama yapan bireylerde dışkılama sıklığının arttığı gösterilmiştir (19).

Hong ve arkadaşlarının (20) yaptıkları çift kör, randomize, plasebo kontrollü klinik bir çalışmada İBS tanısı almış bireylerle probiyotik veya plasebo verilmiştir. 70 İBS'li bireyden 36'sı probiyotikli ürün, 34'ü plasebo almıştır. Ürünler günde 2 kez 8 hafta boyunca tüketirilmişdir. 8 hafta sonunda abdominal ağrı açısından her iki grupta da azalma olmuştur. Probiyotik alan grupta ağrı skoru 31,9 puan azalırken, plasebo alan grupta 17,7 puan azalmıştır.

Probiyotikli ve probiyotiksiz süt ürünlerinin İBS semptomları üzerine etkilerini araştırmak amacı ile çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir başka araştırma planlanmıştır. Sadece İBS olan bireyler, konstipasyon veya İBS olan bireyler veya karışık profile sahip 76 birey çalışmaya alınmıştır. Aktif probiyotik içeren ve içermeyen yoğurt 4 hafta süresince kullanılmıştır. Bildirilen rahatlama açısından aktif ürün (%57) alanlar ile kontrol ürünü (%53) arasında fark bulunmamıştır (21).

Saccharomyces boulardii'nin İBS semptomları üzerine etkili olmadığı bazı çalışmalarda saptanmıştır. Choi ve arkadaşlarının (22) yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada diyare ağırlıklı veya karışık İBS'li bireylerde 4 hafta boyunca *Saccharomyces boulardii* etkileri araştırılmıştır. Tedavi sonrasında yaşam kalitesi artmış fakat İBS semptomları açısından 2 grup arasında fark görülmemiştir.

Enck ve arkadaşlarının (23) yaptığı plasebo, randomize ve çift kör çalışmada inaktif *Escherichia coli* ve *Enterococcus faecalis* karışımını alan grubun global semptom skorlarının (GSS) plasebo grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür.

Başka bir çift kör randomize çalışmada 148 kişi *Escherichia coli* içeren ürünü 8 hafta tüketmiş ve kontrol grubuna göre daha az İBS semptomu görülmüştür (24).

Bir probiyotik kombinasyonu olan LAB4'ün (*Lactobacillus acidophilus* CUL60, CUL21, *Bifidobacterium lactis* CUL34, *Bifidobacterium bifidum* CUL20) İBS üzerindeki etkinliğini araştırmak üzere yapılan çalışmaya 52 kişi katılmıştır. Çalışma çift kör, randomize ve plasebo kontrollü olarak planlanmıştır. Sekiz hafta sonunda probiyotik alan grupta yaşam kalite skoru, ağrı hissedilen gün sayısı ve bağırsak hareketlerinin iyileşmesi açısından önemli gelişmeler görülmüştür (25).

Kim ve arkadaşlarının (26) yaptığı çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada ise İBS tedavisinde VSL#3 (*Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. infantis*, and *B. breve*); *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii ssp. Bulgaricus*, and *L. plantarum*); *Streptococcus salivarius ssp. Thermophilus*) etkinliği araştırılmıştır. Diyare ağırlıklı İBS'de gastrointestinal transit süresi ve semptomlar incelenmiştir. VSL#3 gastrointestinal geçiş veya diğer bireysel semptomlara etki etmezken abdominal distansiyonu azaltmıştır.

Probiyotiklerin teorik olarak florayı düzenleyip gaz oluşumunu azaltıcı etkileri vardır. *L. plantarum* ile iritabl bağırsak sendromuna bağlı ağrı ve gaz oluşumu azalmıştır. Benzer şekilde VSL#3 probiyotik karışımı da semptomların kontrol altına alınmasında başarı sağlamıştır (27).

İBS'li 68 birey üzerinde yapılan plasebo kontrollü çalışmada SCM-III'ün (*L. acidophilus*, *Lactobacillus helveticus*, ve *Bifidobacterium sp.*) etkileri araştırılmıştır. 12 haftalık tedavi süresince katılımcıların %80'inde distansiyon, abdominal ağrı azalmış, bağırsak alışkanlıkları düzelmiştir (28).

Bütün bu sonuçlar iritabl bağırsak sendromu tedavisinde probiyotiklerin yeri olabileceğine işaret etmekle birlikte daha geniş çaplı araştırmaların sonuçları beklenmelidir (27).

PREBİYOTİKLER

Probiyotik özellik taşıyan bileşikler arasında: inülin, laktuloz, frukto-oligosakkaritler, galakto-oligosakkaritler, soya

oligosakkaritleri, laktosukroz, izomalto-oligosakkaritler, gluko-oligosakkaritler, ksilo-oligosakkaritler, platinoz, gentio-oligosakkaritler bulunmaktadır. Prebiyotiklerin kolon mikroflorası, immün fonksiyonlar, mineral biyoyararlanımı, lipit metabolizması üzerinde yararlı ve kolon karsinogenezini önleyici etkileri vardır. Oligosakkaritler, hücre yüzey reseptör analogu gibi hareket eder ve patojen mikroorganizmaları kendisine bağlayıp dışkı ile atılmasını sağlar (27).

Prebiyotiklerin en önemli özellikleri sindirime dirençli olmaları, fermente edilebilir olmaları ve yararlı bakterilerin büyümesini veya aktivitesini uyarımlarıdır. Prebiyotiklerin ince bağırsakta sindirime dirençli olmasının nedeni hidroliz enzimlerinin yetersiz olmasıdır. Bu durum prebiyotiklerin kolona geçmesini sağlar ve burada fermentasyona başlarlar. Fakat bu durum bazı prebiyotikler için geçerlidir. Normal bir diyetin içerisinde birçok prebiyotik bulunmaktadır. Hindiba kökü, yer elması, sarımsak ve kurubaklagillerde prebiyotik bulunmaktadır. Kurubaklagillerde staçyoz (nişasta şekeri) ve rafinoz gibi galakto-oligosakkaritler vardır (29).

İBS semptomları üzerine prebiyotiklerin etkisini araştıran çalışmalar probiyotiklere göre daha azdır. Çiftkör, randomize, plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada, sinbiyotik bir karışımın kolonik transit süresi ve yaşam kalitesi üzerine etkileri araştırılmıştır. Prebiyotik ve probiyotik kombinasyonu olan Probinul (*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei subsp. Rhamnosus*, *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus sporogenes*, *Streptococcus thermophilus*, prebiyotik inülin, dirençli nişasta) adlı ürün 4 hafta boyunca kullanılmıştır. Sinbiyotik alan grupta daha iyi yaşam kalitesi (SF-36) skoru, daha uzun rektosigmoid geçiş zamanı görülmüş, distansiyon ve gaz azalmıştır (30).

Yapılan bir çalışmada fonksiyonel kabızlığı olan çocuklarda *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) ve laktuloz tedavilerinin etkinliklerinin karşılaştırılması ve tedavi sonrası yaşam kalitelerinde oluşan değişimlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya katılan 103 çocuğun 53'ü tedavi, 50'si kontrol grubunu oluşturmuştur. Tüm çocuklara ve ailelerine jenerik yaşam kalitesi anketi uygulanmıştır. Fonksiyonel kabızlığı olan çocuklara dört hafta süreyle probiyotik (n=25) veya laktuloz (n=28) tedavileri verilmiştir. Tedavi süresince hastaların dışkılama alışkanlıkları günlük olarak kaydedilmiştir. Prebiyotik

ve laktuloz gruplarında haftalık dışkılama sayısı, dışkı kıvamı, karın ağrısı, ağrılı dışkılama ve dışkı tutma davranışlarında belirgin düzelme saptanmıştır. Probiyotik tedavisi ile karın ağrısı ve gaz yakınmalarında laktuloza göre anlamlı düzelme görülmüştür. Fonksiyonel kabızlığı olan çocukların yaşam kaliteleri sağlıklı çocuklara göre düşük bulunmuştur. Her iki tedavi arasında yaşam kalitesini artırmak bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (31).

Yapılan bir başka çalışmada trans-galaktooligosakkaritin 4 haftalık tedavi süresindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışma tek kör, randomize, plasebo kontrollü olarak planlanmıştır. Çalışmanın sonucuna göre prebiyotikler fekal florayı değiştirmiş ve bifidobakter sayısını arttırmıştır. Bu çalışma, prebiyotiklerin probiyotiklerle kombinasyonunun olumlu etkiler oluşturduğunu göstermiştir (32).

Prebiyotik ve probiyotik bileşenler içeren bir ürününün İBS üzerine etkinliğini değerlendirmek amacı ile çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma planlanmıştır. 500 mg'lık ürün 1 adet plasebo kapsül 2 hafta süresince uygulanmıştır. On üç İBS semptomu belirlenerek 0-5 arası puanlandırılmış tedavi öncesi ve sonrasında semptom değerlendirme yapılmıştır. 25 İBS'li birey çalışmaya katılmış 3 alt sendromal faktör belirlenmiştir (Faktör 1: genel hastalık hissi/bulantı, Faktör 2: hazımsızlık/distansiyon, Faktör 3: kolit). Bu ürünün kullanımı alt sendromal faktörlerin azalması ile ilişkili bulunmuştur (33).

Çalışmalar, frukto-oligosakkarit ve galakto-oligosakkaritlerin kolonik bifidobakteriyi uyardığını belirtmektedir. Yapılan randomize kontrollü bir başka çalışmada İBS'li bireyler 4 hafta

boyunca normal veya müdahale diyeti tüketmişlerdir. Müdahale diyeti fruktandan, galakto-oligosakkaritlerden ve fruktozdan yüksek yiyeceklerden oluşmuştur. Müdahale grubunda luminal bağırsak florası etkilenmiş, kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) ve GİS semptomlar artmıştır. Karbonhidrat fermentasyonu KZYA üretimine neden olur ve bunlar kolonositler için primer metabolittir. Fermente edilebilen karbonhidratların kısıtlanması total bağırsak florasını azaltırken KZYA üretimini de düşürmektedir. Bu durum ise İBS tedavisinde distansiyonun azaltılması ile ilişkilidir (34).

Kanauchi ve arkadaşlarının (35) yaptıkları bir çalışmada İBS'li hastalarda işlem görmüş pirinç lifinin etkinliği araştırılmıştır. Pirinçten çözünür posayı çıkarıp %70 hemiselüloz içeren bir ürün *Laktobacilli* tarafından kullanılabilir. Bu ürünün tüketildiği grupta kontrol grubuna göre sık dışkılama engellenmiş ve visseral hipersensitivite azalmıştır.

Son yıllarda İBS tedavisinde probiyotik ve prebiyotiklerin kullanımı gündeme gelmiştir. Birçok klinik çalışmadan alınan sonuçlar değişken olmakla birlikte, prebiyotik ve probiyotik kullanımının, immün düzenleyici, antiinflamatuvar etkileri yoluyla teorik olarak İBS'ye faydalı olabileceğini desteklemektedir. Ancak probiyotik ve prebiyotiklerin hastalık bulguları üzerindeki etkileri orta derecede olup, kullanılan ürünün türüne göre değişmektedir. İBS tedavisinde probiyotik ve prebiyotiklerin tedavideki yeri için güncel kanıt düzeyi, genel bir kullanım önerisi yapacak kadar güçlü değildir. İBS'nin olumsuz etkilerini hafifletmek için prebiyotik, probiyotik veya bunların kombinasyonu olan ürünlerin kullanımına ilişkin bilimsel kanıtlar arttırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Thoua NM, Murray CD. Irritable bowel syndrome. Motility and functional bowel disease. *Medicine* 2011; 39:214-7.
2. Guyonnet D1, Chassany O, Ducrotte, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:475-86.
3. Koloski NA, Talley NJ: Women and Health. *Irritable Bowel Syndrome* 2nd. Ed. 2013; 92: 1354-64.
4. Özden A, Köksal AŞ, Oğuz D, et al. Türkiye' de birinci basamak sağlık kurumlarında irritable barsak sendromu görülme sıklığı. *Akademik Gastroenterol* 2006; 5:4-15.
5. Öcal Z. İrritabl barsak sendromu tedavisinde trimebutin ve tegaserod'un etkinliklerinin karşılaştırılması. *Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, 2005.*
6. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, et al. A systematic review and meta-analysis: Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2009; 9:15.
7. Omar M. Fonksiyonel konstipasyon ve konstipasyon baskın irritable barsak sendromlu hastalarda kolon transit zamanı. *Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 2008.*
8. Grundmann O, Yoon S L. Irritable bowel syndrome: epidemiology, diagnosis and treatment: an update for health-care practitioners. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25:691-9.

9. Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, et al. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22:512-9.
10. Ünal HÜ. İrritabl barsak sendromu. *Güncel Gastroenteroloji* 2012; 16:213-7.
11. Whorwell PJ. Do probiotics improve symptoms in patients with irritable bowel syndrome? *Therap Adv Gastroenterol* 2009; 2:37-44.
12. Aragon G, Graham DB, Borum M, Doman DB. Probiotic therapy for irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2010; 6:39-44.
13. Bakır OB. Prebiyotik, probiyotik ve snbiyotiklere genel bakış. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 2012; 40:178-82.
14. Hosseini A, Nikfar S, Abdollahi M. Are probiotics effective in management of irritable bowel syndrome? *Arch Med Sci* 2012; 8:403-5.
15. Yaşar B, Kurdaş OÖ. Probiyotikler ve gastrointestinal sistem (Probiyotik teriminin tarihcisi ve tanımı). *Güncel Gastroenteroloji* 2009; 13:23-9.
16. Ligaarden SC, Axelsson L, Naterstad K, et al. A candidate probiotic with unfavourable effects in subjects with irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2010; 10:10-6.
17. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, et al. Placebos without deception: A randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS ONE* 2010; 5: e15591.
18. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. Lactobacillus and Bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128:541-51.
19. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, et al. Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium animalis DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:475-86.
20. Hong KS, Kang HW, Im JP, et al. Effect of probiotics on symptoms in Korean adults with irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2009; 3:101-7.
21. Roberts LM, McCahon D, Holder R, et al. A randomised controlled trial of a probiotic 'functional food' in the management of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2013; 13:1-10.
22. Choi CH, Jo SY, Park HJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of Saccharomyces boulardii in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:679-83.
23. Enck P, Zimmermann K, Menke G, et al. A mixture of Escherichia coli (DSM 17252) and Enterococcus faecalis (DSM 16440) for treatment of the irritable bowel syndrome – A randomized controlled trial with primary care physicians. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20:1103-9.
24. Enck P, Zimmermann K, Menke G, Klosterhalfen S. Randomized controlled treatment trial of irritable bowel syndrome with a probiotic E.-coli preparation (DSM17252) compared to placebo. *Z Gastroenterol* 2009; 47:209-14.
25. Williams EA, Stumpson J, Wang D, et al. Clinical trial: a multistrain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:97-103.
26. Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S, et al. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3 on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:895-904.
27. Coşkun T. Pro-, Pre- ve Sinbiyotikler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49:128-48.
28. Tsuchiya J, Barreto R, Okura R, et al. Single blind follow-up study on the effectiveness of a symbiotic preparation in irritable bowel syndrome. *Chin J Dig Dis* 2004; 5:169-74.
29. Whelan K. Mechanisms and effectiveness of prebiotics in modifying the gastrointestinal microbiota for the management of digestive disorders. *Proc Nutr Soc* 2013; 72:288-98.
30. Cappello C, Tremolaterra F, Pascariello A, et al. A randomised clinical trial (RCT) of a symbiotic mixture in patients with irritable bowel syndrome (IBS): effects on symptoms, colonic transit and quality of life. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28:349-58.
31. Asburçe M, Olgaç B, Sezer OB, Özçay F. Fonksiyonel kabızlığı olan çocuklarda probiyotik ve laktuloz tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırılması ve kabızlık tedavisinin yaşam kalitesi üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2013; 56:1-7.
32. Quigley EM. Prebiotics for irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3:487-92.
33. Bittner AC, Croffut RM, Stranahan MC. Prescript-assist™ probiotic-prebiotic treatment for irritable bowel syndrome: A methodologically oriented, 2-week, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical study. *Clin Ther* 2005; 27:755-61.
34. Staudacher HM, Lomer MCE, Anderson JL, et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal Bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr* 2012; 142:1510-8.
35. Kanauchi O, Mitsuyama K, Komiyama Y, et al. Preventive effects of enzyme-treated rice fiber in a restraint stress-induced irritable bowel syndrome model. *Int J Mol Med* 2010; 25:547-55.



JOHANN VOLFGANG VON GOETHE
(1749-1832)

Para ile insan ilişkisi aynen şöyledir: İnsan paranın sahtesini yapar, para da insanın...