

# PROBIOOTIT ÄRTYVÄN SUOLEN OIREYHTYMÄN HOIDOSSA

Tuukkanen Anna  
Kandidaatin tutkielma  
Ravitsemustiede  
Lääketieteen laitos  
Terveystieteiden tiedekunta  
Itä-Suomen yliopisto  
Kesäkuu 2020

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta  
Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö  
Ravitsemustiede  
TUUKKANEN ANNA I: Probiootit ärtyvän suolen oireyhtymän hoidossa  
Kandidaatin tutkielma, 26 sivua  
Ohjaaja: TtT Reija Männikkö  
Kesäkuu 2020

---

Avainsanat: ärtyvän suolen oireyhtymä, IBS, probiootit

## PROBIOOTIT ÄRTYVÄN SUOLEN OIREYHTYMÄN HOIDOSSA

Ärtyvän suolen oireyhtymä (*irritable bowel syndrome*, IBS) on potilaan elämänlaatua heikentävä ja yhteiskunnalle sosioekonomisia kustannuksia aiheuttava yleinen toiminnallinen vatsavaiva. Parantavaa hoitoa ei ole, mutta oireita pyritään lievittämään ja hallitsemaan erityisesti elintapojen muutoksilla ja ruokavaliohoidolla. IBS:n tarkkaa etiologiaa ei tunneta, mutta oireiden taustalla on todettu yhteyksiä suolistomikrobiston koostumuksen muutoksiin ja epätasapainoon. Mikrobiston koostumuksen muokkaamiseen perustuen yhtenä IBS:n oireita lievittäväna hoitomuotona on jo pitkään käytetty probioottisia valmisteita. Probiootit ovat eläviä, ei-patogeenisiä mikro-organismeja, joiden ajatellaan vaikuttavan myönteisesti terveyteen tasapainottamalla ruoansulatuskanavan mikrobistoa. Probioottien tarkka terveyttä edistävä vaikutusmekanismi on vielä epäselvä. Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on selvittää probioottien vaikutusta IBS:n oireisiin viimeaikaisten meta-analyyysien, systemaattisten katsausten sekä randomoitujen kontrolloitujen interventiotutkimusten (*randomized controlled trial*, RCT) pohjalta. Tutkimusnäytön perusteella näyttö probioottien tehokkuudesta IBS:n hoidossa on lupaavaa, mutta vielä ristiriitaista, ja tutkimuksissa esiintyy usein tuloksia sekoittavia puutteita ja harhaa. Yleistä näkemystä tehokkaimmasta kannasta tai kantojen yhdistelmästä, annostuksesta ja valmisteen käyttömuodosta ei ole. Lisää laadukasta, hyvin suunniteltua ja laajamittaista tutkimusta probioottien hyödyistä IBS:n oireiden hoidossa tarvitaan.

## SISÄLTÖ

1. JOHDANTO.....	4
2. ÄRTYVÄN SUOLEN OIREYHTYMÄ.....	5
2.1 Ärtävän suolen oireyhtymän määritelmä .....	5
2.2 Ärtävän suolen oireyhtymän ruokavaliohoito .....	6
3. PROBIOOTIT .....	7
4. PROBIOOTIT ÄRTYVÄN SUOLEN OIREYHTYMÄN HOIDOSSA.....	9
4.1. Probiotit ärtävän suolen oireyhtymän hoidossa yleisesti .....	9
4.2. Probiotit ripulimuotoisen ärtävän suolen oireyhtymän hoidossa .....	13
4.3. Probiotit ummetusmuotoisen ärtävän suolen oireyhtymän hoidossa .....	16
4.4. Probiotit sekamuotoisen ärtävän suolen oireyhtymän hoidossa.....	17
5. POHDINTA.....	19
5.1. Probiotit ja probioottivalmisteet .....	19
5.2. Tutkimusten laatu ja menetelmät.....	21
6. JOHTOPÄÄTÖKSET .....	23
LÄHTEET .....	24

## 1. JOHDANTO

Ärtyvän suolen oireyhtymä (*irritable bowel syndrome*, IBS) on yleinen maha-suolikanavan toiminnallinen vaiva. Sen esiintyvyys Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa on arviolta 10–15 % pääasiassa 15–65-vuotiaiden keskuudessa (Quigley 2016), ja Suomessa vaivasta kärsii ainakin joka kymmenes, naiset kaksi kertaa useammin kuin miehet (Mustajoki 2018). Vaikka kyseessä ei ole elimellinen sairaus, oireisto voi olla hyvinkin hankala ja heikentää potilaan elämänlaatua suuresti. Parantavaa hoitoa IBS:ään ei ole (Färkkilä ym. 2018).

Laajasta tutkimuksesta huolimatta IBS:n toimintamekanismi ei ole vielä täysin selvillä. Yhteisen näkemyksen puuttuessa myöskään tarkkaa ja yleisesti vakiintunutta hoitokäytäntöä ei toistaiseksi ole (Quigley 2016), ja IBS:n oirekuvan monimuotoisuudesta johtuen yhtä, kaikille potilaille sopivaa hoitoa on lisäksi vaikea, jollei jopa mahdoton, kehittää (McKenzie ym. 2016b). Farmakologinen hoito ja muutokset ruokavaliossa eivät aina poista oireita riittävästi ja hoitotulos jää monelle potilaalle epätydyttäväksi, joten tarve muille oireita vähentäville ja elämänlaatua parantaville hoitokeinoille on suuri (Holtmann ym. 2016).

IBS:n oireiden laatuun ja vakavuuteen vaikuttaa monia tekijöitä, kuten suoliston muuntunut mikrobisto tai ohutsuolen mikrobien liikakasvu (Asha ja Khalil 2020). Juuri mikrobiston muokkaukseen perustuvana oireita lievittävä hoitomenetelmä probioottien, elävien mikro-organismien, hyödyntäminen IBS:n hoidossa on suuren mielenkiinnon ja tutkimuksen kohteena. Probioottien toimintamekanismia ihmiskehossa ei tarkkaan tunneta (Dale ym. 2019), mutta mekanismeiksi on esitetty esimerkiksi niiden kykyä alentaa suoliston pH:ta, tuottaa patogeenisille mikrobeille haitallisia aineenvaihduntatuotteita ja estää patogeenien kolonisaatio suolen pintaan kilpailevan kiinnittymisen kautta (Williams 2010). Probioottien vaikutukset ovat kuitenkin hyvin kantakohtaisia, eikä yhden kannan hyödyllisiä vaikutuksia voida varauksetta yhdistää muihin kantoihin (Aro ym. 2014). Tarkkojen, IBS:n oireita lievittävien probioottikantojen tai niiden yhdistelmien tunnistaminen IBS:n ja sen alatyypin hoidossa tarjoaa mahdollisuuksia tehokkaiden ja yksilökohtaisten hoitokeinojen kehittämiseksi.

## 2. ÄRTYVÄN SUOLEN OIREYHTYMÄ

IBS on yleinen ruoansulatuskanavan toiminnallinen häiriö, jossa potilaalla on toistuvia vatsakipuja, vatsan turvotusta ja suolen toimintahäiriöitä (Aro ym. 2014). Oireyhtymään liittyy runsasta terveystalouden käyttöä, sillä vaivan hyvälaatuisuudesta huolimatta oireisto saattaa olla hyvinkin hankala ja elämänlaatua heikentävä. IBS:n suorat kustannukset kattavatkin Suomessa jopa 5 % avohoidon ja lääkkeiden terveystalouksista (Färkkilä ym. 2018). Vaivaan ei ole parantavaa hoitoa, mutta elämänlaatua pyritään kohottamaan ja oireita lievittämään pääasiassa elintapojen muutoksen ja ruokavaliohoidon kautta (Mustajoki 2018).

### 2.1 Ärtävän suolen oireyhtymän määritelmä

IBS on niin kutsuttu toiminnallinen vatsavaiva (Mustajoki 2018). Kyseessä on pikemminkin ominaisuus kuin sairaus, sillä oireiden taustalta ei löydy niitä selittävää suoliston tulehdusta tai muuta elimellistä sairautta. Suolen toiminta on silti selvästi häiriintynyt. Vaiva ei ole vaarallinen eikä se lyhennä elinikää, mutta oireet voivat olla hyvinkin epämiellyttäviä ja potilaan elämänlaatua heikentäviä. Tyypillisiä oireita ovat toistuvat vatsakivut tai epämiellyttävyyden tunne yhdistettynä suolen toiminnan muutoksiin, kuten ulosteen löysyyteen, ummetukseen tai näiden yhdistelmään, sekä mahdollisesti iltaa kohti pahentuva vatsan turvotus ja ilmavaivat sekä epätäydellinen suolen tyhjenemisen tunne (Mustajoki 2018). Oireet usein helpottuvat ulostamisen yhteydessä. Osalla suolistokaasua kertyy tavanomaista enemmän, osalla taas suoli on herkempi supistelemaan ja reagoi voimakkaammin suolen seinän venytykseen aiheuttaen kivun tuntemuksia. Tyypillistä on oireiden ja niiden voimakkuuden vaihtelevuus (Mustajoki 2018) sekä vaivojen pitkäaikaisuus ilman merkittävää muutosta pahempaan (Aro ym. 2014). Toiminnallisista suolistovaivoista kärsivillä potilailla on usein myös muita maha-suolikanavan ulkoisiakin vaivoja, kuten väsymystä, päänsärkyä tai masennusoireita (Färkkilä ym. 2018).

IBS-diagnoosia ei voida osoittaa laboratoriotesteillä tai muilla vastaavilla tarkkoilla määrittäytavoilla, vaan diagnoosi oireyhtymästä tehdään, kun muut mahdolliset oireita aiheuttavat sairaudet on lääkärin toimesta suljettu pois (Mustajoki 2018). Diagnoosin perustana suositellaan lisäksi käytettävän toiminnallisten vatsavaivojen diagnosoinnin ja hoidon avuksi kehitettyä Rooma IV -kriteeristöä (Färkkilä ym. 2018). Oirekuvan perusteella IBS jaetaan myös neljään alatyypin: ripulimuotoiseen ärtävän suolen oireyhtymään (*diarrhea-predominant IBS*, IBS-D), ummetusmuotoiseen ärtävän suolen oireyhtymään (*constipation-predominant IBS*, IBS-C), luokittelemattomaan ärtävän suolen oireyhtymään (*unclassified IBS*, IBS-U) sekä

sekamuotoiseen ärtyvän suolen oireyhtymään (*mixed-type IBS*, IBS-M), jossa ripuli- ja ummetusjaksot vaihtelevat (McKenzie ym. 2016a).

Vaivaan ei ole parantavaa hoitoa tai varsinaista lääkitystä, vaan oireita pyritään hallitsemaan ja lieventämään elintapojen muutosten ja erityisesti ruokavalion keinoin. Stressin vähentämisestä, unenlaadun parantamisesta ja liikunnan lisäämisestä on positiivista näyttöä IBS:n hoidossa (Färkkilä ym. 2018). Joitakin sekä reseptillä että ilman reseptiä saatavia lääkkeitä voidaan lisäksi käyttää esimerkiksi ummetuksen, ilmavaivojen ja ripulin hoitoon. Myös jotkin masennuksen hoitoon käytetyt lääkkeet tai psykologiset hoidot, kuten kognitiivinen oppimisterapia, voivat lievittää oireita (Mustajoki 2018).

Ruokavaliotekijät, kuten jotkin fermentoituvat hiilihydraatit tai kofeiini, voivat pahentaa IBS:n oireita (McKenzie ym. 2016a). Poikkeamat suoliston fysiologisessa toiminnassa, keskushermoston ja suoliston välisessä aivo-suoliakselissa tai suolistomikrobistossa, tulehdusten ja suolistosairauden jälkeiset vaivat sekä psykologiset tekijät, kuten stressi, voivat toimia oireyhtymän laukaisevana tai oireita pahentavana tekijöinä (Färkkilä ym. 2018). Tarkkaa etiologiaa IBS:n taustalla ei kuitenkaan vielä tunneta (Mustajoki 2018).

## **2.2 Ärtyvän suolen oireyhtymän ruokavaliohoito**

Ruokailu pahentaa oireita yli 60 %:lla IBS-potilaista (Färkkilä ym. 2018). Erityisesti kahvin, rasvaisen ja runsasmausteisen ruoan sekä alkoholin nauttiminen voi lisätä tai aiheuttaa oirehdintaa (McKenzie ym. 2016a). IBS:n on myös todettu olevan yhteydessä tiettyihin ravinnon imeytymättömiin hiilihydraatteihin, joista käytetään nimitystä FODMAP (*Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols*) (Mustajoki 2018). FODMAP-yhdisteet kulkeutuvat sulamattomina ohutsuolesta paksusuoleen, jossa suolistomikrobisto käyttää niitä energiakseen tuottaen samalla suolistokaasuja. Yhdisteitä on runsaasti esimerkiksi tietyissä viljavalmisteissa, palkokasveissa, sipuleissa ja kaaleissa (Mustajoki 2018), ja niiden rajoittamisesta vaikuttaisi olevan eniten hyötyä erityisesti vatsan turvotuksesta ja kivusta, ilmavaivoista ja ripulipainotteisesta suolen toiminnasta kärsiville IBS-potilaille. FODMAP-yhdisteitä sisältävien ruoka-aineiden rajoittaminen voi lievittää oireita jopa 70–75 %:lla näistä potilaista (Färkkilä ym. 2018).

Kuitulisästä voi olla apua erityisesti ummetusmuotoisen IBS:n yhteydessä. Vehnäleseiden tapaisten liukenemattomien kuitujen sijaan kuitulisänä tulisi mieluiten käyttää liukoisia kuituja,

kuten pellavansiemeniä (Mustajoki 2018). Kuitulisän käyttö on hyvä aloittaa vähitellen ja nauttia samanaikaisesti runsaasti nestettä epätoivottujen vaikutusten, kuten ilmavaivojen, ehkäisemiseksi (McKenzie ym. 2016a). Epidemiologisten tutkimusten perusteella näyttäisi olevan viitteitä siitä, että vuorokaudessa yli 25 g ravintokuitua saavissa väestöissä esiintyisi vähemmän IBS:ää ja muita suolistoperäisiä sairauksia (Aro ym. 2014). Ei kuitenkaan ole varmuutta siitä, tulisiko IBS-potilaiden kuidunsaannin poiketa terveen väestön suosituksista (McKenzie ym. 2016a).

IBS-potilaan ruokavaliohoitoa suunniteltaessa on laadittava arvio lähtötilanteen ruokavaliosta ja elämäntavoista (McKenzie ym. 2016a). Allergiat ja intoleranssit erityisesti laktoosin ja gluteenin osalta on otettava huomioon IBS:n ulkopuolisten syytekijöiden poissulkemiseksi, ja myös kuidun ja nesteen sekä mausteisten ja rasvaisten ruokien, kofeiinin ja alkoholin saanti sekä mahdollisten probioottien käyttö on aiheellista selvittää. Maidottomasta tai gluteenittomasta ruokavaliosta ei toistaiseksi ole vahvaa näyttöä oireiden lievittäjinä, ja vaikutukset voivat selittyä muilla tekijöillä, kuten näiden ruoka-aineiden karsimisen seurauksena vähentyneillä FODMAP-yhdisteillä. Jos kartoituksen seurauksena toteutetut muutokset ruokavaliossa ja elämäntavoissa tuottavat toivotun tuloksen, ohjeistetaan potilas itsenäiseen ylläpitohoitoon.

Mikäli yllä mainituista toimista ei ole apua, ruokavaliohoidossa siirrytään FODMAP-yhdisteiden rajoittamiseen ravitsemusterapeutin ohjeistuksessa (McKenzie ym. 2016a). Jos rajoitustoimilla saadaan lievitettyä oireita riittävästi, määritetään yksilöllinen, vain oireita aiheuttavat FODMAP-yhdisteet pois rajaava, itsenäisesti ylläpidettävä ruokavalio. Muussa tapauksessa ruokavaliokokeilu on syytä lopettaa ja palauttaa potilas lääkärin vastaanotolle jatkotutkimuksia varten. FODMAP on ainoa IBS:n hoitoon perustellusti sopiva eliminaatiotyypinen ruokavaliohoito, mutta sen tehosta yhdessä esimerkiksi probioottien tai lääkityksen kanssa, tai verrattuna muihin hoitotoihin, ei ole vielä paljon näyttöä (McKenzie ym. 2016a).

### **3. PROBIOOTIT**

Yhdistyneiden kansakuntien elintarvike- ja maatalousjärjestön (*Food and Agriculture Organization*, FAO) sekä Maailman terveysjärjestön (*World Health Organization*, WHO) yleisesti hyväksytyyn määritelmän mukaan probiootit ovat eläviä mikro-organismeja, jotka riittävinä määrinä käytettynä tuottavat terveydellistä hyötyä käyttäjälleen (Hotel 2001).

Yleisimmin käytettyjä probiootteja ovat *Lactobacillus* -suvun maitohappobakteerit, bifidobakteerit ja jotkin hiivat, kuten *Saccharomyces cerevisiae* (Song ym. 2012). Probiootit eivät saa olla patogeenisiä, niiden on säilyttävä elävinä ruoansulatuksen läpi suolistoon saakka ja niiden turvallisuuden ja terveysvaikutusten on oltava todennettuja (Aro ym. 2014). Ihmiskäyttöön hyödynnetäänkin yleensä ihmisperäisiä mikrobeja lajeista, joilla patogeenisiä kantoja on mahdollisimman vähän. Probiootteja on käytetty hapatetuissa elintarvikkeissa, kuten jogurteissa, juustoissa ja hapankaalivalmisteissa jo vuosisatoja (Song ym. 2012), ja nykyään valmisteita on saatavilla ruoan lisäksi myös ravintolisinä kapseli-, jauhe- ja tablettimuodossa joko yhden tai useamman kannan viljelminä.

Probioottien tarkkoja vaikutusmekanismeja IBS:n hoidossa ei vielä täysin tunneta. Probioottien katsotaan vaikuttavan terveyttä edistävästi muun muassa suolen pH:n alentamisen kautta, vähentämällä patogeenisten mikrobien kolonisaatiota ja vaikuttamalla isännän immuunivasteeseen (Williams 2010). Terveysvaikutusten on osoitettu olevan hyvin kantakohtaisia, eikä yhteen kantaan liitettyjä terveysvaikutuksia voida välttämättä yhdistää edes muihin saman bakteerilajin edustajiin (Aro ym. 2014). Yhdistelmissä yksittäiset kannat voivat myös vaikuttaa eri tavalla kuin yksinään. Myös probioottivalmisteen käyttömuoto (tabletti, kapseli tai jauhe) ja annosmäärä voivat muuttaa vastetta. Probioottien on kestävä mahahappoja ja sappisuoloja, ja mielellään myös onnistuttava kolonisoitumaan suolen limakalvoon ainakin väliaikaisesti. Pysyvää kolonisaatiokykyä ei kuitenkaan ole havaittu, vaan vaikutus tyypillisesti häviää probiootin käytön lopettamisen jälkeen 2–3 viikossa (Aro 2014). Toistaiseksi yleistä näkemystä hyötyjen saavuttamiseen tarvittavasta mikrobien vähimmäismäärästä ei myöskään ole saavutettu, mutta niitä arvellaan tarvittavan useita miljardeja, jotta haluttu kolonisaatio voi tapahtua (Williams 2010).

McKenzien ym. (2016a) mukaan probiootit ovat yksi tutkituimmista IBS:n hoitomuodoista, ja siten herättäneet paljon mielenkiintoa sekä potilaiden että terveydenhuollon ammattilaisten keskuudessa. Näyttöä probioottien tehosta on erityisesti suolistoon liittyvien häiriöiden hoidossa. Muissa tiloissa tulokset ovat usein ristiriitaisia (Williams 2010). Rajallisen näytön vuoksi tarkkoja probioottivalmisteiden käyttösuosituksia ei ole toistaiseksi ollut mahdollista antaa, mutta niitä pidetään yleisesti turvallisina ja hyvin siedettyinä sekä terveille että IBS:stä kärsiville henkilöille (McKenzie ym. 2016b). Mahdollisina sivuvaikutuksina koetaan yleisemmin turvotusta ja ilmavaivoja (Williams 2010). Kaikissa suolistoperäisissä sairauksissa probioottien käyttöä ei kuitenkaan suositella, sillä esimerkiksi Crohnin taudissa niiden vaikutus on havaittu tehottomaksi (ESPEN 2020). On myös jokseenkin mahdollista, että probiootit

elävinä organismeina voivat aiheuttaa patologista tulehdusta erityisesti vakavasti sairailta ja madaltuneen immuunipuolustuksen tiloissa (Williams 2010).

Näyttö probiootteihin yhdistetyistä laaja-alaisista terveystähtämistä on vielä monilta osin vähäistä, eikä saatuja tutkimustuloksia ole aina pystytty toistamaan. Raja Euroopan Unionissa hyväksytyjen ja kiellettyjen elintarvikkeiden terveystähtämien osalta on myös erityisesti probioottien kohdalla häilyvä, ja Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen (*European Food Safety Authority*, EFSA) on tämän vuoksi suhtautunut pidättyvästi probiooteista esitettyjen terveystähtämien hyväksymiseen. (Aro ym. 2014)

#### **4. PROBIOOTIT ÄRTYVÄN SUOLEN OIREYHTYMÄN HOIDOSSA**

Probioottien vaikutukset IBS:n hoidossa ovat herättäneet suurta mielenkiintoa, ja aiheesta on toteutettu useita meta-analyysjä, systemaattisia katsauksia ja laadukkaita kliinisiä tutkimuksia. Tutkimuskohteena on käytetty vaihtelevin tuloksin niin yksittäisiä probioottikantoja kuin monikantaisia yhdistelmävalmisteitakin. IBS-alatyypin asettaminen tutkittavia rajaavaksi ja ryhmittäväksi tekijäksi voisi vähentää tutkimustuloksissa näkyvää variaatiota, mutta tarkka jaottelu on haastavaa IBS:n oireiden vaihtelevuuden ja jossain määrin edelleen vaikeasti määriteltävän syy–seuraussuhteen vuoksi (Lyra ym. 2016). Monet tutkimukset käsittelevät probioottien vaikutusta IBS:n hoidossa yleisesti erittelemättä tuloksia IBS-alatyypin mukaan (Taulukko 1), mutta erityisesti ripulimuotoista (Taulukko 2) ja ummetusmuotoista IBS:ää (Taulukko 3) on tutkittu myös omina kokonaisuuksinaan.

##### **4.1. Probiootit ärtyvän suolen oireyhtymän hoidossa yleisesti**

Neljätoista kaksoissokkoutettua ja satunnaistettua tutkimusta sisältänyt, IBS:ää yleisesti tutkinut meta-analyysi (Liang ym. 2019) totesi probioottien voivan lievittää IBS:n yleisiä oireita erityisesti, kun niitä nautittiin *Lactobacillus*- ja *Bifidobacterium*-suvuista koostuvina yhdistelmävalmisteina. Toinen laktobasillien ja bifidobakteereiden vaikutuksia tutkinut meta-analyysi (Sun, J. ym. 2020) ei kuitenkaan havainnut kyseisistä kannoista hyötyä yksittäin käytettynä lumevalmisteeseen verrattuna, joskin heterogeenisyys tulosten välillä oli suurta. Pratt ja Campbell (2019) toisaalta havaitsivat kapselimuotoisen bifidobakteerivalmisteen lievittäneen merkittävästi vatsakipua kolmessa tutkimuksessa, ja totesivat bakteerikannan ja annostuksen lisäksi myös käyttömuodon vaikuttavan probioottivalmisteen tehokkuuteen.

Myös Ford ym. (2018) havaitsivat 53 tutkimusta sisältäneessä systemaattisessa katsauksessaan trendin bifidobakteerien hyödyistä IBS:n hoidossa. Vaikka bakteerikantojen yhdistelmillä ja yksittäisillä kannoilla nähtiin voivan olla positiivista vaikutusta IBS:n yleisoiireisiin, ilma-vaivoihin ja vatsakipuun, ei katsauksessa pystytty osoittamaan tarkasti mitkä kannat tai yhdistelmät olisivat tehokkaimpia, tai mitkä toimisivat kullekin IBS-alatyypille parhaiten. Dale ym. (2019) meta-analyysin mukaan probiooteilla oli merkitsevästi parantavaa vaikutusta IBS-oiireisiin lumevalmisteeseen verrattuna erityisesti vähintään 8 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa, joissa käytössä oli monikantainen valmiste. McKenzie ym. (2016b) puolestaan havaitsivat 35 RCT-tutkimusta sisältäneessä systemaattisessa katsauksessaan kliinisesti merkitseviä parannuksia vatsakipuihin sekä yksi- että monikantaisilla valmisteilla, mutta ei lainkaan vaikutuksia ilmavaivoihin minkään IBS-alatyypin kohdalla. Kaikkien oireiden parantuminen probioottivalmisteita käyttämällä on katsauksen mukaan epätodennäköistä.

*Bifidobacterium bifidum* -kannan vaikutuksia tutkinut RCT-tutkimus (Guglielmetti ym. 2011) havaitsi probioottia käyttäneessä ryhmässä (n=60) merkitsevän parannuksen yleisissä IBS:n oireissa kontrolliryhmään (n=62) nähden. Seitsenasteisella Likert-asteikolla arvioituna oireet vähenivät probioottiryhmässä 0,88 pistettä, ja kontrolliryhmässä vain 0,16 pistettä. Probiootilla nähtiin merkitsevä vaikutus myös elämänlaadun kohentumiseen sekä vatsakivun ja turvotuksen lieventymiseen. Intervention jälkeen 43 % probioottiryhmästä ja 8 % kontrolliryhmästä koki oireidensa lievittyneen riittävästi. Vaikutus oli nähtävissä neliviikkoisen tutkimuksen toisesta viikosta alkaen aina tutkimuksen loppuun saakka.

*Lactobacillus plantarium* osoittautui intialaistutkimuksessa tehokkaaksi IBS:n oireiden lievittäjäksi erityisesti vatsakivun ja turvotuksen suhteen (Ducrotte ym. 2012). Intian IBS-potilaiden keskuudessa juuri ylävatsaoireet, kuten turvotus, ovat hyvin tyypillisiä. Neljä viikkoa kestäneen tutkimuksen (n=214) päätteeksi vatsakivun toistumistiheys vähentyi probioottiryhmässä 51,9 %, ja 78,1 % arvioi saamansa hoidon tehokkuuden hyväksi tai erinomaiseksi. Kontrolliryhmässä vastaavat osuudet jäivät 13,6 % ja 8,1 %:iin. Probiootin tehokkuus vatsakivun lieventämisessä oli parempi kasvis- kuin sekasyöjien keskuudessa, mikä saattaisi viitata vaikutusten perustuvan osin interaktioon ravintoaineiden tai niiden metabolian kanssa.

*Lactobacillus acidophilusta* tutkittaessa (Lyra ym. 2016) ei toisaalta havaittu merkitseviä eroja tutkimusryhmien välillä; kokonaisuoreet parantuivat merkitsevästi 12-viikkoisen intervention aikana sekä kontrolliryhmässä että molemmissa kahta eri annostusta käyttäneissä probioottiryhmissä (n=391). Kaikissa ryhmissä elämänlaatu parani, ja 25 % tutkittavista koki oireidensa

lieventyneen riittävästi. Muutos jäi aivan kliinisen merkitsevyyden alarajoille kaikissa ryhmissä osoittaen, ettei *L. acidophiluksen* vaikutus IBS:n oireisiin ollut tässä tutkimuksessa juurikaan lumevalmistetta parempi.

*Saccharomyces cerevisiae* osoittautui myös lumevalmisteen veroiseksi ranskalais-tutkimuksessa (Pineton de Chambrun ym. 2014). Kahdeksan viikkoa kestäneen ja 179 tutkittavaa sisältäneen tutkimuksen aikana vatsakivuissa todettiin merkitsevä parannus sekä probiootti- että kontrolliryhmässä ilman merkitsevää eroa ryhmien tai IBS-alatyyppeiden välillä. Kolmen viikon jälkiseurannassa vatsakivun koettiin lisääntyneen uudestaan vain probioottiryhmällä viikko viimeisen annoksen nauttimisen jälkeen, viitaten siihen, että kyseisen kannan vaikutus IBS-potilailla on ohimenevä ja rajoittuu vain tuotteen käyttöhetkeen.

Nelikantaiset muun muassa laktobasilleja sisältäneet probioottivalmisteet paransivat kahdessa tutkimuksessa merkitsevästi yleisoireita ja vatsakipua (Sisson ym. 2014) sekä turvotusta (Jafari ym. 2014) verrattuna lumevalmisteseen. Sissonin ym. (2014) mukaan ryhmien väliset erot tasoittuivat neljä viikkoa 12-viikkoisen tutkimuksen jälkeen probioottiryhmän oireiden lisääntyessä, viitaten tarpeeseen probiootin pidemmälle tai jatkuvalla käytöllä. Samalla kontrolliryhmän oireet lieventyivät. Lieventymisen syyt jäivät vielä epäselviksi ja spekulatiivisiksi. Merkitsevää muutosta elämänlaadussa ei näkynyt kummassakaan tutkimusryhmässä. Myös Jafarin ym. (2014) tutkimuksessa havaittiin oireiden alkaneen jokseenkin palata neliviikkoisen tutkimuksen jälkeisen kuukauden aikana.

Samansuuntaisia tuloksia saivat Begtrup ym. (2013) kuusi kuukautta kestäneessä tutkimuksessa kolmikantaisella laktobasilleja ja bifidobakteereita sisältäneellä probioottivalmisteella. Elämänlaadun koettiin parantuneen sekä probiootti- että kontrolliryhmässä ilman merkitsevää eroa ryhmien välillä. Oireita lievittävä vaikutus myös heikentyi molemmissa ryhmissä interventiojakson jälkeen. Myöskään kahdeksankantainen VSL#3-probioottivalmiste ei osoittautunut merkitsevästi vaikuttavammaksi vatsakivun, turvotuksen, suolen toiminnan ja elämänlaadun suhteen lumevalmisteseen verrattuna viisi RCT-tutkimusta sisältäneessä systemaattisessa katsauksessa ja meta-analyysissä (Connell ym. 2018). Merkitsevien vaikutusten havaitsemista saattoi tosin vaikeuttaa saatavilla olleiden tutkimusten vähäisyys ja pienet otoskoot, lyhyet interventiojaksot ja IBS-alatyyppeiden huomiotta jättäminen.

Taulukko 1. Randomoituja kontrolloituja tutkimuksia probiooteista ärtyvän suolen oireyhtymän hoidossa yleisesti

Viite (vuosi)	Aineistokoko (% naisia) ikäjakauma	Kesto	Probiootti (annostus cfu/pv)	Päätemuuttujat	Tärkeimmät tulokset
Lyra ym. (2016)	391 (75 %) 18–65 vuotta	12 vk	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (10 <sup>9</sup> –10 <sup>10</sup> cfu/pv)	Vähentynyt IBS-SSS-pistemäärä (vatsakipu, turvotus, suolen toiminta, elämänlaatu)	Parannus oireissa sekä probiootti- että kontrolliryhmissä, ei merkitsevää eroa ryhmien välillä
Pineton ym. (2015)	179 (86 %) 18–75 vuotta	8 vk	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (8x10 <sup>9</sup> cfu/pv)	Vatsakipu ja epämukavuuden tunne, turvotus, suolen toiminta, ulosteen koostumus	Parannus oireissa ulosteen koostumusta lukuun ottamatta sekä probiootti- että kontrolliryhmissä, ei merkitsevää eroa ryhmien välillä
Jafari ym. (2014)	108 (60 %) 20–70 vuotta	4 vk	<i>Bifidobacterium animalis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii bulgaricus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> (8x10 <sup>9</sup> cfu/pv)	Turvotus, vatsakipu ja epämukavuuden tunne, epätäydellisen suolen tyhjentymisen tunne	Parannus oireissa probioottiryhmässä verrattuna kontrolliin
Sisson ym. (2014)	186 (69 %) 18–65 vuotta	12 vk	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>L. planetarium</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Enterococcus faecium</i> (10x10 <sup>9</sup> cfu/pv)	Vähentynyt IBS-SSS-pistemäärä (vatsakipu, turvotus, suolen toiminta, elämänlaatu)	Parannus IBS-SSS-kokonaispisteissä, vatsakivussa ja suolen toiminnassa probioottiryhmässä verrattuna kontrolliin
Begtrup ym. (2013)	131 (74 %) 18–50 vuotta	6 kk	<i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium</i> (52x10 <sup>9</sup> cfu/pv)	Vatsakipu ja epämukavuuden tunne, suoliston oireet, elämänlaatu	Parannus oireissa sekä probiootti- että kontrolliryhmissä, ei merkitsevää eroa ryhmien välillä
Ducrotte ym. (2012)	214 (29 %) 18–70 vuotta	4 vk	<i>Lactobacillus plantarum</i> (10x10 <sup>9</sup> cfu/pv)	Vatsakipu, turvotus, epätäydellisen suolen tyhjentymisen tunne	Parannus oireissa probioottiryhmässä verrattuna kontrolliin
Guglielmetti ym. (2011)	122 (70 %) 18–68 vuotta	4 vk	<i>Bifidobacterium bifidum</i> (1x10 <sup>9</sup> cfu/pv)	Vatsakipu, turvotus, epätäydellisen suolen tyhjentymisen tunne, suolen toiminta	Parannus oireissa probioottiryhmässä verrattuna kontrolliin

cfu = colony-forming units, pesäkkeen muodostavaa yksikköä; IBS-SSS = IBS Symptom Severity Score, IBS-oireiden vakavuusasteikko

## 4.2. Probiotit ripulimuotoisen ärtyvän suolen oireyhtymän hoidossa

*Lactobacillus gasserin* havaittiin parantavan oireita kahdeksanviikkoisessa 51 IBS-D-potilasta käsittäneessä tutkimuksessa (Shin ym. 2018). Elämänlaadussa näkyi merkitsevä parannus sekä probiootti- että kontrolliryhmässä ilman merkitsevää eroa ryhmien välillä. Suolen läpikulku-aika kuitenkin hidastui ja yleiset oireet, kuten ripuli, väsymys ja ärtymys, paranivat merkitsevästi vain probioottiryhmässä. Probiotin käytön vaikutuksena myös suolistomikrobistossa tapahtui terveyttä edistäviä muutoksia, kun *Firmicutes*-suvun bakteeriston osuus väheni ja *Actinobacteria*- ja *Bacteroidetes*-suvut lisääntyivät. IBS-D:n oireiden lieventymisen arveltiin johtuvan juuri mikrobiston tasapainottumisesta.

*Clostridium butyricumilla* havaittiin myös lumevalmisteeseen verrattuna merkitsevä positiivinen vaikutus IBS-D:n yleisiin oireisiin, erityisesti elämänlaatuun ja suolen toimintaan, mutta ei niinkään vatsakipuun ja turvotukseen (Sun, Y. ym. 2018). Probiotin nähtiin tarjoavan merkitsevää hyötyä erityisesti keskivoimakkaista tai voimakkaista oireista kärsiville potilaille. Mikrobiston monimuotoisuudessa ei nähty merkitsevää muutosta, mutta *Clostridium sensu stricto* -suvun bakteerien määrä vähentyi probiotin käytön myötä. *Clostridium* -suku saattaisi vaikuttaa IBS-oireisiin voimistamalla butyraatin, lyhytketjuisen rasvahapon, sisäelinyliherkkyyttä lisäävää vaikutusta, ja näin edistää suolistoperäisen kivun tuntemuksia.

14-kantainen probioottivalmiste vähensi merkitsevästi vatsakivun vakavuutta ja paransi kaikkia elämänlaadun osa-alueita lumevalmisteeseen verrattuna 400:n IBS-D-potilaan tutkimuksessa (Ishaque ym. 2018). Ero probiootti- ja kontrolliryhmän välillä oli tilastollisesti merkitsevä jokaisena tutkimuksen aikaisena mittausajankohtana. Muutosta mitattiin IBS-oireiden summamuuttujalla (IBS-SSS, asteikko 0–500 pistettä), joka laski tutkimuksen loppuun mennessä probioottiryhmässä 223 pistettä ja kontrolliryhmässä 157 pistettä. Vatsakipu aleni probioottiryhmässä 69 %, ja kontrolliryhmässä 47 %. Kaikki tutkittavat arvioivat alkumittauksessa oireensa kohtalaisiksi tai vakaviksi, mutta tutkimuksen lopuksi 52,5 % probioottiryhmästä ja 39,1 % kontrolliryhmästä arvioi oireensa miedoiksi. Yli 80 % probioottia käyttäneistä ja noin puolet kontrolliryhmästä koki oireidensa parantuneen, ja täysin oireettomiksi itsensä koki 33,7 % probiootti- ja 12,8 % kontrolliryhmästä.

11-kantainen probioottivalmiste ei toisaalta osoittautunut selvästi lumevalmistetta paremmaksi 107:n tutkittavan israelilaistutkimuksessa (Hod ym. 2017). Molemmat valmisteet paransivat merkitsevästi kaikkia oireita ilman merkitsevää eroa ryhmien välillä. Mikrobianalyysi osoitti

bifidobakteerien, laktobasillusten ja streptokokkien määrän lisääntyneen probioottiryhmällä, mutta muutos jäi alle tilastollisen merkitsevyyden rajan todennäköisesti pienen otoskoon vuoksi. Viikoittainen arvio riittävästä oireiden helpottumisesta oli probioottiryhmällä säännönmukaisesti kontrolliryhmää korkeampi koko hoitojakson ja jälkiseurannan ajan. Myös ulosteen koostumuksen koettiin normalisoituneen probioottiryhmässä paremmin, mutta probiootilla ei koettu olevan vaikutusta vatsakipuun. Riittävän vasteen saavutti kokonaisuudessaan 48 % probioottiryhmästä, kontrolliryhmästä vain 12 %. Elämänlaadun positiivinen muutos oli myös probioottia käyttäneillä suurempi kuin kontrolliryhmällä, vaikka tämäkään muutos ei saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä.

Kahta *Lactobacillus plantarum*-kantaa ja *Pediococcus acidilacticia* sisältäneen kolmikantaisen probioottivalmisteen havaittiin kuitenkin parantaneen elämänlaatua tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevästi lumevalmisteeseen verrattuna 84:n IBS-D-potilaan RCT-tutkimuksessa (Lorenzo-Zúñiga ym. 2014). Probioottivalmisteen käyttäjät jaettiin annosmäärän perusteella kahteen ryhmään. Viisinkertaisesta annoserosta huolimatta näiden ryhmien välillä ei havaittu merkitsevää eroa vasteessa, mutta suuremmalla annostuksella vaste saavutettiin hiukan nopeammin. Parannusta havaittiin kaikilla arvioiduilla osa-alueilla enemmän kuin kontrolliryhmässä, tosin merkitsevästi vain mielenterveyden osiossa. Myös vatsakipu lieventyi probioottiryhmissä, mutta vain jokseenkin merkitsevästi, mahdollisesti pienen otoskoon vuoksi. Suoliston toimintaan liittyvä ahdistuneisuus väheni merkitsevästi, mutta eroja tutkimusryhmien välillä ei havaittu. Vaste näkyi vasta koko kuuden tutkimusviikon jälkeen. Post hoc- analyysissä hyvän ja jokseenkin hyvän vasteen saaneiden potilaiden määrä oli kuitenkin kokonaisuudessaan suurempi probioottivalmistetta nauttineilla kuin kontrolliryhmässä.

British Dietetic Associationin yhdeksän systemaattista katsausta ja 35 RCT-tutkimusta sisältänyt systemaattinen katsaus ei toisaalta havainnut kliinisesti merkitsevää parannusta IBS:n ripulioireisiin millään annosspesifillä probioottivalmisteella, vaikka sekä yksi- että monikantaisten valmisteiden mahdollisista muista hyödyistä saatiinkin vähintäänkin marginaalista näyttöä (McKenzie ym. 2016b).

Taulukko 2. Randomoituja kontrolloituja tutkimuksia probiooteista ripulimuotoisen ärtyvän suolen oireyhtymän hoidossa

Viite (vuosi)	Aineistokoko (% naisia) ikäjakauma	Kesto	Probiootti (annostus cfu/pv)	Päätemuuttujat	Tärkeimmät tulokset
Ishaque ym. (2018)	400 (70 %) 18–55 vuotta	16 vk	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> spp. <i>Bulgaricus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>Lactococcus lactis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> (8x10 <sup>9</sup> cfu/pv)	Vatsakipu, turvotus ja suolen toiminta IBS-SSS-asteikolla, elämänlaatu	Parannus oireissa probioottiryhmässä kontrolliryhmään verrattuna
Shin ym. (2018)	51 (57 %) 20–55 vuotta	8 vk	<i>Lactobacillus gasseri</i> (10x10 <sup>9</sup> cfu/pv)	Suolen toiminta, yleiset oireet, elämänlaatu	Parannus oireissa probioottiryhmässä kontrolliryhmään verrattuna
Sun ym. (2018)	200 (42 %) 18–65 vuotta	4 vk	<i>Clostridium butyricum</i> (5,7x10 <sup>7</sup> cfu/pv)	Muutos IBS-SSS-pistemäärässä (vatsakipu, turvotus, suolen toiminta, elämänlaatu)	Parannus oireissa turvotusta ja kipua lukuun ottamatta probioottiryhmässä kontrolliryhmään verrattuna
Hod ym. (2017)	107 (100 %) 18–70 vuotta	8 vk	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactococcus lactis</i> (25x10 <sup>9</sup> cfu/pv)	Vatsakipu, ulosteen koostumus	Parannus oireissa sekä probiootti- että kontrolliryhmissä, ei merkitsevää eroa ryhmien välillä
Lorenzo-Zúñiga ym. (2014)	84 (63 %) 20-70 vuotta	6 vk	<i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Pediococcus acidilactici</i> (1-3x10 <sup>9</sup> cfu/pv ja 3-6x10 <sup>9</sup> cfu/pv)	Elämänlaatu	Parannus oireissa probioottiryhmissä kontrolliryhmään verrattuna
Cha ym. (2012)	50 (48 %) 19–63 vuotta	10 vk	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. longum</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> (10x10 <sup>9</sup> cfu/pv)	Yleiset oireet, ulosteen koostumus ja ulostamistiheys, elämänlaatu	Parannus oireissa probioottiryhmässä kontrolliryhmään verrattuna

cfu = colony forming units, pesäkkeen muodostavaa yksikköä; IBS-SSS = IBS Symptom Severity Score, IBS-oireiden vakavuusasteikko

### 4.3. Probiotit ummetusmuotoisen ärtyvän suolen oireyhtymän hoidossa

*Saccharomyces cerevisiaeta* tutkittaessa havaittiin merkitsevä parannus vatsakivussa, elämänlaadussa ja muissa IBS:n oireissa sekä probiootti- että kontrolliryhmässä, mutta ryhmien välinen ero oli merkitsevä probiootin eduksi vain IBS-C-potilailla (n=180) vatsakivun ja turvotuksen osalta (Spiller ym. 2016). Kyseiset oireet lieventyivät 34 % alkutilanteeseen nähden, ja vaste oli nähtävissä koko tutkimuksen ajan. *Saccharomyces cerevisiaen* IBS-C:n oireita lieventävä vaikutus saattaa perustua sen merkittävälle kyvyille fermentoitua ohutsuolessa, jonka seurauksena lyhytketjuisten rasvahappojen määrä suolistossa lisääntyy ja suoliston liike nopeutuu. Tämä tutkimus oli jatkoa aiemmin toteutetulle, puolet pienempää annostusta käyttäneelle ja probiootin eduksi merkitsevän oireiden parannuksen havainneelle tutkimukselle.

*Bifidobacterium animalis* jogurttipohjaisessa valmisteessa paransi kuusiviikkoisessa tutkimuksessa IBS-C-potilaiden turvotuksen ja ummetuksen oireita merkitsevästi enemmän kontrolliryhmään verrattuna (Guyonnet ym. 2007). Vakavasta ummetuksesta kärsivät kokivat suurimman hyödyn erityisesti ummetukseen liittyvissä oireissa: ulostamistiheys lisääntyi alle kolmesta kerrasta viikossa keskimäärin kuuteen kertaan viikossa. Elämänlaadulliset tekijät, yleiset ruoansulatusoireet sekä vatsakivut lieventyivät sekä probiootti- että kontrolliryhmissä ilman merkitsevää eroa ryhmien välillä.

Toinen jogurttipohjaisen, *Bifidobacterium lactista* sisältäneen probioottivalmisteiden vaikutusta selvittänyt 12-viikkoinen tutkimus havaitsi merkitsevää parannusta sekä probiootti- että kontrolliryhmässä IBS-C-potilaiden oireissa (Roberts ym. 2013). Merkitsevä ero probioottivalmisteiden eduksi havaittiin yleisten oireiden lieventymisessä vasta viikolla 8 viitaten mahdolliseen viiveeseen probioottien vaikutuksen ilmenemisessä. Viikolla 12 tutkimusryhmien väliset muutokset oireiden vakavuudessa, ummetuksessa, IBS:ään liittyvässä kivussa ja turvotuksessa kääntyivät kuitenkin merkitsevästi lumevalmisteiden eduksi. Suuri tutkimuksen keskeyttäneiden tutkittavien määrä saattoi toisaalta sekoittaa tuloksia, eikä tutkimuksessa päästy selvytyteen siitä, johtuivatko saavutetut edut tuotteeseen lisätyistä probiooteista vai maitopohjaisesta jogurttituotteesta itsestään.

IBS-C-potilaisiin keskittyneessä italialaistutkimuksessa monikantaisten probioottivalmisteiden todettiin vaikuttavan myönteisesti suolistomikrobiston koostumukseen ja IBS-C:n oireisiin (Mezzasalma ym. 2016). Probioottivalmisteet koostettiin laktobasillien ja bifidobakteerien

kannoista, joiden vaikuttavuus suolen solukudokseen oli jo tutkimusta edeltäen todennettu *in vitro*-menetelmin. Interventioryhmiä oli kaksi, joista kummallakin oli käytössä eri kantoja sisältävä valmiste. Probioottiryhmien elämänlaatu ja yleiset oireet paranivat intervention aikana merkitsevästi enemmän kuin kontrolliryhmällä. Myös laktobasillien ja bifidobakteerien määrä suolistossa kasvoi probioottivalmisteiden käyttäjillä, ja muutokset bifidobakteereita lukuun ottamatta näkyivät vielä jälkikontrollissa 30 päivää intervention jälkeen. Probioottiryhmien välillä ei juuri havaittu tilastollisesti tai kliinisesti merkitseviä eroja.

British Dietetic Associationin yhdeksän systemaattista katsausta ja 35 RCT-tutkimusta sisältänyt IBS:ää yleisesti käsitellyt systemaattinen katsaus ei havainnut probioottivalmisteiden käytöllä merkitsevää parannusta IBS:stä johtuvaan ummetukseen (McKenzie ym. 2016b).

#### **4.4. Probiootit sekamuotoisen ärtyvän suolen oireyhtymän hoidossa**

Sekamuotoista, samoin kuin spesifisti luokittelematonta IBS:n alatyyppejä käsitteleviä, probioottien vaikutusta selvittäneitä laadukkaita tutkimuksia ei toistaiseksi juurikaan ole. Vaikka kuhunkin tyyppiin lukeutuneiden tutkittavien osuus koko tutkimuspopulaatiosta olisikin esitetty artikkelissa, kuten Lyran ym. (2016) ja Roberts ym. (2013) tutkimuksissa, tuloksia on usein tulkittu vain alatyypit huomiotta jättävällä yleisellä tasolla. Pineton de Chambrun ym. (2014) kuitenkin mainitsevat, ettei havaittavaa eroa näkynyt probioottivalmisteen vaikutuksessa vatsakipuun ja epämiellyttäviin tuntemuksiin IBS-D:n, IBS-C:n ja IBS-M:n välillä. Myös Dale ym. (2019) mainitsevat alatyypin vaikutuksen olleen merkityksetön probiooteista saatuun vasteeseen. Tyypillinen IBS-oirekuvan vaihtelu voi osaltaan myös vaikeuttaa tarkkaa alatyypin diagnoosia ja tyyppikohtaisten muutosten luotettavaa tarkastelua.

Taulukko 3. Randomoituja kontrolloituja tutkimuksia probiooteista ummetusmuotoisen ärtyvän suolen oireyhtymän hoidossa

Viite (vuosi)	Aineistokoko (% naisia) ikäjakauma	Kesto	Probiootti (annostus cfu/pv)	Päätemuuttujat	Tärkeimmät tulokset
Mezzasalma ym. (2016)	157 18–65 vuotta	60 pv	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. reuteri</i> (10x10 <sup>9</sup> cfu/pv)  <i>L. planetarium</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium animalis lactis</i> (15x10 <sup>9</sup> cfu/pv)	Turvotus, vatsakipu, ummetus, ilmavaivat, elämänlaatu	Parannus oireissa probioottiryhmissä kontrolliryhmään verrattuna
Spiller ym. (2015)	379 (84 %) 18–75 vuotta	12 vk	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (8x10 <sup>9</sup> cfu/pv)	Vatsakipu ja epämukavuuden tunne, yleiset oireet, elämänlaatu	Parannus vatsakivuissa ja turvotuksessa IBS-C -ryhmässä kontrolliryhmään verrattuna
Roberts ym. (2013)	179 (83 %) 18–65 vuotta	12 vk	<i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii bulgaricus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> (12,5x10 <sup>9</sup> cfu/pv)	Suolen toiminta, ulosteen koostumus, turvotus, vatsakipu, ilmavaivat, elämänlaatu	Parannusta oireissa sekä probiootti- että kontrolliryhmässä
Guyonnet ym. (2007)	274 (73 %) 18–65 vuotta	6 vk	<i>Bifidobacterium animalis</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> (12,5x10 <sup>9</sup> cfu/pv)	Elämänlaatu, vatsakipu ja epämukavuuden tunne, turvotus, yleiset oireet, ulosteen koostumus ja ulostamistiheys	Parannusta oireissa sekä probiootti- että kontrolliryhmässä

cfu = colony-forming units, pesäkkeen muodostavaa yksikköä; IBS-C = ummetusmuotoinen ärtyvän suolen oireyhtymä

## 5. POHDINTA

Yllä esitettyjen meta-analyysien, systemaattisten katsausten ja RCT-tutkimusten mukaan probioottien tehosta IBS:n oireiden hoidossa on näyttöä, mutta tulokset ovat edelleen monin osin ristiriitaisia. Laktobasilli- ja bifidobakteerikannoista vaikuttaisi olevan eniten myönteistä tutkimusnäyttöä IBS:n hoidossa yleisesti, mutta usein myös kontrollivalmisteen käytöllä havaittu lumevaikutus on ollut merkittävä. IBS-D:n hoidossa probiooteilla voidaan havaita tässä kirjallisuuskatsauksessa käsiteltyjen tutkimusten perusteella vähintäänkin lumevalmistetta vastaavaa hyötyä, ja erityisesti suoliston toimintaan liittyvien ripulityyppisten oireiden ja elämänlaadun kohdalla usein myös merkitsevää eroa oireistossa probioottien eduksi. IBS-C:n oireissa yhtä selvää yhtenäistä vaikutusta ei pystytä havaitsemaan, mutta toisaalta myös tutkimusnäyttöä on IBS-D:tä vähemmän. IBS-M:n ja IBS-U:n suhteen ei tässä katsauksessa voida ottaa kantaa probioottien vaikuttavuuteen kyseisten alatyypin hoidossa lainkaan juuri laadukkaan tutkimusnäytön puutteen vuoksi.

### 5.1. Probiootit ja probioottivalmisteet

Probiootteja on käytetty ruoanvalmistuksessa hapatetuissa ruokalajeissa jo vuosisatoja, ja niiden turvallisuus ja siedettävyys terveellä väestöllä ja IBS:n hoidossa on hyvä. Vaikka probiootteja on hyödynnetty myös IBS:n hoidossa oireiden parantamiseksi jo pitkään, ei vielä ole selvää, mikä bakteerikanta tai laji olisi tehokkain. Lajien sisäinen variaatio eri kantojen vaikutuksissa IBS:n oireisiin on suurta, ja yksittäisten kantojen toimintamekanismi IBS:n oireiden lievityksessä on edelleen epäselvä (Ford ym. 2018). Laktobasillien ja bifidobakteerien määrä suolistossa vaikuttaa olevan IBS-potilailla usein alentunut, joten monikantaisilla, erityisesti laktobasilleja ja bifidobakteereita sisältävillä probioottivalmisteilla saattaisi olla yksittäisiä kantoja tehokkaampia vaikutuksia oireisiin (Liang ym. 2019). Koska yhdistelmävaihtoehtoja on kuitenkin monia ja yksittäisten kantojen välinen variaatio on suurta, ei yhtä tiettyä tehokasta yhdistelmää ole vielä pystytty osoittamaan.

Tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella ei voida todeta tietyn probioottikannan tai tiettyjen kantojen yhdistelmien ylivertaisuutta muihin nähden. Tutkimustuloksissa on näyttöä sekä yksittäisten kantojen että monikantaisten valmisteiden positiivisesta ja lumevalmisteseen verrattuna merkitsevästi eroavasta vaikutuksesta IBS:n oireisiin. Toisaalta osa tutkimuksista ei kyennyt vahvistamaan näitä tuloksia, vaan probioottivalmisteen tehon on myös todettu jääneen lumevalmisteen tasolle. Vaikka tutkimuksissa käytettiin sekä jauhemaista (Guglielmetti ym.

2011), kapselimuotoista (Mezzasalma ym. 2016, Hod ym. 2017) että jogurttipohjaiseen elintarvikkeeseen lisättyä probioottivalmistetta (Guyonnet ym. 2007, Roberts ym. 2013), näyttöä ei tämän katsauksen perusteella ole tarpeeksi myöskään tietyssä muodossa nautittavan valmisteen käytön suosittelemiseksi.

Näyttö tietyn annostuksen suosittelemiseksi on myös McKenzién ym. (2016b) mukaan toistaiseksi riittämätöntä, mahdollisesti sekä IBS:n monimuotoisen oirekuvan että probioottien heterogeenisen luonteen ja rajallisen tutkimusmäärän vuoksi. Liang ym. (2019) mukaan suuri annostus voi aiheuttaa dysbioosia hoitavan vaikutuksen sijaan, ja tutkimuksessa suositeltiin probioottien päivittäiseksi annokseksi  $10^9$ – $10^{10}$  cfu. Tässä kirjallisuuskatsauksessa käsitellyissä tutkimuksissa (Taulukko 1, Taulukko 2 ja Taulukko 3) käytetty annostus on kuitenkin ollut usein huomattavasti suurempi, eikä merkittäviä haittavaikutuksia havaittu. Tutkimuksissa ei myöskään keskitytty saavutetun vasteen ylläpitämiseen, joten spekulatiiviseksi jää, riittäisikö interventiossa käytettyä annostusta pienempi määrä probioottivalmistetta ylläpitämään saavutettuja tuloksia. Pitkäaikaisesta oirekuvan parantumisesta ei kuitenkaan ole näyttöä (McKenzie ym. 2016b).

Probioottien vaikutusten tutkiminen näin heterogeenisessä oireyhtymässä on haastavaa, eikä tutkimuksista juurikaan löydy johdonmukaisuutta eri probioottivalmisteiden tehon suhteen. Myös tieto ruokavalion ja muiden hoitokeinojen, kuten lääkkeiden, vaikutuksesta IBS:n oireisiin yhdessä probioottien kanssa on vielä puutteellista. Ruokavalio olisikin selvitettävä sekä tutkimuksen alussa että lopussa, ja pohdittava, johtuvatko koetut oireet IBS:stä vai mahdollisesti toteutetusta interventioista. Jotkin probioottivalmisteet saattavat myös sisältää IBS-oireita lisääviä ainesosia, kuten FODMAP-yhdisteitä (McKenzie ym. 2016a), jotka voivat sekoittaa tuloksia. Ei myöskään sovi jättää huomiotta, että IBS:n oireisiin voi vaikuttaa ruokavalion ja probioottivalmisteiden käytön lisäksi lukuisia muitakin tekijöitä aina psyykkisestä stressistä hormonitoiminnallisiin muutoksiin, mikä voi omalta osaltaan lisätä tuloksissa näkyvää variaatiota ja vaikuttaa probioottihoidosta saataviin tuloksiin.

On myös huomattava, että suolistomikrobisto on hyvin monimuotoinen ja koostumukseltaan henkilökohtainen. Suolistossa on arveltu tavattavan 1000–2000 eri bakteerilajia, ja pelkästään yhden ihmisen mikrobisto voi koostua sadoista eri lajeista (Aro ym. 2014). Monimuotoisuuden vuoksi yhden tai useamman lajin lisäämisen vaikutus mikrobiston koostumukseen ja IBS:n oireisiin voi olla hyvin rajallinen, ja toisaalta yksilöiden välisen hoitovasteen vaihtelun havaitseminen tutkimuksissa voi olla vaikeaa. Oireiden vaihtelun vuoksi probioottien kokeilusta voi kuitenkin olla kokonaisuhyötyä joillekin yksilöille, koska myös placebovaikutus

on usein merkittävä. Koska IBS on myös yhdistetty korkeampaan inflammaatioon, olisi tulevaisuudessa tutkimuksissa hyödyllistä selvittää myös probioottien vaikutusta tulehdusmarkkereihin ja inflammaation muutoksiin IBS-potilaille (Ishaque ym. 2018).

## 5.2. Tutkimusten laatu ja menetelmät

Tässä kirjallisuuskatsauksessa käsiteltyjen meta-analyysien ja systemaattisten katsausten sekä yksittäisten RCT-tutkimusten perusteella probioottien vaikutusta IBS:n hoidossa selvittäneiden tutkimusten laatu vaihtelee suhteellisen paljon. Monissa tutkimuksissa esiintyy tutkimustuloksia vääristävää harhaa tai vähintäänkin jonkinasteista riskiä harhaan (Ford ym. 2018), kuten epäselvyyttä randomisaatioon käytettyjen menetelmien suhteen (Asha ja Khalil 2020) tai julkaisuharhaa ja muuta pienille tutkimuksille tyypillistä harhaa (Ford ym. 2018). Myös tutkittavien kyvystä palauttaa mieleensä ja muistaa oireisiin tai elämäntapaan liittyviä tietoja voi aiheutua muistiharhaa (Hod ym. 2017), ja tutkittavien mieliala, tietyllä hetkellä koetut oireet ja muut elämäntapahtumat ovat voineet vaikuttaa oirekyselyiden vastauksiin (Lyra ym. 2016). Ruokavalion ja lääkityksen mahdollisen sekoittavan vaikutuksen kontrollointi sekä kuvaus sokkouttamisen toteutuksesta jää osassa tutkimuksista puutteelliseksi (McKenzie ym. 2016a). Tutkittavien poissulkukriteereihin olisikin aiheellista kiinnittää huomiota, sillä esimerkiksi laktoosi-intoleranssi tai IBS:n oireisiin käytetty lääkitys voi sekoittaa tuloksia. Myös suuri tutkimusten keskeyttäneiden tutkittavien määrä voi lisätä tutkimustulosten luotettavuutta heikentävää harhaa (Hod ym. 2017).

Yksittäisten tutkimusten ja tulosten välinen heterogeisuus on tyypillisesti suurta (Asha ja Khalil 2020). Heterogeisuudesta johtuen tutkimuksia on vaikea vertailla keskenään. Tätä tutkimusten välistä monimuotoisuutta aiheuttaa muun muassa tutkimusten vaihteleva kesto muutamista viikoista useisiin kuukausiin sekä oirekyselyiden koostamiseen ja oireiden vakavuusasteen arviointiin käytettävien standardoitujen menetelmien puute. Tutkimuksia ei välttämättä ole määrällisesti riittävästi laadukkaiden, erityisesti IBS-alatyyppejä koskevien meta-analyysien ja systemaattisten katsausten toteuttamiseksi, ja otoskoot jäävät monesti tilastollisen merkitsevyyden osoittamisen suhteen liian pieniksi. Tässä katsauksessa käsiteltyjen yksittäisten RCT-tutkimusten otoskoot vaihtelivat 50:n (Ki Cha ym. 2012) ja 400:n (Ishaque ym. 2018) tutkittavan välillä. Suurinta variaatiota tämänkin katsauksen meta-analyyseissä ja systemaattisissa katsauksissa vaikuttaa kuitenkin aiheuttavan yksittäisten tutkimustulosten välinen ristiriitaisuus probioottien vaikuttavuuden suhteen.

Dalen ym. (2019) systemaattisen katsauksen mukaan 11:n katsauksessa mukana olleen tutkimuksen raportoidut pääasialliset tulokset olivat kautta linjan epäjohdonmukaisia, ja epäjohdonmukaisuutta sekä epäspesifiyttä näkyi merkittävästi myös parantuneissa oireissa. Tulosten välisen heterogeenisyyden tarkkaa syytä ei kuitenkaan ole aina helppo selvittää (Asha ja Khalil 2020). Suuria, hyvin suunniteltuja ja täsmällisiä tutkimuksia siis tarvitaan, ja tehokkaampien hoitokeinojen kehittämiseksi myös IBS:n alatyypit ja mahdolliset harhaa aiheuttavat tekijät, kuten ruokavalio, tulisi huomioida entistä tarkemmin.

Tutkimuksen kestolla voi myös olla suuri merkitys probioottien terveyttä edistävien vaikutusten havaitsemiseen. Sisson ym. (2014) havaitsivat probioottivalmisteen myönteisen vaikutuksen vasta tutkimuksen 12:lla viikolla, mikä viittaisi probioottien vaikutuksen näkyvän mahdollisesti viiveellä. Samansuuntaisia havaintoja tekivät myös Pineton de Chamburg ym. (2014), Roberts ym. (2013) sekä Lorenzo-Zúñiga ym. (2014), joiden tutkimuksissa osa probioottien vaikutuksista näkyi merkitsevästi vasta tutkimusten myöhemmillä viikoilla. Dalen ym. (2019) mukaan probioottien vaikutusta selvittävien tutkimusten olisikin tämän vuoksi kestettävä vähintään 8 viikkoa.

Oireiden kirjaus- ja määrittelytavat voivat myös erota toisistaan suuresti, koska käytössä on useampia eri pisteytys- ja arviointimenetelmiä. Yleisin näistä lienee toiminnallisten vatsavaivojen diagnosoinnin ja hoidon avuksi kehitetty Rooma-kriteeristö. Tämän kirjallisuuskatsauksen tutkimuksissa oireiden arviointiin käytettiin muiden muassa oireiden vakavuutta pisteyttävää IBS-SSS-kyselyä (*IBS Symptom Severity Score*) (Lyra ym. 2016) sekä VAS-asteikkoa (*Visual Analogous Scales*) (Jafari ym. 2014), IBS-potilaan elämänlaatua arvioivaa IBS-QoL-mittaria (*Irritable Bowel Syndrome Quality of Life measurement*) (Ishaque ym. 2018) ja FDDQL-kyselyä (*the Functional Digestive Disorders Quality of Life Questionnaire*) (Guyonnet ym. 2007), sekä maha-suolikanavan oireita mittaavaa GSRS-IBS-asteikkoa (*Gastrointestinal Symptom Rating Scale modified for IBS*) (Begtrup ym. 2013) ja ulosteen koostumusta arvioivaa BSS-asteikkoa (*Bristol Stool Scale*) (Hod ym. 2017). Tulosten vertailukelpoisuuden lisäämiseksi ja tarkempien muutosten havaitsemiseksi oirekyselyiden tulisi olla standardoituja ja mahdollisimman yhteneviä.

## 6. JOHTOPÄÄTÖKSET

Tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella probiooteista näyttäisi voivan olla hyötyä IBS:n oireiden hoidossa. Erityisesti *Lactobacillus*- ja *Bifidobacterium*-kannoilla saattaisi olla tehokkaita oireita lieventäviä vaikutuksia sekä yksittäisinä kantoina että monikantaisina viljelminä käytettynä IBS-alatyypistä riippumatta, sillä näiden kantojen osuus suoliston mikrobistossa on usein IBS-potilailla alentunut (Liang ym. 2019). Koska myös probioottihoidon yhteydessä esiintyvä plasebovaikutus on usein merkittävä, voi probioottihoidon kokeilemisesta olla vähintäänkin tämän lumevaikutuksen kautta oireita lieventävää hyötyä.

Tutkimusnäyttö on kuitenkin vielä monin osin ristiriitaista, eikä täysin vakuuttavaa näyttöä probioottien hyödyistä IBS:n hoidossa vielä ole. Probioottisia mikrobilajeja on useita, ja saman lajin sisälläkin eri kantojen vaikutukset voivat poiketa toisistaan suuresti. Hoitosuosituksen laatiminen on kantojen monimuotoisuuden, probioottien vaikutusten ja IBS:n oireiden heterogeenisyyden sekä probioottivalmisteen käyttömuodon, annostuksen ja pohjimmaisten vaikutusmekanismien epäselvyyden vuoksi edelleen haastavaa. Tutkimustulosten vertailukelpoisuus on myös usein puutteellista monenlaisen harhan ja sekoittavien tekijöiden esiintymisen sekä standardoimattomien oirekyselyiden vuoksi.

Tulevaisuudessa olisi hyödyllistä keskittyä otoskooltaan riittävän suurten, pitkäkestoisten ja IBS-alatyypit huomioivien sekä ruokavalion ja mahdollisimman laajasti muun sekoittavan harhan kontrolloivien tutkimusten toteuttamiseen. Lähtötilanteen oireiston ja oireissa tapahtuvien muutosten selvittämiseksi ja vertailukelpoisuuden lisäämiseksi olisi vakiinnutettava kansainvälisesti standardoituja menetelmiä. Probioottien terveyttä edistäviä vaikutusmenetelmiä ja IBS:n etiologiaa selventävä tutkimus auttaisi kehittämään spesifejä ja perustellusti vaikuttavia hoitomuotoja oireiden lievittämiseksi ja potilaan elämänlaadun kohentamiseksi. Oireyhtymän monimuotoisen ja vaihtelevan luonteen sekä sosioekonomisen taakan vuoksi kokonaisvaltaisen lähestymistavan omaksuminen sekä kustannustehokkaiden, yksilöityjen ja todistetusti vaikuttavien hoitomuotojen kehittäminen on vielä tarpeen.

## LÄHTEET

Aro A, Mutanen M, Uusitupa M. Ravitsemustiede. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2014.

Asha MZ, Khalil SFH. Efficacy and Safety of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A systematic review and meta-analysis. Sultan Qaboos Univ Med J 2020;20:e13-e24.

Begtrup LM, de Muckadell, Ove B. Schaffalitzky, Kjeldsen J, Christensen RD, Jarbøl DE. Long-term treatment with probiotics in primary care patients with irritable bowel syndrome--a randomised, double-blind, placebo controlled trial. Scand J Gastroenterol 2013;48:1127-1135.

Connell M, Shin A, James-Stevenson T, Xu H, Imperiale TF, Herron J. Systematic review and meta-analysis: Efficacy of patented probiotic, VSL#3, in irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil 2018;30:e13427.

Dale HF, Rasmussen SH, Asiller OO, Lied GA. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: An Up-to-Date Systematic Review. Nutrients 2019;11:10.3390/nu11092048.

Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol 2012;18:4012-4018.

ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. Clinical Nutrition 2020;39:632-653.

Färkkilä M, Heikkinen M, Isoniemi H, Puolakkainen P, Arkkila P. Gastroenterologia ja hepatologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2018.

Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2018;48:1044-1060.

Guglielmetti S, Mora D, Gschwender M, Popp K. Randomised clinical trial: Bifidobacterium bifidum MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life--a double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:1123-1132.

Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, Picard C, Mouret M, Mercier C-, 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.

Hotel, Amerian. (2001). Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria – Joint FAO/WHO Expert Consultation. 2014.

Hod K, Sperber AD, Ron Y, Boaz M, Dickman R, Berliner S, Halpern Z, Maharshak N, Dekel R. A double-blind, placebo-controlled study to assess the effect of a probiotic mixture on symptoms and inflammatory markers in women with diarrhea-predominant IBS. Neurogastroenterology & Motility 2017;29:e13037.

Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. The lancet. Gastroenterology & hepatology 2016;1:133-146.

Ishaque SM, Khosruzzaman SM, Ahmed DS, Sah MP. A randomized placebo-controlled clinical trial of a multi-strain probiotic formulation (Bio-Kult®) in the management of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2018;18:71.

Jafari E, Vahedi H, Merat S, Momtahan S, Riahi A. Therapeutic effects, tolerability and safety of a multi-strain probiotic in Iranian adults with irritable bowel syndrome and bloating. *Arch Iran Med* 2014;17:466-470.

Ki Cha B, Mun Jung S, Hwan Choi C, Song I, Woong Lee H, Joon Kim H, Hyuk J, Kyung Chang S, Kim K, Chung W, Seo J. The effect of a multispecies probiotic mixture on the symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:220-227.

Liang D, Longgui N, Guoqiang X. Efficacy of different probiotic protocols in irritable bowel syndrome: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e16068.

Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C, Álvarez B, Abreu L, Espadaler J, Serra J. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol* 2014;20:8709-8716.

Lyra A, Hillilä M, Huttunen T, Männikkö S, Taalikka M, Tennilä J, Tarpila A, Lahtinen S, Ouwehand AC, Veijola L. Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. *World J Gastroenterol* 2016;22:10631-10642.

McKenzie YA, Bowyer RK, Leach H, Gulia P, Horobin J, O'Sullivan NA, Pettitt C, Reeves LB, Seamark L, Williams M, Thompson J, Lomer MCE. British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *J Hum Nutr Diet* 2016;29:549-575.

McKenzie YA, Thompson J, Gulia P, Lomer MCE. British Dietetic Association systematic review of systematic reviews and evidence-based practice guidelines for the use of probiotics in the management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *J Hum Nutr Diet* 2016;29:576-592.

Mezzasalma V, Manfrini E, Ferri E, Sandionigi A, La Ferla B, Schiano I, Michelotti A, Nobile V, Labra M, Di Gennaro P. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial: The Efficacy of Multispecies Probiotic Supplementation in Alleviating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome Associated with Constipation. *Biomed Res Int* 2016a;2016:.

Mezzasalma V, Manfrini E, Ferri E, Sandionigi A, La Ferla B, Schiano I, Michelotti A, Nobile V, Labra M, Di Gennaro P. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial: The Efficacy of Multispecies Probiotic Supplementation in Alleviating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome Associated with Constipation. *Biomed Res Int* 2016b;2016:4740907.

Mustajoki P. Ärtävän suolen oireyhtymä (IBS). 2018.  
[http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=dlk00068](http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00068) (luettu 9.5.2020).

Pineton de Chambrun G, Neut C, Chau A, Cazaubiel M, Pelerin F, Justen P, Desreumaux P. A randomized clinical trial of *Saccharomyces cerevisiae* versus placebo in the irritable bowel syndrome. *Digestive and Liver Disease* 2014;47:119-124.

Quigley E, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Irritable Bowel Syndrome: A Global Perspective Update September 2015. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2016;50:704-713.

Roberts LM, McCahon D, Holder R, Wilson S, Hobbs FDR. A randomised controlled trial of a probiotic 'functional food' in the management of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2013;13:45.

Shin SP, Choi YM, Kim WH, Hong SP, Park J, Kim J, Kwon O, Lee EH, Hahm KB. A double blind, placebo-controlled, randomized clinical trial that breast milk derived-*Lactobacillus gasseri* BNR17 mitigated diarrhea-dominant irritable bowel syndrome. *J Clin Biochem Nutr* 2018;62:179-186.

Sisson G, Ayis S, Sherwood RA, Bjarnason I. Randomised clinical trial: A liquid multi-strain probiotic vs. placebo in the irritable bowel syndrome--a 12 week double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:51-62.

Song D, Ibrahim S, Hayek S. Recent Application of Probiotics in Food and Agricultural Science. *Probiotics* 2012;.

Spiller R, Pélerin F, Cayzeele Decherf A, Maudet C, Housez B, Cazaubiel M, Jüsten P. Randomized double blind placebo-controlled trial of *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 in irritable bowel syndrome: improvement in abdominal pain and bloating in those with predominant constipation. *United European Gastroenterol J* 2016;4:353-362.

Sun J, Kong C, Qu X, Deng C, Lou Y, Jia L. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2020;.

Sun Y, Li M, Li Y, Li L, Zhai W, Wang P, Yang X, Gu X, Song L, Li Z, Zuo X, Li Y. The effect of *Clostridium butyricum* on symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sci Rep* 2018;8:2964.

Williams NT. Probiotics. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67:449-458.