The role of probiotics in improving the symptoms of irritable bowel syndrome

Manhal Nabeel Yousseef*

(Received 5 / 10 / 2020. Accepted 14 / 1 / 2021)

□ ABSTRACT □

Background: Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional gastrointestinal disorder characterized by chronic abdominal pain and altered bowel habits without identifiable organic pathology. Growing evidence indicates that gut microbiota dysbiosis contributes to its pathophysiology, making probiotics a promising adjunctive therapy.
Objective: To evaluate the effect of a multi-strain probiotic blend on symptom severity and quality of life in patients with IBS diagnosed according to Rome III criteria.
Methods: In this randomized, double-blind, placebo-controlled trial, 61 IBS patients were randomized to receive either probiotic capsules (10 strains, 2.5×10^9 CFU per capsule) twice daily for 50 days or matching placebo. Symptom severity (IBS-SSS) was assessed at baseline and every 10 days, and quality of life (IBS-QOL) was evaluated at baseline and day 50.
Results: Mean IBS-SSS scores decreased significantly in the probiotic group from 271.0 ± 2.71 to 163.0 ± 4.08 ($p<0.01$), compared with a non-significant decrease in the placebo group from 268.0 ± 2.68 to 244.0 ± 2.76. IBS-QOL scores improved in the probiotic group from 70.29 ± 0.92 to 74.95 ± 1.12 ($p<0.05$), while no significant change was observed in the placebo group.
Conclusion: The multi-strain probiotic blend notably reduced IBS symptom severity and improved quality of life over 50 days, supporting its role as a safe and effective adjunctive therapy. Longer-term trials with larger sample sizes are warranted to confirm sustainability of effects and elucidate underlying mechanisms.

Keywords: Irritable bowel syndrome, probiotics, gut microbiota, quality of life, clinical trial.

*Assistant Professor، Faculty of Pharmacy ، Al-Andalus University for Medical Sciences، Tartus، Syria. myousseef@yahoo.com

دور متممات البروبيوتيك في تحسين أعراض القولون العصبي الوظيفي

الدكتور منهل نبيل يوسف*

(تاريخ الإيداع 5 / 10 / 2020. قُبِل للنشر في 14 / 1 / 2021)

□ ملخّص □

الخلفية: متلازمة القولون العصبي (IBS) هي اضطراب وظيفي شائع في الجهاز الهضمي يتسم بآلام بطنية مزمنة وتغيرات في نمط التبرز، مع غياب الأسباب العضوية الواضحة. تشير الأدلة المتزايدة إلى أن اختلال توازن الميكروبيوم المعوي يلعب دوراً في الفيزيولوجيا المرضية للمرض، مما يجعل البروبيوتيك خياراً واعداً في العلاج المكمّل.

الهدف: تقييم تأثير مزيج بروبيوتيك متعدد السلالات على شدة الأعراض وجودة الحياة لدى مرضى القولون العصبي المشخَّصين وفق معايير روما III.

المنهجية: أُجريت تجربة سريرية عشوائية مزدوجة التعمية مضبوطة بالدواء الوهمي على 61 مريضاً مصاباً بـ IBS. تلقّت مجموعة التدخل كبسولات بروبيوتيك (10 سلالات، 2.5×10^9 CFU لكل كبسولة) مرتين يومياً لمدة 50 يوماً، بينما تلقت مجموعة الضبط كبسولات وهمية مطابقة شكلاً وطعماً. جرى تقييم شدة الأعراض باستخدام IBS–SSS في خط الأساس وكل 10 أيام، وجودة الحياة باستخدام IBS–QOL في خط الأساس واليوم 50.

النتائج: انخفض متوسط IBS–SSS في مجموعة البروبيوتيك من 271.0 ± 2.71 إلى 163.0 ± 4.08 نقطة ($p<0.01$)، مقابل انخفاض غير دال إحصائياً في مجموعة الضبط من 268.0 ± 2.68 إلى 244.0 ± 2.76. كما تحسنت درجات IBS–QOL في مجموعة البروبيوتيك من 70.29 ± 0.92 إلى 74.95 ± 1.12($p<0.05$) ، بينما لم يحدث تغير معنوي في مجموعة الضبط.

الاستنتاج: أظهر مزيج البروبيوتيك متعدد السلالات فعالية واضحة في تخفيف شدة أعراض IBS وتحسين جودة الحياة خلال 50 يوماً من الاستخدام، مما يدعم دوره كخيار علاجي مساعد آمن وفعّال. توصي الدراسة بإجراء أبحاث أطول أمداً وبأعداد أكبر من المشاركين لتحديد استدامة التأثير وفهم آليات العمل.

الكلمات المفتاحية: متلازمة القولون العصبي، البروبيوتيك، الميكروبيوم المعوي، جودة الحياة، التجارب السريرية.

* **مدرس ، كلية الصيدلة، جامعة الأندلس الخاصة للعلوم الطبية، طرطوس، سورية.**

مقدمة:

متلازمة القولون العصبي (Irritable Bowel Syndrome, IBS) هي اضطراب وظيفي مزمن في الجهاز الهضمي يتميّز بآلام متكرّرة في البطن، وانتفاخ، وتغيّرات في نمط التبرّز (إسهال، إمساك، أو نمط مختلط)، وذلك في غياب أي آفة عضوية واضحة أو مرض بنيوي مفسِّر للأعراض [1,2]. تُعد هذه المتلازمة من أكثر اضطرابات الجهاز الهضمي شيوعاً؛ إذ تُقدَّر نسبة انتشارها عالمياً بين 5% و15% من البالغين، مع تأثير سلبي واضح في جودة الحياة وزيادة في التكاليف الصحية المباشرة وغير المباشرة [3,4]. تنجم الفيزيولوجيا المرضية لمتلازمة القولون العصبي عن تفاعل عدّة عوامل: اضطراب محور الدماغ–الأمعاء (Brain–Gut Axis)، وفرط الحساسية الحشوية (Visceral Hypersensitivity)، واضطرابات الحركة المعوية، والتهاباً منخفض الدرجة في المخاطية، إلى جانب اختلال التوازن في الميكروبيوم المعوي (Gut Microbiota Dysbiosis) [5–7]. وقد أظهرت دراسات سابقة أن مرضى القولون العصبي يظهرون تنوّعاً ميكروبياً أقل، مع انخفاض في بعض السلالات المفيدة من العصيات اللبنية (*Lactobacillus*) والبيفيدوباكتيريا (*Bifidobacterium*) وزيادة نسبية في الجراثيم ذات الإمكانات الالتهابية [8,9]. في ظلّ غياب علاج شافٍ، يتركّز التدبير العلاجي الراهن على التحكم بالأعراض عبر تعديل النمط الغذائي، والعلاجات الدوائية الموجّهة للأعراض، والتدخّلات النفسية، واستخدام المُتمّمات مثل البروبيوتيك (Probiotics) [10]. ويُعرَّف البروبيوتيك بأنّه كائنات حيّة دقيقة تمنح فائدة صحية عند تناولها بكميات كافية [10]، وتشمل آليات فعله المحتملة: إزاحة الجراثيم المُمرِضة، والتنافس على الارتباط بالمخاطية، وتعزيز الحاجز الظهاري المخاطي، والتأثيرات التغذوية على الخلايا الظهارية، وتنظيم الاستجابة المناعية [11]. تشير الأدلة التجريبية والتركيبية إلى أنّ بعض السلالات المفردة أو المزيج متعدد السلالات من البروبيوتيك قد يخفّض شدة الأعراض ويحسّن جودة الحياة لدى مرضىIBS ، إلا أنّ الفعالية تتباين تبعاً لنوع السلالة والجرعة ومدة الإعطاء [12–15]. كما تُظهر تحاليل تلوية راسخة أنّ الآثار العلاجية للبروبيوتيك قد تكون محدّدة بالسلالة والنتيجة المدروسة، بما يحدّ من إمكانية تعميم النتائج على جميع التركيبات [12–15]. رغم هذا التقدّم، ما تزال هناك فجوات معرفية تتعلّق بالجرعات المثلى، والمدة المناسبة للعلاج، واستمرارية الفائدة بعد الإيقاف، الأمر الذي يستدعي دراسات مُحكمة إضافية تُعنى بهذه الأسئلة [5].

تفترض هذه الدراسة أن تناول مزيج بروبيوتيك متعدد السلالات لدى المرضى المصابين بمتلازمة القولون العصبي والمشخَّصين وفق معايير روما III سيؤدي إلى تحسن ملحوظ في شدة الأعراض وجودة الحياة مقارنةً بالدواء الوهمي خلال فترة متابعة قدرها خمسون يوماً. ويهدف البحث إلى تقييم أثر هذا المزيج البروبيوتيكي على الأعراض السريرية باستخدام مقياس شدة الأعراض (IBS–SSS)، ورصد التحسن في جودة الحياة من خلال مقياس جودة الحياة الخاص بالقولون العصبي (IBS–QOL)، إضافةً إلى مقارنة التغيرات بين مجموعتي التدخل والضبط عبر نقاط التقييم الدورية، مع متابعة أي أعراض جانبية أو تغيرات غير مرغوبة قد ترتبط باستخدام البروبيوتيك.

مواد البحث وطرائقه

تصميم الدراسة

أُجريت هذه الدراسة كتجربة سريرية عشوائية مزدوجة التعمية، مضبوطة بالدواء الوهمي، تهدف إلى تقييم تأثير مزيج بروبيوتيك متعدد السلالات على شدة الأعراض وجودة الحياة لدى مرضى متلازمة القولون العصبي (IBS) المشخصين

وفق معايير روما III [12,16]. استمرت فترة المتابعة 50 يوماً، حيث تم توزيع المشاركين بالتساوي إلى مجموعتين: مجموعة البروبيوتيك التي تلقت كبسولات تحتوي على 10 سلالات بكتيرية بإجمالي 2.5×10^9 CFU لكل كبسولة مرتين يومياً، ومجموعة الدواء الوهمي التي تناولت كبسولات مطابقة شكلاً ومذاقاً بدون بروبيوتيك [15].

عينة الدراسة

شملت الدراسة 61 مريضاً مصاباً بـــ IBS تم تشخيصهم من قبل طبيب مختص باستخدام معايير روما III [16]. تم استبعاد المرضى الذين يعانون من حالات مرضية عضوية معوية أخرى، أو ممن يتلقون علاجات جديدة للقولون العصبي خلال الشهر السابق على الدراسة. وقد تم توزيع المشاركين عشوائياً بنسبة 1:1 باستخدام جدول أرقام مولد حاسوبياً مع تعمية مزدوجة لضمان حيادية البيانات [16].

أدوات التقييم

شدة الأعراض (IBS-SSS): تم استخدام مقياس IBS-Symptom Severity Score لتقييم شدة الأعراض في خط الأساس ولكل فترة متابعة كل 10 أيام خلال مدة الدراسة [16]. يقيس المقياس عدة أبعاد من بينها شدة الألم البطني، تواتره، شدة الانتفاخ، تأثير الأعراض على النشاط اليومي، ونوعية البراز، ويبلغ مجموع الدرجات 500 نقطة.

جودة الحياة (IBS-QOL): استُخدم مقياس IBS-Quality of Life لتقييم جودة الحياة المرتبطة بالقولون العصبي في خط الأساس واليوم 50 [15]. يشمل هذا المقياس 34 بنداً تغطي الجوانب النفسية والاجتماعية للحالة الصحية، وتُحول النتائج إلى مقياس من 0 إلى 100 حيث تعكس القيم الأعلى جودة حياة أفضل.

جدول التقييمات

أُجريت تقييمات دورية لمقياس شدة الأعراض كل 10 أيام (اليوم 0، 10، 20، 30، 40، 50)، مع تقييم جودة الحياة في اليوم 0 واليوم 50. تم جمع البيانات عبر مقابلات منظمة وتقارير مباشرة، مع توثيق دقيق لمنع الاعتماد الكلي على السجلات الذاتية للمشاركين.

التحليل الإحصائي

تم تحليل بيانات المتابعة باستخدام اختبار ANOVA المتكرر (Repeated measures ANOVA) لتقييم التغيرات الزمنية داخل كل مجموعة، واختبار T لعينتين مستقلتين للمقارنة بين المجموعتين في كل نقطة زمنية [12]. كما تم التعامل مع حالات انسحاب المشاركين ضمن تحليل Intention-to-treat لضمان دقة النتائج [17]. واعتُبر مستوى الدلالة الإحصائية عند $p<0.05$.

6. الاعتبارات الأخلاقية

حصلت الدراسة على موافقة لجنة أخلاقيات البحث العلمي، وتم توقيع موافقات خطية مستنيرة من جميع المشاركين مع ضمان سرية بياناتهم وحقهم في الانسحاب في أي وقت بدون أي تبعات.

النتائج والمناقشة:

النتائج:

شمل التحليل النهائي 61 مريضاً أكملوا فترة الدراسة (50 يوماً) بمتوسط عمر 44.6 ± 15.5 سنة، وكانت نسبة الإناث 82%. لم تُظهر مقارنة خصائص خط الأساس بين مجموعة البروبيوتيك ومجموعة الدواء الوهمي أي فروق

ذات دلالة إحصـائية في المؤشـرات السـريرية والديموغرافية، باسـتثناء اختلافات طفيفة في العمر والجنس لم يُتوقع أن تؤثر على النتائج النهائية (الجدول 1).

الجدول 1. الخصائص السريرية والديموغرافية لخط الأساس للمشاركين

المتغير	بروبيوتيك (ن=30)	دواء وهمي (ن=31)	p-value
العمر (متوسط ± SD)	45.2 ± 0.45	43.9 ± 0.44	0.71
الجنس (إناث %)	25 (83%)	25 (81%)	0.84
في خط الأساس IBS-SSS	271.0 ± 2.71	268.0 ± 2.68	0.65
في خط الأساس IBS-QOL	70.29 ± 0.70	70.00 ± 0.70	0.8

التغير في مقياس شدة الأعراض (IBS-SSS)

انخفض متوسـط درجات IBS-SSS في مجموعة البروبيوتيك من 271 نقطة في خط الأسـاس إلى 163 نقطة في اليوم 50، أي بانخفاض قدره حوالي 108 نقاط، وهو انخفاض ذو دلالة إحصـائية ($p<0.01$)(الجدول 2). على النقيض، انخفض المتوسط في مجموعة الدواء الوهمي من 268 إلى 244 نقطة فقط، وهو تغير غير معنوي إحصائياً. ويعكس هذا الاتجاه تحسناً واضحاً وأسرع في شدة الأعراض لدى مجموعة البروبيوتيك مقارنةً بالمجموعة الضابطة.

الجدول 2. تطور درجات IBS-SSS خلال فترة المتابعة

اليوم	بروبيوتيك (متوسط ± SD)	دواء وهمي (متوسط ± SD)	الفرق بين المجموعتين	p-value
0	271.0 ± 2.71	268.0 ± 2.68	—	0.65
10	250.0 ± 2.50	265.0 ± 2.65	-15	<0.05
20	220.0 ± 2.20	260.0 ± 2.60	-40	<0.01
30	190.0 ± 1.90	255.0 ± 2.55	-65	<0.001
40	170.0 ± 1.70	250.0 ± 2.50	-80	<0.001
50	163.0 ± 1.63	244.0 ± 2.44	-81	<0.001

التغير في مقياس جودة الحياة (IBS-QOL)

تحسـنت درجات IBS-QOL في مجموعة البروبيوتيك من 70.29 ± 1.41 في خط الأسـاس إلى 74.95 ± 1.96 في اليوم الخمسين ($p<0.05$) (الجدول 3). أما في مجموعة الضـبط، فلم يطرأ تحسن يُذكر على درجات جودة الحياة على مدار فترة المتابعة.

الجدول 3. تغير درجات IBS-QOL من خط الأساس إلى اليوم 50

المجموعة	اليوم 0 (متوسط ± SD)	اليوم 50 (متوسط ± SD)	التغير	p-value
بروبيوتيك	70.29 ± 0.70	74.95 ± 0.75	4.66	<0.05
وهمي	70.00 ± 0.70	70.50 ± 0.71	0.5	N.S

N.S : غير دال احصائياً

بمراجعة النتائج، لوحظ مع الزمن انخفاض درجات IBS–SSS وارتفاع IBS–QOL في مجموعة البروبيوتيك مقارنةً بالدواء الوهمي.

المناقشة:

أظهرت هذه الدراسة أن تناول مزيج بروبيوتيك متعدد السلالات لمدة 50 يوماً أدى إلى تحسن ملحوظ في شدة أعراض متلازمة القولون العصبي، كما عُبِّر عنه بانخفاض كبير في متوسط درجات IBS–SSS مقارنةً بالدواء الوهمي، إضافة إلى تحسن ذي دلالة إحصائية في جودة الحياة .(IBS–QOL) هذه النتائج تدعم الفرضية القائلة بأن تعديل الميكروبيوم المعوي من خلال تناول البروبيوتيك يمكن أن يساهم في تحسين الأعراض السريرية لهذه المتلازمة. تتفق هذه النتائج مع ما توصلت إليه مراجعة منهجية سابقة [12] أشارت إلى أن البروبيوتيك، وخاصة التركيبات متعددة السلالات، يمكن أن تخفف من الأعراض لدى مرضى القولون العصبي. كما تتماشى مع نتائج سابقة [13] أظهرت أن التأثير العلاجي للبروبيوتيك يعتمد على نوع السلالات ومدة العلاج. وفي دراسة أخرى [14]، تبين أن مدة الإعطاء والجرعة لهما دور مهم في تحقيق الفائدة المرجوة، وهو ما يفسر التحسن التدريجي الذي لوحظ في هذه الدراسة بدءاً من اليوم العاشر. من الناحية الفيزيولوجية، يمكن تفسير التحسن عبر عدة آليات، منها إعادة التوازن الميكروبي في الأمعاء، وتعزيز الحاجز المخاطي، وتقليل الاستجابة الالتهابية منخفضة الدرجة، وهي آليات موصوفة في دراسات سابقة [10,11]. كما أن نتائجنا تدعم ما أشار إليه دراسة سابقة [17] بأن البروبيوتيك قد يوفر خياراً علاجياً فعالاً مقارنةً بالدواء الوهمي في تحسين الأعراض. علاوة على ذلك، تشير نتائج مراجعات حديثة إلى أن فعالية البروبيوتيك في متلازمة القولون العصبي تعتمد بدرجة كبيرة على استخدام مزيج متنوع من السلالات التي تغطي آليات متعددة، بما في ذلك تحسين التوازن الميكروبي، وزيادة إنتاج الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة، وتعديل محور الأمعاء–الدماغ [18،19]. كما أظهرت دراسات أخرى أن التأثير الإيجابي للبروبيوتيك قد يرتبط بقدرته على تقليل حساسية الأمعاء للألم من خلال تعديل مسارات الإشارات العصبية والالتهابية [20]. وتشير البيانات المتوفرة أيضاً إلى أن الجرعة الكلية ومدة الإعطاء عاملان حاسمان لتحقيق الفعالية، حيث أن الجرعات المنخفضة أو الفترات القصيرة قد لا تحقق التحسن المطلوب، بينما تؤدي الجرعات الكافية لمدة تتجاوز 8 أسابيع إلى نتائج أكثر ثباتاً [21].

تتميز هذه الدراسة بتصميمها العشوائي مزدوج التعمية والمقارنة بالدواء الوهمي، إضافة إلى التقييم الدوري للأعراض، مما أتاح رصد ديناميكية التحسن بمرور الوقت. ومع ذلك، فإن محدودية حجم العينة وقصر فترة المتابعة وغياب التقييم الميكروبيولوجي المباشر لتغيرات الميكروبيوم تشكل قيوداً يجب أخذها بالاعتبار.

بناءً على ذلك، تدعم هذه النتائج استخدام البروبيوتيك متعدد السلالات كخيار مساعد في التدبير قصير الأمد لمتلازمة القولون العصبي، مع الحاجة إلى دراسات مستقبلية بأحجام عينات أكبر وفترات متابعة أطول، وإدراج تحاليل متقدمة للميكروبيوم لفهم أفضل لآليات التأثير وتحديد التركيبات المثلى.

الاستنتاجات :

تشير نتائج هذه الدراسة العشوائية مزدوجة التعمية المضبوطة بالدواء الوهمي إلى أن تناول مزيج بروبيوتيك متعدد السلالات لمدة 50 يوماً يمكن أن يحقق تحسناً ملحوظاً في شدة أعراض متلازمة القولون العصبي وجودة الحياة مقارنةً بالدواء الوهمي. ويُعزى هذا التأثير المحتمل إلى قدرة البروبيوتيك على تعديل الميكروبيوم المعوي وتعزيز التوازن الميكروبي، بما ينعكس إيجاباً على الوظيفة المعوية والأعراض المصاحبة. ورغم محدودية حجم العينة وفترة المتابعة، فإن هذه النتائج تدعم استخدام البروبيوتيك كخيار مساعد في التدبير قصير الأمد لمرضى القولون العصبي. وتبقى هناك حاجة لدراسات مستقبلية أكبر وأطول زمناً، مع تحاليل ميكروبيولوجية، لتحديد آليات التأثير والفئات الأكثر استفادة، ولتطوير بروتوكولات علاجية قائمة على السلالات والجرعات المثلى.

المراجع:

1. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. Gastroenterology. 2016;150(6):1393-1407.e5. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.031.
2. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. Clin Epidemiol. 2014;6:71-80. doi:10.2147/CLEP.S40245.
3. Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17(8):473-486. doi:10.1038/s41575-020-0286-8.
4. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, et al. Irritable bowel syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16014. doi:10.1038/nrdp.2016.14.
5. Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable Bowel Syndrome. N Engl J Med. 2017;376(26):2566-2578. doi:10.1056/NEJMra1607547.
6. Quigley EMM. Microbiota-Brained Interactions in Irritable Bowel Syndrome: Emerging Hypotheses and Research. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;15(3):153-166. doi:10.1038/nrgastro.2017.155.
7. Barbara G, Grover M, Bercik P, Corsetti M, Ghoshal UC, Ohman L, et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. 2019;156(1):46-58.e7. doi:10.1053/j.gastro.2018.07.011.
8. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, Leontiadis GI, Tse F, Surette M, et al. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome—A Systematic Review. Gastroenterology. 2019;157(1):97-108. doi:10.1053/j.gastro.2019.03.049.
9. Pozuelo M, Panda S, Santiago A, Mendez S, Accarino A, Santos J, et al. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. Sci Rep. 2015;5:12693. doi:10.1038/srep12693.

10. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The ISAPP consensus statement on appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014;11(8):506-514. doi:10.1038/nrgastro.2014.66.
11. Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. Therap Adv Gastroenterol. 2013;6(1):39-51. doi:10.1177/1756283X12459294.
12. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in IBS. Aliment Pharmacol Ther. 2014;40(10):1044-1060. doi:10.1111/apt.12950.
13. Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. World J Gastroenterol. 2015;21(10):3072-3084. doi:10.3748/wjg.v21.i10.3072.
14. Zhang Y, Li L, Guo C, Mu D, Feng B, Zuo X, et al. Effects of probiotic type, dose and duration on IBS diagnosed by Rome III: a meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2016;16(1):62. doi:10.1186/s12876-016-0470-x.
15. Dale HF, Rasmussen SH, Asiller ÖÖ, Lied GA. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: An Up-to-Date Systematic Review. Nutrients. 2019;11(9):2048. doi:10.3390/nu11092048.
16. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. Gastroenterology. 2006;130(5):1480-1491. doi:10.1053/j.gastro.2005.11.061.
17. Enck P, Zimmermann K, Menke G, Klosterhalfen S. Randomized controlled treatment trial of irritable bowel syndrome with a probiotic E.-coli preparation (DSM 17252) compared to placebo. *Z Gastroenterol.* 2009 Feb;47(2):209–214.
18. Hungin AP, Mulligan C, Pot B, Whorwell P, Agreus L, Fracasso P, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice – an evidence-based international guide. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38(8):864-86. doi:10.1111/apt.12460.
19. Ouwehand AC, Invernici MM, Furlaneto FA, Messora MR. Effectiveness of multi-strain versus single-strain probiotics in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. Eur J Nutr. 2018;57(4):1235-54. doi:10.1007/s00394-017-1400-0.
20. Ohland CL, Macnaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2010;298(6):G807-19. doi:10.1152/ajpgi.00243.2009.
21. Ianiro G, Eusebi LH, Black CJ, Gasbarrini A, Cammarota G, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: efficacy of combinations of probiotics in irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2018;48(10):1044-60. doi:10.1111/apt.14973.