

Kolorektal Cerrahi Rezeksiyonlarından Sonraki Probiyotik (*Bifidobacterium Animalis* ve Lactobacillus BB-12) Tedavisinin Hayat Kalitesi ve Dışkılama Alışkanlıkları Üzerindeki Etkisi

The Impact of Probiotics (*Bifidobacterium Animalis* and Lactobacillus BB-12) on the Quality of Life and Defecation Habits after Colorectal Excision Surgery

Memduh Şahin¹, Bahattin Özlü², Özgür Türkmenoğlu³, Tahsin Çolak³

¹Mersin Devlet Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Mersin, Türkiye

²Mersin Devlet Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği, Mersin, Türkiye

³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

ÖZ

Amaç: İntestinal mikrobiyota gastrointestinal sistem çalışması ve bütünlüğü için hayati önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalar mikrobiyota elemanlarını kapsayan bakteriyel ajanları içeren probiyotiklerin birtakım gastrointestinal hastalıklarda yararlılıklar gösterdiğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda benign nedenlere bağlı kolon rezeksiyonu uygulanan kişilere verilen *Bifidobacterium animalis* ve Lactobacillus BB-12'nin hayat kalitesi ve depresyon üzerindeki düzeltici etkisinin aylık testlerle ortaya konulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda değişik nedenlerle kolon rezeksiyonu geçirmiş 20 hastaya *Bifidobacterium animalis* ve Lactobacillus BB-12 verilmiş ve aylık olarak hayat kalitesi ve depresyon ölçekleri ile değerlendirme yapılmıştır.

Bulgular: Yapılan üç Beck Depresyon Skalası ölçümünde zaman içerisinde istatistiksel bir değişim saptanmamasına rağmen Kısa Form-36 hayat kalitesi tespit ölçeğinde fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, emosyonel rol, vitalite, ağrı alt grup parametrelerinde istatistiksel düzelme sağlanmıştır.

Sonuç: Probiyotikler cerrahi sonrası değişen intestinal mikrobiyotanın tekrar sağlıklı bir insan düzeyine gelmesi için destek verici bir ajan olabilir. Operasyon sonrası gelişen depresyonun düzelmesine yardımcı olmasa da günlük yaşamda hayat kalitesi ölçeklerinde zamansal olarak probiyotikler katkı sağlamaktadır. Probiyotik tedavisinin postoperatif dönemlerde geliştireceği yararlılıklar konusunda daha iyi analizlere ihtiyaç olacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Probiyotikler, kolonik cerrahi, hayat kalitesi, depresyon

ABSTRACT

Aim: Intestinal microbiota plays a vital role for the function and integrity of the gastrointestinal tract. Recent studies indicate the efficacy of probiotics containing bacterial agents and microbiota elements on certain gastrointestinal diseases. The aim of our study was to investigate the improving effect of *Bifidobacterium animalis* and Lactobacillus BB-12 on the quality of life and depression by means of monthly tests on patients who underwent colorectal resection for benign reasons.

Method: In our study 20 patients who underwent colorectal surgery for different reasons were given *Bifidobacterium animalis* and Lactobacillus BB-12. Their life quality and depression scores were evaluated monthly.

Results: Although no statistical change was seen on three Beck Depression Scale with time improvements were observed in the physical function, physical role, emotional role, vitality and pain subgroup parameters on Short Form-36 life quality evaluation scale.

Conclusion: Probiotics can be used as a supporting agent to restore the distorted intestinal microbiota of post-operation. Although probiotics don't help to recover from post-operative depression, they are beneficial to life quality parameters through time. We believe that the efficiency of probiotics on post-operative period should be analysed with more studies.

Keywords: Probiotics, colonic surgery, life quality, depression



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Memduh Şahin

Mersin Devlet Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Mersin, Türkiye

Tel.: +90 505 617 20 87 E-posta: memduhsahin@gazi.edu.tr

Geliş Tarihi/Received: 28.06.2016 Kabul Tarihi/Accepted: 01.08.2016

Giriş

Gastrointestinal sistem başta Firmicutes ve Bacterioides çeşitlerini kapsayan yaklaşık 1000 adet mikroorganizma barındırmaktadır.¹ Kolon mikrobiyotası dominant olarak anaerob bakterilerden oluşmaktadır.² İntestinal mikrobiyota gastrointestinal sistem bütünlüğü ve çalışması için hayati önem taşımaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre probiyotikler yeterli miktarda konağa verildiğinde konağın sağlığına yararlı olabilecek canlı mikroorganizmaları tarif eder.³ Probiyotiklerin çoğu ticari olarak başta kültür edilmiş süt ürünleri olmak üzere besin ürünlerinden elde edilmektedir.⁴ Yapılan çalışmalar probiyotiklerin başta enflamatuvar barsak hastalıklarına bağlı oluşan poşit gibi bir takım gastrointestinal sistem hastalıklarında yararlılıklar gösterdiğini ortaya koymaktadır.⁵ Bununla birlikte probiyotiklerin terapötik kullanımı Clostridyum Difficile koliti, İrritabl barsak sendromu, hepatik ensefalopati ve alerjik hastalıklarda incelenmiştir.^{6,7}

İnsan ve konakçı mikroorganizmalar arasındaki ekolojik denge antimikrobiyal ajanların uygulanması ile bozulur ve buna bağlı olarak antibiyotiklere dirençli suşlar ortaya çıkar, mikrobiyota üyeleri azalır.^{8,9} Antibiyotik kullanmaya bağlı kısa dönemde normal insan florasındaki bakteri miktarı ve bileşimindeki değişiklikler yoğun olmaktadır.¹⁰ Kolon ve rektumda endojen mikroorganizma yoğunluğunun fazla olması nedeniyle, kolorektal cerrahi, cerrahi alan enfeksiyonu açısından oldukça riskli girişimlerdir.¹¹ Kolon rezeksiyonu uygulanan hastalarda perioperatif antibiyotik

kullanım ihtiyacı intestinal mikroflorayı derinden etkiler.¹² Kısa antibiyotik tedavisinin barsak florası üzerindeki etkileri 24 aya kadar uzayabilir.¹² Klinik çalışmalarda normal florada bulunan bacterioides ailesi depresyonla ilişkili bulunmuştur.¹³ Probiyotik kullanan hastalarda altı aylık süreçte yaşam kalitesinin arttığı, haftada üçten az dışkılama yapan bireylerde dışkılama sıklığının arttığı gösterilmiştir.¹⁴ Bu çalışmanın amacı, benign nedenlere bağlı kolon operasyonu geçiren kişilerde post operatif dönemde antibiyotik tedavisi sonlandırıldıktan sonra verilen probiyotik tedavisinin hayat kalitesi ve depresif durumun şiddeti üzerindeki etkinliğinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.09.2014 tarihli ve 2014/217 sayılı kararı ile Mersin Devlet Hastanesinde yapıldı. Ekim 2014 ve Ekim 2015 arasında benign nedenlerle kolon rezeksiyonu uygulanan ve bir haftadan daha kısa süreli postoperatif antibiyoterapi uygulanan 20 hastanın prospektif hayat kalite ve depresyon skorları incelendi. Hastaların Hayat Kalite Skoru ölçümü Kısa Form-36 (KF-36) hayat kalitesi ölçeği ve depresyon analizi Beck Depresyon Skalası ile yapıldı. KF-36 hayat kalitesi ölçeğinde fiziksel fonksiyon (FF), fiziksel rol (FR) güçlüğü, emosyonel rol (ER), canlılık, ağrı, mental fonksiyon, sosyal ilişki, genel sağlık algısı 0-100 arasında skorlarla puanlanmıştır. Opere olan hastalara antibiyotik tedavisi kesildikten sonra *Bifidobacterium animalis* 3x10⁹ CFU ve *Lactobacillus* BB-12 3x10⁹ tedavisi

Tablo 1. Kısa Form-36 hayat kalite skoru analizi

Kısa Form-36	1. ay Kısa Form-36 analizi	2. ay Kısa Form-36 analizi	3. ay Kısa Form-36 analizi	p değerleri		
				p1*	p2**	p3***
Fiziksel fonksiyon skoru	50,55	55,6	61,6	0,88	0,72	0,25
Fiziksel rol algısı	31,5	41,2	54,2	0,4	0,14	0,019
Emosyonel rol	25	50,6	63,3	0,002	0,034	0,00
Canlılık	43,95	55,26	53,1	0,009	1	0,132
Mental fonksiyon	59,7	64	76,5	0,1	0	0,005
Sosyal ilişki	50,55	55,6	6,16	0,88	0,72	0,25
Ağrı	36,3	53,7	58,9	0,06	0,95	0,009
Genel sağlık algısı	49,9	59,1	59,5	0,181	1	0,126

*p1: 1. ay ile 2. ay Kısa Form-36 değerlendirme sonuçlarının p skoru

**p2: 2. ay ile 3. ay Kısa Form-36 değerlendirme sonuçlarının p skoru

***p3: 1. ay ile 3. ay Kısa Form-36 değerlendirme sonuçlarının p skoru

verildi. Hastaların üç ay boyunca aylık KF-36 hayat kalite ve depresyon skor (Beck Depresyon Skalası) ölçümleri yanında aynı kontrollerde dışkılama sayıları da not edilmiştir. Bir hastanın 3. ay ER, bir hastanın 3. ay FR puanlamaları hasta vizite gelmediği için yapılamadı.

İstatistiksel Analiz

Çalışma gruplarından elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences versiyon 13, Chicago, Illinois, ABD) ile yapıldı. Örneklem dağılımının normalliği için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Çalışmamızda ardışık tarihlerde bakılan ölçümler yinelenen ölçümlerde Anova analizi ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda ikili karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t-testi kullanılmış olup cinsiyete göre değişkenlerin analizinde ki-kare testi kullanılmıştır. Değerler ortalama ± standart sapma (SS) olarak verildi. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamızda 20 hasta yer almış olup bunların 14'ü (%70) erkek ve altısı (%30) kadındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 53,3 (26-88) idi. Hastaların ortalama antibiyotik kullanma süreleri postoperatif 4,1 (2-7) gündü. Hastaların FF skorları açısından değerlendirildiğinde, ilk birinci ayda fark gözlenmezken (1. ay vs. 2. ay, $p=0,7$), 3. ay ile 1. ay (1. ay vs. 3. ay, $p=0,003$) ve 2. ay ile 3. ay (2. ay vs. 3. ay, $p=0,008$) arasında anlamlı derecede pozitif fark gözlemlendi. FR skoru göz önüne alındığında 1. ay ve 3. ay arasında fark varken (1. ay vs. 3. ay, $p=0,019$), 1. ay ile 2. ay arasında (1. ay vs. 2. ay, $p=0,4$) ve 2. ay ile 3. ay (2. ay vs. 3. ay, $p=0,14$) arasında fark gözlemlenmedi. ER skoru değerlendirildiğinde ilk birinci ayda, 2. ay ile 3. ay arasında ve 1. ay ile 3. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tesbit edildi (1. ay vs. 2. ay; $p=0,002$), (2. ay vs. 3. ay, $p=0,034$), (1. ay vs. 3. ay, $p=0,00$). Canlılık skoru alt grubunda 1. ay ile 2. ay ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark varken (1. ay vs.

Tablo 2. Çalışmaya katılan 20 hastanın albumin, hemoglobin, C-reaktif protein, sedimentasyon değerleri ile yaş ve cinsiyet dağılımları

	Yaş	Cinsiyet	C-reaktif protein	Sedimentasyon	Hemoglobin	Albumin	Cerrahi
Olgu 1	47	Erkek	0,58	19	13,9	4,1	Sağ hemikolektomi
Olgu 2	38	Kadın	0,32	25	13,1	2,9	Sağ hemikolektomi
Olgu 3	52	Erkek	0,21	12	11,7	4,2	Tüm kolektomi
Olgu 4	63	Erkek	0,63	11	14,2	4,22	Sağ hemikolektomi
Olgu 5	64	Erkek	0,34	2	13,7	4,6	Sigmoid rezeksiyon
Olgu 6	88	Kadın	0,32	12	11,1	3,7	Sigmoid rezeksiyon
Olgu 7	33	Kadın	1,41	21	11,5	3,3	Sağ hemikolektomi
Olgu 8	82	Erkek	0,12	15	11,4	3,9	Sağ hemikolektomi
Olgu 9	81	Erkek	0,615	14	12,3	3,4	Sigmoid rezeksiyon
Olgu 10	34	Erkek			15,8	4,8	Sağ hemikolektomi
Olgu 11	31	Erkek	0,34	2	14,7	4,3	Transvers kolon segmenter rezeksiyon
Olgu 12	26	Erkek	0,32	2	15,5	4,39	Sağ hemikolektomi
Olgu 13	74	Kadın	0,22	8	13,7		Sigmoid rezeksiyon
Olgu 14	53	Kadın	2,09	10	11,8	2,9	Tüm kolektomi
Olgu 15	86	Erkek	0,22	12	12,9	3,6	Sağ hemikolektomi
Olgu 16	38	Erkek	0,38	3	15,5	4,3	Sağ hemikolektomi
Olgu 17	46	Erkek	0,62	9	14,5	4,4	Sağ hemikolektomi
Olgu 18	38	Erkek	1,56	14	13,9	4,1	Sağ hemikolektomi
Olgu 19	36	Erkek	0,8	16	11,6	3,7	Sağ hemikolektomi
Olgu 20	61	Kadın	1,1	75	12,2	3,8	Sigmoid rezeksiyon

2. ay, $p=0,009$), 1. ay ile 3. ay arasında (1. ay vs. 3. ay, $p=1$) ve 2. ay ile 3. ay arasında (2. ay vs. 3. ay, $p=0,32$) fark tesbit edilmedi. Mental durum değerlendirmesinde ise 2. ay ile 3. ay (2. ay vs. 3. ay, $p=0,00$) ve 1. ay ile 3. ay skoru (1. ay vs. 3. ay, $p=0,005$) arasında fark tespit edilmesiyle beraber 1. ay ile 2. ay arasında (1. ay vs. 2. ay, $p=1$) fark gözlemlenmedi. KF-36 subgruplarından ağrı skorlamasında 1. ay ile 3. ay arasında (1. ay vs. 3. ay, $p=0,009$) fark tesbit edildi, 1. ay ile 2. ay (1. ay vs. 2. ay, $p=0,06$) ve 2. ile 3. ay (2. ay vs. 3. ay, $p=0,954$) arasında fark tespit edilmedi. Sosyal ilişki skorlarında 3 aylık takiplerinde (1. ay vs. 2. ay, $p=0,88$), (2. ay vs. 3. ay, $p=0,72$), (1. ay vs. 3. ay, $p=0,25$) farklılık gözlemlenmedi. Probiyotik tedavisi alan hastaların genel sağlık algı puanlarının 3 aylık karşılaştırmasında (1. ay vs. 2. ay, $p=0,181$), (2. ay vs. 3. ay, $p=1$), (1. ay vs. 3. ay, $p=0,126$) farklılık görülmedi. KF-36 hayat kalite skoru analizi Tablo 1'de özetlenmiştir. Çalışmaya katılan 20 hastanın albumin, hemoglobin, CRP, sedimentasyon değerleri ile yaş ve cinsiyet dağılımları da not edilmiş olup Tablo 2'de belirtilmiştir.

Hastaların üç aylık Beck depresyon skorları incelendiğinde (1. ay vs. 2. ay, $p=0,363$), (2. ay vs. 3. ay, $p=0,167$), (1. ay vs. 3. ay, $p=1$) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tesbit edilmedi.

Hastalar dışkılama sayıları açısından değerlendirildiğinde; 1. aylık ortalama günlük dışkılama sayısı 2,63 iken 3. aylık ortalama günlük dışkılama sayısı 2,26'ya geriledi, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,37$).

Tartışma

Günümüzde cerrahi tekniklerde gelişmiş yöntemler morbidite ve mortaliteyi azaltmış olsa da postoperatif cerrahi enfeksiyonlar hala önemli bir hastanede kalım nedeni olarak ortaya çıkmaktadır.^{15,16} Postoperatif olarak ortaya çıkan zararlı patojenleri engellemeye yönelik olarak verilen yararlı mikroorganizmaları kapsayan probiyotik tedavisi yeni bir tedavi yaklaşımı olarak ortaya çıkmaktadır.¹⁷

Literatür taramamıza göre postoperatif nekahat döneminde probiyotiklerin etkisini araştıran tek bir çalışma vardır,¹⁸ ancak ülkemizde henüz böyle bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızın literatürdeki çalışmadan farkı; probiyotiklerin etkinliğinin bastırılmasını önlemek amacıyla postoperatif dönemde kemoterapi alabilecekleri için malignite hastaları çalışmaya alınmamıştır. Ayrıca probiyotik tedavisi erken postoperatif antibiyotik tedavileri kesildikten sonra eklenmiştir. Bu şekilde aslında canlı bakteriyel flora elemanlarının en kısa sürede değişen mikrobiyotayı eski haline getirmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada 3 aylık izlem sonrası verilen probiyotik tedavisinin baştaki depresyon durumunu düzeltmeye yetmeyeceğini çalışmamızda tesbit etmişsek de sekiz alt gruptan oluşan hayat kalitesi parametrelerinden bazılarında istatistiksel olarak düzelme sağlandı.

Pellino ve ark.¹⁸ yaşlılarda erken postoperatif probiyotik+ antibiyotik tedavisinin etkisini plasebo+antibiyotik ile karşılaştırmışlardır. Çalışmada karşılaştırma ölçeği olarak hayat kalitesi kullanılmış olup probiyotik alan grupta hayat sosyal fonksiyon skorları daha yüksek olarak tesbit edilmiştir. Çalışmada Duke D skoruna sahip kolon kanseri olguları dışlanmış olsa da opere olan hastaların tanıları hakkında yeterince bilgi verilmemiştir. Çalışmamızda probiyotik tedavisinin daha sade bir şekilde analizinin sağlanması için kanser olguları çalışmadan dışlanmış olup hastaların hiçbiri aynı dönemde kemoterapi kullanmamıştır. Yine çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası sosyal ilişki skorlarında herhangi bir farklılık gözlenmemiş olup probiyotik tedavisinin sosyal ilişkileri değiştirmediği sonucuna varılmıştır.

Mizuta ve ark.¹⁹ tedavi sonrası erken postoperatif dönemde verilen Bifidobakterium tedavisini kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmaya kolorektal kanser tanısı alan hastalar incelenmiş olup postoperatif kemoterapi ile oluşan cevap incelenmiştir. Hastaların genel durumu postoperatif 14. günden başlanarak postoperatif 14. güne kadar gözlenmiştir. Özellikle probiyotik alan hastaların dışkı analizinde tedavi ile yararlı aktinobakterium miktarının kontrol grubuna göre fazla olduğu izlenmiştir. Bunun yanında enflamasyonun aktivitesinin probiyotik alanlarda daha az çıkarımı elde edilmiştir. Çalışmamız Mizuta ve ark.¹⁹ çalışmasına göre postoperatif 3 aylık süreci izlemiş olup herhangi bir dışkı analizini barındırmamaktadır. Ayrıca çalışmamızda kemoterapi verilmeyen hasta grubu değerlendirilmiş olup hayat kalitesi düzeldiği ancak depresyonda istatistiksel bir düzelme olmadığı izlenmiştir.

Çalışmamızda basit günlük aktiviteleri içeren FF'lerde zamanla istatistiksel olarak anlamlı olan düzelme tesbit edilmiştir. Hastaların günlük ev işlerini yapabilme kapasitesi kolaydan zora doğru 4 haftalık periyotlar şeklinde düzelmiştir. ER skorları ile iş ve günlük hayattaki duygu durum incelenmiş olup çalışmamızda zamanla belirgin düzelme gözlenmiştir. Probiyotik alan hastalarda aynı zamanda süre ile ağrının belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir. Postoperatif ilk dönemlerde belirgin etki gözlenmemiş olsa bile mental durumun sonraki dönemlerde

belirgin olarak düzeldiği gözlenmiştir. Aynı durumu hayatta kendini enerjik olarak ifade eden canlılık puanları için de çalışmamızda söylemek mümkündür. Çalışmamızda veri değerlendirmesi için kısıtlayıcı faktör kontrol grubunun olmaması ve değerlendirmenin 20 hastalık dar bir grupta gerçekleştirilmesidir.

Sonuç

İntestinal flora elemanları arasında yer alan *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türleri kolon rezeksiyonu uygulanan hastalarda hayat kalitesini zamansal olarak düzelterek de depresyon statüleri üzerinde herhangi bir değişikliğe yol açmamaktadır. Probiyotik ajanların değerlendirilmesinde verilen probiyotiklere zarar oluşturabilecek kemoterapi ve geniş spektrumlu antibiyotiklerden kaçınılması daha ileri çalışmalar yapılması bu tür ajanların değerlendirilmesinde yararlı olabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi tarafından onaylanmıştır (no: 2014/217-25.09.2014), Hasta Onayı: Detaylı bilgi işlem öncesi hastalara verildi ve bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Bahattin Özlü, Konsept: Memduh Şahin, Dizayn: Tahsin Çolak, Veri Toplama veya İşleme: Memduh Şahin, Özgür Türkmenoğlu, Analiz veya Yorumlama: Memduh Şahin, Bahattin Özlü, Tahsin Çolak, Literatür Arama: Bahattin Özlü, Yazan: Memduh Şahin ve Tahsin Çolak.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59-65.

2. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012;148:1258-1270.
3. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:701-712.
4. Steidler L, Hans W, Schotte L, Neiryneck S, Obermeier F, Falk W, Fiers W, Remaut E. Treatment of murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting interleukin-10. *Science* 2000;289:1352-1355.
5. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:21-35.
6. Rowland I, Capurso L, Collins K, Cummings J, Delzenne N, Goulet O, Guarner F, Marteau P, Meier R. Current level of consensus on probiotic science--report of an expert meeting--London, 23 November 2009. *Gut Microbes* 2010;1:436-439.
7. Ritchie ML, Romanuk TN. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *PLoS One* 2012;7:34938.
8. De la Cochetiere MF, Durand T, Lepage P, Bourreille A, Galmiche JP, Dore J. Resilience of the dominant human fecal microbiota upon short-course antibiotic challenge. *J Clin Microbiol* 2005;43:5588-5592.
9. Sjölund M, Tano E, Blaser M J, Andersson DI, Engstrand L. Persistence of resistant *Staphylococcus epidermidis* after single course of clarithromycin. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1389-1393.
10. Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001;1:101-114.
11. No authors listed. Antibacterial prophylaxis in surgery: I--Gastrointestinal and biliary surgery. *Drug Ther Bull* 2003;41:83-86.
12. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology* 2010;13:3216-3223.
13. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linlokken A, Wilson R, Rudi K. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:1155-1162.
14. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, Picard C, Mouret M, Mercier CH, Matuchansky C. 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;26:475-486.
15. Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, Kazemier G, Hop WC, Greve JW, Terpstra OT, Zijlstra JA, Klinkert P, Jeekel H. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg* 2004;240:738-745.

16. Liu Z, Qin H, Yang Z, Xia Y, Liu W, Yang J, Jiang Y, Zhang H, Yang Z, Wang Y, Zheng Q. Randomised clinical trial: the effects of perioperative probiotic treatment on barrier function and post-operative infectious complications in colorectal cancer surgery- a double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:50-63.
17. Gianotti L, Morelli L, Galbiati F, Rocchetti S, Coppola S, Beneduce A, Gilardini C, Zonenschain D, Nespoli A, Braga M. A randomized double-blind trial on perioperative administration of probiotics in colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2010;16:167-175.
18. Pellino G, Sciaudone G, Candilio G, Camerlingo A, Marcellinaro R, De Fatico S, Rocco F, Canonico S, Riegler G, Selvaggi F. Early postoperative administration of probiotics versus placebo in elderly patients undergoing elective colorectal surgery: a double-blind randomized controlled trial. *BMC Surg* 2013;13(Suppl 2):57.
19. Mizuta M, Endo I, Yamamoto S, Inokawa H, Kubo M, Udaka T, Sogabe O, Maeda H, Shirakawa K, Okazaki E, Odamaki T, Abe F, Xiao JZ. Perioperative supplementation with bifidobacteria improves postoperative nutritional recovery, inflammatory response, and fecal microbiota in patients undergoing colorectal surgery: a prospective, randomized clinical trial. *Biosci Microbiota Food Health* 2016;35:77-87.