



Çocuklarda Probiyotik Güvenliğinin Gözden Geçirilmesi

A Revision of Probiotic Safety in Children

Emel Çelebi Çongur^(ID), Nazan Dalgıç^(ID)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Makale atfı: Çelebi Çongur E ve Dalgıç N. Çocuklarda probiyotik güvenliğinin gözden geçirilmesi. J Pediatr Inf 2023;17(2):71-76.

Öz

Probiyotikler çok uzun süredir sağlığı geliştirici unsurlar olarak kullanılmaktadır. Bu ürünlerin akut gastroenterit, antibiyotik ilişkili diyare, hastane enfeksiyonlarının önlenmesi, infantil kolik gibi belirli endikasyonlarda faydaları bilimsel olarak da kanıtlanmıştır. Probiyotik tüketimi son 20 yılda muazzam şekilde artmıştır. Son zamanlarda yapılan yayınlarda bilim insanları güvenlik hakkındaki endişelerini dile getirmeye başlamışlardır. Probiyotiklerin başlıca yan etkileri, sistemik enfeksiyonlar, gastrointestinal yan etkiler, antibiyotik direnç geni transferi, zararlı metabolik etkiler ve bağışıklık sistemi stimülasyonudur. Çocuk yaş grubunda prematüre bebekler kısa bağırsak sendromlu, immün sistemi baskılı, konjenital kalp hastası, genetik sendromu olan çocuklar probiyotiklere bağlı istenmeyen etkiler açısından özellikle risk altındadır. Bu derlemede, çocuklarda probiyotiklerin olası güvenlik açıklarını ve bunların önüne geçebilmek amacıyla alınabilecek önlemleri tartıştık.

Anahtar Kelimeler: Probiyotik, güvenlik, istenmeyen etki, çocuk

Abstract

Probiotics have been used as health-promoting components for a significant period of time. Their benefits have also been scientifically proven in certain indications such as acute gastroenteritis, antibiotic-associated diarrhea, prevention of nosocomial infections, infantile colic. Probiotic consumption has increased tremendously over the past 20 years. In recent publications, scientists have begun to voice their concerns regarding safety. The main side effects of probiotics are systemic infections, gastrointestinal side effects, antibiotic resistance gene transfer, harmful metabolic effects and immune system stimulation. Children in the pediatric age group, particularly premature infants with short bowel syndrome, immunocompromised individuals, children with congenital heart disease, and those with genetic syndromes, are at a higher risk of experiencing adverse effects related to probiotics. In this review, we addressed the potential safety gaps of probiotics in children and discussed the measures that can be taken to mitigate these vulnerabilities.

Keywords: Probiotics, safety, adverse reaction, children

Giriş

Probiyotik terimi Latince “pro” ve “bios” sözcüklerinden köken alır ve “canlı için” anlamına gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) probiyotikleri “yeterli miktarlarda uygulandığında konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlar (1). Bu tanım genel olarak kabul görse de yanlış kullanımlara mahal vermemek için 2014 yılında “yeterli miktarlarda uygulandığında konakçıya bir sağlık yararı sağlayan, titizlikle seçilmiş mikroorganizmaların canlı suşları” olarak düzeltilmiştir (2).

Aslında probiyotiklerin hayatımıza girişi milattan önce 3000’li yıllara kadar dayanır. Son 30 yıldır probiyotiklerin pek çok sağlık alanında koruyucu ve tedavi edici potansiyelleri birçok çalışmaya konu olmuştur. Dolayısıyla probiyotik kullanımı hem bilimsel hem ticari anlamda dikkat çekmiştir (3). Bugüne kadar probiyotiklerin kullanımları, düzenlemeleri, maksimum güvenli dozları gibi konularda elimizde yaygın kullanılan bir rehber olmaması, akıllarda güvenlikle ilgili soru işaretleri oluşmasına yol açmaktadır. Bu nedenle probiyotiklerin güvenilirliğinin daha detaylı değerlendirilmesi zorunlu olmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Emel Çelebi Çongur

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Kliniği,
İstanbul-Türkiye

E-mail: emelcelebi@gmail.com

Geliş Tarihi: 24.08.2022

Kabul Tarihi: 06.03.2023

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 23.06.2023

©Telif Hakkı 2023 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

Probiyotikler, 1994 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından gıda takviyeleri olarak sınıflandırılmış; bu nedenle pazarlanmasına, reçetesiz satışına izin verilmiş ve ilaçlar gibi sıkı denetimden geçmemiştir (4). Probiyotik güvenliğiyle ilgili endişeler ilk kez 1996'da Helsinki'de yapılan çalıştayda gündeme gelmiş ve güvenilirlik açısından bir takım önerilerde bulunulmuştur (5).

Marteau, 2001'de probiyotikle ilişkili güvenlik sorunlarını düzenli olarak sınıflayan ilk derlemeyi yazmış, peşinden 2002 yılında DSÖ tarafından ilk kez bunu gündeme getiren bir rehber yayınlanmıştır (6). Bu rehberde göre probiyotiklerin teorik olarak, altta yatan hastalığı olan kişilerde dört spesifik istenmeyen etki türüyle bağlantılı olabileceği bildirilmiştir. Bunlar sistemik enfeksiyonlar, zararlı metabolik aktiviteler, duyarlı bireylerde aşırı bağışıklık uyarımı ve gen transferidir (6,7). DSÖ, bu istenmeyen etkilerin önüne geçebilmek için; probiyotiklerin üretim öncesinde toksin üretimi, hemolitik potansiyel, antibiyotik direnci, metabolik aktiviteleri gibi bir dizi denetime tabii tutulmasını, immüno-kompromize hayvanlarda enfeksiyona yol açma potansiyellerinin ölçülmesini ve pazarlama sonrası süreçte yan etkilerinin daha iyi denetlenmesini önermiştir.

Laktik asit üreten bakteriler (LAB; *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Lactococcus*, *Enterococcus*), *Bacillus* ve *Saccharomyces* türü mantarlar probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalardır. Laktobasiller, *Bifidobacterium*, laktokoklar ve bazı mayalar kapsayan pek çok probiyotik türü DSÖ tarafından genel olarak güvenli kabul edilen [generally recognized as safe (GRAS)] olarak sınıflandırılmıştır. *Bacillus*, streptokoklar, enterokoklar gibi ve diğer spor oluşturan formlar bu sınıflamaya dahil olmasa da probiyotik olarak kullanılmaktadır (8). Avrupa Birliği ülkelerinde gıda güvenliğinden sorumlu kurum olan Avrupa Gıda Güvenlik Kurumu (EFSA) aynı zamanda probiyotiklerden de sorumludur. EFSA da benzer şekilde nitelikli güvenlik karinesi [qualified presumption of safety (QPS)] listesi oluşturmuş, laktobasiller ve bifidobakterileri bu listeye alırken enterokokları almamıştır (9). Fakat EFSA bu listeye aldığı veya almadığı mikroorganizmalar hakkında kesin yargıya varmaktan kaçınmış, listedeki mikroorganizmalarla ilgili güvenlik garantisi vermemiş veya listede olmayan organizmaların tehlikeli olduğu anlamına gelmediğini belirtmemiştir (10).

Avrupa Ürün Güvenlik Forumu (PROSAFE) gibi bazı uzman kuruluşlar da probiyotiklerin uygulanmasına ilişkin önerilerde bulunmuştur. PROSAFE'ye göre doğal olarak oluşmamış, virülans bilinen genleri taşıyan suşların insan ve hayvan gıdalarına eklenmesinden kaçınılmalıdır. Ayrıca üretilen suşların patojenik potansiyellerinin değerlendirilmesi ve çift-kör insan çalışmalarının yapılması güvenilirlik adına önemli araçlar olarak belirtilmiştir (11). 2017 yılında Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu [European Society for the Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

(ESPGHAN)]; ticari probiyotik ürünlerin kalitesinde yetersizliklerin altını çizmiş, bunu önlemek amacıyla çocuk yaş grubu için reçete edilen ürünlerde daha sıkı kalite kontrol önlemleri alınmasını önermiştir. Ayrıca istenmeyen etkilerinin takibinin yapılması ve sağlık otoriteleri tarafından kaydedilmesini önermiştir (12). 2018'de, Avrupa Pediatri Derneği (EPA) öncülüğünde toplanan bağımsız uzmanlar, probiyotiklerin endikasyonlarını ve özel durumları tartışmışlardır. Sonuç olarak probiyotiklerin genel olarak güvenli olduğu belirtilmiş fakat özel hasta gruplarında reçete ederken dikkat edilmesi gerektiğine vurgu yapılmıştır (13).

2018'de Bafeta ve arkadaşları tarafından probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotiklerle ilgili 384 klinik çalışmanın değerlendirildiği derlemede, mevcut çalışmalarda istenmeyen etki bildiriminin önemli ölçüde eksik olduğu belirtilmiştir (14). Özellikle altta yatan hastalığı olan popülasyonda probiyotik kullanımı sonrası istenmeyen etkiler gelişen olgu raporları bulunmasına rağmen klinik çalışmalarda istenmeyen etki bildirimlerinin zayıf olması ve pazarlama sonrası süreçte etkin bir takip sisteminin olmaması nedeniyle bu konuda kesin sayısal veriler halen eksiktir.

Bu derlemede istenmeyen etkileri ve olası mekanizmalarını dört başlık altında inceledik.

Enfeksiyonlar

İyi bir güvenlik profiline sahip probiyotiklerin bilinen en ciddi yan etkisi enfeksiyonlardır. İlk kez 1995'te probiyotik kullanımıyla ilişkili fungemi gelişen pediatrik olgu raporu yayımlanmıştır (15). 1998 yılında, probiyotiklerin sistemik enfeksiyonlara yol açma potansiyellerinin olduğu Salminen ve arkadaşları tarafından ciddi şekilde ele alınmıştır (5). Takiben özellikle bağışıklığı baskılı hastalarda probiyotik sonrası enfeksiyon gelişen olgu raporları artmaya başlamıştır.

Bakteriyel translokasyon, gastrointestinal sistemden vücudun steril boşluklarına bakterilerin geçişi olarak tanımlanır. Özellikle intestinal bariyeri bozulmuş, immünsupresif, bağırsak prematüitesi olan bireylerde bağırsak içindeki canlı organizmalar bağırsak dışı bölgelere sızarak sistemik enfeksiyonlara yol açabilirler. Probiyotik suşların bağırsak mukozasına yapışma kapasitesi ve mukolitik aktivitesinin translokasyonu kolaylaştırdığı öne sürülmüştür. Translokasyon sonucunda mikroorganizmanın kan akımına karışması sonucu klinik enfeksiyon ortaya çıkar (3,16-18).

Bakteriyemi, sepsis, endokardit, fungemi ve lokal enfeksiyonlar probiyotikle ilişkili başlıca enfeksiyonlardır (19). Prematürel ve kritik durumdaki hastalar bağırsak disbiyozisi, zayıf immünite, invaziv işlemlerin ve cihazların varlığı, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı nedeniyle bakteriyemi ve fungemi oluşmasına yatkındırlar (16). 2014'te yayımlanan ve nekrotizan enterokoliti (NEK) önlemek amacıyla probiyotik alan süt çocuğunun değerlendirildiği bir derlemede hiçbir ol-

guda bakteriyemiye rastlanmamış ve probiyotik kullanımıyla ilişkili bakteriyemi riskinin ihmal edilebilir düzeyde olduğu belirtilmiştir (20). 2016 yılında yayınlanan ve prematürelde NEK ve sepsis gelişmesini önlemek amacıyla probiyotik olarak *Bifidobacterium breve* kullanılan yaklaşık 1200 prematüre bebeğin alındığı randomize kontrollü çalışmada, katılımcı hekimler probiyotiklerin zararını görmediklerini bildirmişlerdir (21).

2021 yılında yayımlanan ve çocuk hastalarda probiyotikle ilişkili invaziv enfeksiyon gelişen 49 olgunun tarandığı bir derlemede görülen en sık enfeksiyon olarak sepsis bildirilmiş ve en sık görülen etkenler sırasıyla *Lactobacillus* spp. (%35), *Saccharomyces* spp. (%29), *Bifidobacterium* spp. (%31), *Bacillus clausii* (%4), ve *Escherichia coli* (%2) olarak belirtilmiştir (22). Olguların %80'inin iki yaş altı çocuklardan oluştuğu bu derlemede, olgulardan üçü kaybedilmiştir. Olguların biri hariç hepsinde invaziv enfeksiyon gelişmesini kolaylaştıran durumlar mevcuttur, kaybedilen üç olgunun da eşlik eden ciddi komorbiditeleri vardır. Özellikle prematürite ve intravenöz kateter kullanımı en sık raporlanan predispozan faktörlerdir, kısa bağırsak sendromu, enteral/parenteral beslenme, bağırsaklarda enflamasyonla seyreden durumlar, abdominal cerrahi, solunum desteği almak, konjenital kalp hastalığı ve genetik sendromlar diğer risk oluşturan durumlardır. Olguların çoğunda sağkalım oranı yüksek olsa da hastalar yatarak intravenöz ve geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilmek zorunda kalmışlardır (22).

2021'de 17 aylık bir çocukta uzamış *Bacillus clausii* bakteriyemisi tespit edilmiştir. Bu olgu raporunu ilginç kılsa çocuğun altta yatan hiçbir sağlık sorununun olmamasıdır, yalnızca yakın zamanda geçirilmiş bir diyare hikayesi vardır. Buna dayanarak bağırsak geçirgenliğinin bozulması sonucu *Bacillus clausii* sporlarının aralıklarla vejetatif hale geçerek halihazırda diyare nedeniyle bozulmuş olan bağırsak bariyerini aşarak kana karıştığı öne sürülmüştür (23).

Son bahsedilen olgu dışındaki olgularda, konağın eşlik eden komorbiditeleri vardır. Bu verilere bakarak probiyotik süşun kendisinden ziyade konakçının immün sisteminin enfeksiyona yatkınlık açısından önem taşıdığını çıkarabiliriz. Özellikle immün sistemi baskılanmış özel hasta gruplarında probiyotik kullanımıyla ilişkili enfeksiyon riski akılda tutulmalıdır.

Metabolik Aktiviteler

Lactobacillus ve *Bifidobacterium* probiyotik ürünlerde en sık kullanılan bakterilerdir ve laktik asit üretirler (19). Tarihe bakınca laktik asit üreten bakterilerce zengin yoğurt, ekşi lahana, turşu gibi ürünler yıllardır kullanılmakta ve herhangi bir sağlık sorunu yaşanmamaktadır. Laktik asidin çeşitli formları vardır, bunlardan biri D-laktattır. D-laktik asidoz kısa bağırsak sendromlu çocuklarda nörokognitif gelişimi de etkileyen, ensefalopatiye yol açan bir sorundur. Yiyeceklerin bağırsak geçiş süresinin kısa olması ve sindirilmemiş karbonhidratların bakteriler tarafından fermente edilmesiyle ortaya yüksek miktar-

da D-laktat ortaya çıkar (24). Üretilen laktik asit aslında kısa bağırsak sendromlu kişiler haricinde insan sağlığı için önemli bir tehdit unsuru değildir. Probiyotik ve D-laktik asidoz ilişkisiyle ilgili veriler belirsiz ve tartışmalıdır. Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO)/DSÖ Beslenme Komisyonu (Codex Alimentarius) sadece L-laktat üreten probiyotiklerin bebek mamalarına konulmasına izin vermiştir (25). Literatürde probiyotikle ilişkili laktik asidoz ile ilgili olgu raporları şeklinde yayınlar olsa da bu konuda net bir öneri yoktur (26,27). Buna rağmen kısa bağırsak sendromlu hastalarda bu açıdan dikkatli olunması önerilir (3).

Rao ve arkadaşları, 2018 yılında kısa bağırsak sendromlu hastalarda postprandial bilinç bulanıklığı, gaz ve karın şişkinliğiyle seyreden, ince bağırsakta aşırı bakteri üremesi ve muhtemelen probiyotik kaynaklı D-laktik asidoza bağlı geliştiği düşünülen yeni bir klinik durum tanımlamıştır (28). Bu klinik tabloya eşlik eden diğer durumlar yorgunluk, huzursuzluk, disoryantasyon ve zayıflıktır. Bu durumun, hastaların %85'inde probiyotiklerin kesilmesi ve antibiyotik tedavisiyle çözülmesi; ince bağırsakta bakterinin aşırı çoğalması, karbonhidratların probiyotik bakteriler tarafından fermente edilmesi ve D-laktik asidoz sonucunda oluştuğu yönündeki düşüncayı güçlendirmiştir (19,28).

Bazı laktik asit üreten basiller; histamin, tiramin, putresin gibi biyojenik aminler üretme yeteneğine sahiptir. Bu da hassas kişilerde santral sinir sistemine ulaşan kan akışını değiştirerek baş ağrılarına tetikleyebilir (3). Süt ürünlerinde kullanılan bazı probiyotikler histamin salınımı sonucunda alerjik reaksiyonlara ve hipotansiyona neden olabilir (16).

Bazı probiyotiklerin safra asidini hidrolize eden safra asidi hidrolaz enzimi vardır ve bu enzim sayesinde kolesterolü düşürdüğü bilinmektedir. Fakat bu enzimin düzensiz ekspresyonunun lipid metabolizmasını bozarak safra taşı birikimine ve obeziteye meyil yaratabileceği hakkında şüpheler bildirilmiştir (16). 2012 yılında, Million ve arkadaşlarının yürüttüğü hem hayvanlarda randomize kontrollü hem de insanlarda yapılan klinik çalışmada bazı laktobasil türlerinin insanda ve hayvanda tartı alımını etkilediği gösterilmiştir (29). Fakat bu etkinin konağa, suşa ve başka birçok değişikene bağlı olduğu belirtilmiştir.

2008'de, 291 hastanın katıldığı, probiyotiklerin pankreatit-teki etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada, ciddi pankreatit atağı geçiren ve probiyotik verilen hastalarda bağırsak iskemisine bağlı mortalitenin probiyotik verilme-yenlere göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum probiyotik kullanımına bağlı intestinal mukozada oksijen ihtiyacının artmasına ve kritik durumda olan hastanın bu ihtiyacı karşılayamamasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (30). Ancak 2012'de, 99 ciddi akut pankreatit hastasının alındığı retrospektif çalışmada probiyotiklerin bu hasta grubunda pozitif veya negatif etkisinin olmadığı belirtilmiştir (31).

Gen Transferi

Probiyotiklerle ilgili bir başka endişe verici konuysa antibiyotik direnç genlerinin probiyotiklerden bağırsak florasındaki kommensal bakterilere aktarımıdır. Mutasyonlar veya direnç genleri taşıyan mobil genetik elemanların edinilmesi, antimikrobiyal direncin yayılmasından sorumludur. Direnç genine sahip bakterilerden diğer bakterilere bu direnç genlerinin yata olarak aktarılması mümkündür. Bu horizontal gen transferi (HGT) olarak adlandırılır ve dirençli maya ve bakterilerin gelişiminde anahtar rol oynar (32).

İnsan gastrointestinal sistemi bakteri yoğunluğu nedeniyle HGT için çok ideal bir ortamdır. Teorik olarak, probiyotiklerin bazı genetik materyalleri HGT yoluyla yerleşik bağırsak mikrobiyotasına aktarılabilir. Bu bağlamda, direnç genlerinin probiyotikler tarafından aktarılabilirliğiyle ilgili endişeler ortaya çıkmıştır.

Probiyotik olarak kullanılan *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium* türleri genellikle patojen değildirler fakat pek çok antibiyotiğe intrinsik olarak dirençlidirler (8). Bazı laktobasil türlerinde tetrasiklin, makrolid, kloramfenikol, streptomisin gibi pek çok antibiyotiğe direnç gösteren genler tespit edilmiş ve bu genlerin teorik olarak transfer edilebileceği çalışmalarla gösterilmiştir (33). Fakat bu genlerin çoğu kromozomda lokalizedir ve diğer türlere kolayca transfer edilemez (8). 2009 yılında, *L. reuteri* içeren probiyotik suşundan bazı bağırsak bakterilerine tetrasiklin direnç geni transfer edilebilme potansiyeli olduğu gösterilmiş, bunun üzerine ticari olarak üretilen suştan bu potansiyel geni taşıyan plazmid çıkarılmıştır. İzleyen dönemde direnç geni transferine dair başka kanıt sunulmamıştır (3).

Enterokoklar da laktik asit üreten bakteriler sınıfındadır, gıda endüstrisinde fermentasyon sürecinde ve probiyotik ürünlerde kullanılmaktadır. Enterokoklar, doğal olarak insan bağırsak florasında bulunur fakat bazen ciddi enfeksiyon etkeni de olabilmektedir. Enterokoklarda vankomisine direnç intrinsik olarak var olabilir veya sonradan kazanılabilir. Vankomisin direncinden sorumlu birçok gen vardır, bunlardan *VanA* ve *VanB* plazmidlerde lokalizedir ve HGT ile bakteriler arasında transfer edilebilir. Vankomisine dirençli enterokoklar, kişi hastaneye yatırılınca veya bağışıklık sistemi baskılandığında ciddi tehdit oluşturma potansiyeline sahiptir (34). Bu nedenle enterokok içeren probiyotikler eğer tıp, hayvancılık veya gıda sektöründe kullanılacaksa virülans faktörleri ve klinik tedavilerde kullanılan antibiyotik duyarlılıkları açısından test edilmelidir. EFSA, yem katkı maddesi olarak kullanılan tüm bakteri suşlarının başlıca antibiyotiklere duyarlılıklarını belirlemek için test edilmesini, kolaylıkla transfer edilebilme riski barındıran kazanılmış direnç geni mevcutsa yem katkı maddesi olarak kullanılmamasını önermektedir (35).

Probiyotik türlerin antibiyotikle aynı anda -özellikle hayvancılık sektöründe- kontrolsüz kullanımı, antibiyotik nedeniyle bağırsak mikrobiyotasının baskılanması; dirençli mayaların ve bakterilerin selektif olarak çoğalmasına ve direnç geni transferinin kolaylaşmasına neden olabilir (32). Sonuç olarak hem insanlarda hem hayvanlarda kullanılan probiyotiklerin transfer edilebilen direnç genleri açısından taranması olası HGT açısından önemlidir.

Bağışıklık Sisteminin Uyarılması

Probiyotiklerin insan immün sistemini uyarması konusu hala tartışmalıdır. Probiyotik olarak kullanılan bakteriler hücre duvarında bulunan peptidoglikanlar, lipopolisakkaritler ve lipoteikoik asitler gibi maddeler aracılığıyla immün cevabı uyandırabilir (36). Daha önce, probiyotiklerin sitokin salgılanması ve dendritik hücre fonksiyonu üzerindeki etkileri gösterilmiştir (37). Bu etkilenme kişinin altta yatan immün durumuna, uygulanan suşa veya doza göre oldukça değişkenlik gösterir (8). Ancak bu risk tamamen teoriktir ve herhangi bir insan popülasyonunda rapor edilmemiştir (16).

Sonuç

Probiyotikler birçok alanda kullanılmalarına rağmen istenmeyen etkilerine nadiren rastlayabilmekteyiz. Özellikle altta yatan hastalıkları olan popülasyonda istenmeyen etkiler görülse de bu etkiler genel olarak iyi seyirlidir. İstenmeyen etkilerin takibi açısından hekimler olarak özellikle risk grubundaki hastalarda dikkatli olmamız gerektiği kanısındayız.

Üretim aşamasında probiyotiklerin "diyet takviyeleri" yerine "ilaç" olarak düzenlenmesi, üretim öncesi düzenleyici kurumlar tarafından daha sıkı denetlenmesi, pazarlama sonrası süreçte tıpkı ilaçlar gibi probiyotiklerin de istenmeyen etki bildirim sistemine dahil edilmesi ve raporlanması daha objektif veri toplayabilmek açısından önemlidir. Bu konuda hekimleri yönlendirecek daha geniş ve sistematik çalışmalar yapıldıkça bu konuyla ilgili daha kesin yargılara varılabilir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- ND; Tasarım- ND; Denetleme- ND; Kaynaklar- EÇÇ; Veri toplanması ve/veya işlemesi- EÇÇ; Analiz ve/veya yorum- EÇÇ; Literatür taraması- EÇÇ; Yazıyı yazan- EÇÇ; Eleştirel inceleme- ND.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. World Health Organ 2001. Available from: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf

2. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(8):506-14. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>
3. Pace F, Macchini F, Massimo Castagna V. Safety of probiotics in humans: A dark side revealed? *Dig Liver Dis* 2020;52(9):981-5. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.04.029>
4. U.S. Food and Drug Administration, Dietary Supplement Health and Education Act of 1994, US Dep Heal Hum Serv 1994.
5. Salminen S, von Wright A, Morelli L, Marteau P, Brassart D, de Vos WM, et al. Demonstration of safety of probiotics - a review. *Int J Food Microbiol* 1998;44(1-2):93-106. [https://doi.org/10.1016/S0168-1605\(98\)00128-7](https://doi.org/10.1016/S0168-1605(98)00128-7)
6. Marteau P. Safety aspects of probiotic products. *Food Nutr Res* 2001;22-4. <https://doi.org/10.3402/fnr.v45i0.1785>
7. Food and Agriculture Organization/World Health Organization. Guidelines for the evaluation of probiotics in food, Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization Group Report. London Ontario; Canada:2002.
8. Zawistowska-Rojek A, Tyski S. Are probiotic really safe for humans? *Pol J Microbiol* 2018;67(3):251-8. <https://doi.org/10.21307/pjm-2018-044>
9. von Wright A. Regulating the safety of probiotics-the European approach. *Curr Pharm Des* 2005;11(1):17-23. <https://doi.org/10.2174/1381612053382322>
10. Katkowska M, Garbacz K, Kusiak A. Probiotics: Should all patients take them? *Microorganisms*. 2021;9(12):2620. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9122620>
11. Vankerckhoven V, Huys G, Vancanneyt M, Vael C, Klare I, Romond MB, et al. Biosafety assessment of probiotics used for human consumption: Recommendations from the EU-PROSAFE Project. *Trends Food Sci Technol* 2008;19:102-14. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2007.07.013>
12. Kolacek S, Hojsak I, Canani R, Guarino A, Indrio F, Orel R, et al. ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics: Commercial probiotic products: A call for improved quality control. A position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65:117-24. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001603>
13. Hojsak I, Fabiano V, Pop TL, Goulet O, Zuccotti GV, Çokuğraş FC, et al. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. *Acta Paediatr* 2018;107(6):927-37. <https://doi.org/10.1111/apa.14270>
14. Bafeta A, Koh M, Riveros C, Ravaud P. Harms reporting in randomized controlled trials of interventions aimed at modifying microbiota: A systematic review. *Ann Intern Med* 2018;169(4):240-7. <https://doi.org/10.7326/M18-0343>
15. Pletincx M, Legein J, Vandenplas Y. Fungemia with *Saccharomyces boulardii* in a 1-year-old girl with protracted diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21(1):113-5. <https://doi.org/10.1097/00005176-199507000-00022>
16. Kothari D, Patel S, Kim SK. Probiotic supplements might not be universally-effective and safe: A review. *Biomed Pharmacother* 2019;111:537-47. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.104>
17. Jacobi CA, Schulz C, Malfertheiner P. Treating critically ill patients with probiotics: Beneficial or dangerous? *Gut Pathog* 2011;3:1757. <https://doi.org/10.1186/1757-4749-3-2>
18. Kim MJ, Ku S, Kim SY, Lee HH, Jin H, Kang S, et al. Safety evaluations of *Bifidobacterium bifidum* BGN4 and *Bifidobacterium longum* BORI. *Int J Mol Sci* 2018;19:E1422. <https://doi.org/10.3390/ijms19051422>
19. Lerner A, Shoenfeld Y, Matthias T. Probiotics: If it does not help it does not do any harm. Really? *Microorganisms* 2019;7(4):104. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7040104>
20. Alfaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health* 2014;9(3):584-671. <https://doi.org/10.1002/ebch.1976>
21. Costeloe K, Bowler U, Brocklehurst P, Hardy P, Heal P, Juszcak E, et al. A randomised controlled trial of the probiotic *Bifidobacterium breve* BBG-001 in preterm babies to prevent sepsis, necrotising enterocolitis and death: The probiotics in preterm infants (PiPS) trial. *Health Technol Assess* 2016;20(66):1-194 <https://doi.org/10.3310/hta20660>
22. D'Agostin M, Squillaci D, Lazzerini M, Barbi E, Wijers L, Da Lozzo P. Invasive infections associated with the use of probiotics in children: A systematic review. *Children (Basel)* 2021;8(10):924. <https://doi.org/10.3390/children8100924>
23. Khatri AM, Rai S, Shank C, McInerney A, Kaplan B, Hagmann SHF, et al. A tale of caution: Prolonged *Bacillus clausii* bacteraemia after probiotic use in an immunocompetent child. *Access Microbiol* 2021;3(3):000205. <https://doi.org/10.1099/acmi.0.000205>
24. Yilmaz B, Schibli S, Macpherson AJ, Sokollik C. D-lactic acidosis: Successful suppression of D-lactate-producing *Lactobacillus* by probiotics. *Pediatrics* 2018;142(3):e20180337. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0337>
25. Food and Agriculture Organization/World Health Organization. Codex alimentarius commission; international food standards. Codex stan 72-1981: Standard for infant formula and formulas for special medical purposes intended for infants. 2016:1-17.
26. Munakata S, Arakawa C, Kohira R, Fujita Y, Fuchigami T, Mugishima H. A case of D-lactic acid encephalopathy associated with use of probiotics. *Brain Dev* 2010;28(8):691-4. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2009.09.024>
27. Kowlgi NG, Chhabra L. D-lactic acidosis: An underrecognized complication of short bowel syndrome. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:476215. <https://doi.org/10.1155/2015/476215>
28. Rao SSC, Rehman A, Yu S, Andino NM. Brain fogginess, gas and bloating: A link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis. *Clin Transl Gastroenterol* 2018;9(6):162. <https://doi.org/10.1038/s41424-018-0030-7>
29. Million M, Angelakis E, Paul M, Armougom F, Leibovici L, Raoult D. Comparative meta-analysis of the effect of *Lactobacillus* species on weight gain in humans and animals. *Microb Pathog* 2012;53(2):100-8. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2012.05.007>
30. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371(9613):651-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60207-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60207-X)
31. van Baal MC, Kohout P, Besselink MG, van Santvoort HC, Benes Z, Zazula R, et al. Probiotic treatment with probioflora in patients with predicted severe acute pancreatitis without organ failure. *Pancreatol* 2012;12(5):458-62. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2012.08.004>
32. Daniali M, Nikfar S, Abdollahi M. Antibiotic resistance propagation through probiotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2020;16(12):1207-15. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1825682>
33. Sotoudegan F, Daniali M, Hassani S, Nikfar S, Abdollahi M. Reappraisal of probiotics' safety in human. *Food Chem Toxicol* 2019;129:22-9. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.04.032>

34. Fang SB. Enterococci and food safety - are all probiotics beneficial? *Pediatr Neonatol* 2020;61(3):359-60. <https://doi.org/10.1016/j.ped-neo.2020.01.004>
35. European Food Safety Authority. Guidance on the assessment of bacterial susceptibility to antimicrobials of human and veterinary importance. *EFSA J* 2012;10(2740):1-10.
36. Koçak Y, Fındık A, Çiftçi, A. Probiyotikler: Genel özellikleri ve güvenilirlikleri. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Derg* 2016;27(2):118-22. <https://doi.org/10.35864/evmd.515965>
37. Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis* 2015;60(Suppl 2):129-34. <https://doi.org/10.1093/cid/civ085>