

CẬP NHẬT VỀ CAN THIỆP SYNBIOTICS TRONG CẢI THIỆN TÌNH TRẠNG DINH DƯỠNG VÀ SỨC KHỎE Ở TRẺ EM

Phan Quốc Anh^{1,✉}, Hoàng Thị Đức Ngân^{1,2}, Lâm Quốc Hùng¹,
Trần Thanh Dương¹, Lê Danh Tuyên¹, Hoàng Thị Thảo Nghiê³

¹ Viện Dinh dưỡng, Hà Nội

² Trường Đại học Griffith, Queensland, Úc

³ Trường Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

TÓM TẮT

Synbiotics có nhiều tác động tích cực đối với sức khỏe của con người. Nghiên cứu này nhằm tổng hợp, phân tích các cập nhật về bổ sung synbiotics, tác dụng của synbiotics đối với sức khỏe và tình trạng dinh dưỡng của trẻ em, từ đó khuyến nghị các hướng phát triển tiếp theo của synbiotics trong cải thiện dinh dưỡng và sức khỏe của trẻ em tại Việt Nam. Phương pháp nghiên cứu sử dụng nguồn dữ liệu tại các cơ sở dữ liệu, thư viện điện tử y học uy tín PubMed/MEDLINE, Scopus, EMBASE, ISI Web of Science và Cochrane Library và công cụ tìm kiếm Google và Google Scholar. Kết quả: 18 nghiên cứu từ 2016 đến 2024 được đưa vào nghiên cứu.

Kết quả cho thấy bổ sung synbiotics có thể có tác dụng hỗ trợ kiểm soát cân nặng ở trẻ em thừa cân béo phì, hỗ trợ tích cực điều trị táo bón cơ năng và tiêu chảy ở trẻ em. Synbiotics cũng có tác dụng tăng cường miễn dịch và hỗ trợ điều trị các bệnh lý dị ứng, miễn dịch và có tác động đáng chú ý trên người bệnh mắc chứng rối loạn tăng động giảm chú ý. Tuy nhiên cần có nhiều nghiên cứu với mẫu lớn, thời gian can thiệp đủ lâu để có thể đưa ra các khuyến cáo đầy đủ bằng chứng hơn.

Từ khóa: Synbiotics, trẻ em, tình trạng dinh dưỡng, hệ vi khuẩn đường ruột

UPDATE ON SYNBIOTICS INTERVENTION IN IMPROVING NUTRITION AND HEALTH STATUS IN CHILDREN

ABSTRACT

Synbiotics have potential positive effects on human health. This review was conducted to synthesize and analyze the updated research on synbiotic supplementation for children, effects of synbiotics on children's nutritional status and health and propose potential and future research directions. The systematic review method was performed with data extracted from reputable medical electronic library databases PubMed/MEDLINE, Scopus, EMBASE, ISI Web of Science and Cochrane Library and search engines such as Google and Google Scholar.

The search included 18 relevant studies published from 2016 to 2024. The results indicate that supplementing with synbiotics may help support weight control in overweight and obese children, as well as positively assist in the treatment of functional constipation and diarrhea in children.

✉ Tác giả liên hệ: Phan Quốc Anh
Email: phananhhmu@gmail.com
Doi: 10.56283/1859-0381/796

Nhận bài: 4/10/2024 Chỉnh sửa: 10/10/2024
Chấp nhận đăng: 17/10/2024
Công bố online: 21/10/2024

Synbiotics also have an effect on enhancing immunity and supporting the treatment of allergic and immune disorders, and they have a notable impact on patients with attention deficit hyperactivity disorder. However, further studies with larger sample size and proper intervention duration are needed to provide more comprehensive evidence-based recommendations.

Keyword: Synbiotics, children, nutritional status, gut microbiota

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tháng 5 năm 2019 Hiệp hội khoa học Quốc tế về Probiotics và Prebiotics đã định nghĩa Synbiotics là “hỗn hợp bao gồm các vi sinh vật sống và chất nền được các vi sinh vật chủ sử dụng có chọn lọc, mang lại lợi ích sức khỏe cho vật chủ” [1]. Đây là một điểm mới về synbiotics, định nghĩa này thay đổi so với định nghĩa đơn giản trước đây chỉ coi synbiotics là hỗn hợp của probiotics và prebiotics. Hiện nay, khoa học đã chứng minh nhiều tác dụng tích cực của synbiotics với sức khỏe con người. Synbiotics giúp cân bằng hệ vi sinh đường ruột, bổ sung vi khuẩn có lợi và giảm các vấn đề rối loạn tiêu hóa chức năng như tiêu chảy và táo bón [2,3]. Bổ sung synbiotics có thể giúp nâng cao khả năng miễn dịch, hỗ trợ phòng ngừa và điều trị các bệnh nhiễm trùng, dị ứng [4,5].

Có một số nghiên cứu chỉ ra rằng vi khuẩn đường ruột có thể ảnh hưởng đến tâm trạng và hành vi của con người, do đó synbiotics có thể hỗ trợ điều trị chứng rối loạn điều trị tăng động giảm chú ý [6,7]. Một số nghiên cứu cho thấy synbiotics có thể giúp điều chỉnh cân nặng và giảm nguy cơ béo phì ở trẻ em [8]. Tuy nhiên các vai trò này vẫn cần được nghiên cứu và củng cố, cơ chế hoạt động synbiotics vẫn cần được nghiên cứu làm sáng tỏ. Nghiên cứu này nhằm tổng hợp, phân tích các cập nhật về bổ sung synbiotics, tác dụng của synbiotics đối với sức khỏe, dinh dưỡng (nhân trắc, vi chất, nhận thức) của trẻ em, từ đó khuyến nghị các hướng phát triển tiếp theo của synbiotics trong cải thiện dinh dưỡng và sức khỏe của trẻ em.

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Phương pháp tìm kiếm nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi áp dụng hướng dẫn cập nhật về báo cáo đánh giá hệ thống PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis) [9]. Tài liệu và nghiên cứu được tìm kiếm trên các thư viện điện tử PubMed/MEDLINE, Scopus, EMBASE, ISI Web of Science và Cochrane Library và công cụ tìm kiếm Google Scholar. Các

thuật ngữ tìm kiếm bao gồm: nghiên cứu can thiệp, phân bố mẫu ngẫu nhiên, kỹ thuật làm mù, nhóm chứng các nghiên cứu về synbiotics, probiotics, prebiotic, tình trạng dinh dưỡng, sức khỏe ở trẻ em. Chúng tôi cũng tìm kiếm thủ công tất cả các tài liệu tham khảo và đánh giá hệ thống để tìm các nghiên cứu.

2.2. Tiêu chuẩn đủ điều kiện lựa chọn

Tiêu chuẩn lựa chọn: các thử nghiệm lâm sàng và nghiên cứu thuần tập đánh giá tác dụng của synbiotics, probiotic và prebiotic đối với sức khỏe của trẻ em; các nghiên cứu được công bố từ năm 2016 đến 2024; nghiên cứu có mô tả đặc điểm trẻ em tham gia nghiên cứu có bao gồm tuổi của trẻ em từ 0 tuổi đến 18 tuổi; thời gian nghiên cứu; bao gồm một phần hoặc

toàn bộ liều lượng và thành phần của synbiotics can thiệp.

Tiêu chí loại trừ: các nghiên cứu không cung cấp đủ thông tin về kết quả quan tâm, các nghiên cứu có thời gian theo dõi can thiệp ngắn hơn 1 tuần, nghiên cứu trên đối tượng người trưởng thành hoặc nghiên cứu tiền lâm sàng.

2.3. Đánh giá chất lượng nghiên cứu và thu thập số liệu

Sai lệch được đánh giá bằng bộ công cụ rủi ro sai lệch Cochrane[10] đã điều chỉnh để phù hợp với nghiên cứu này với các tiêu chí chọn mẫu ngẫu nhiên, làm mù, có nhóm chứng, dữ liệu kết quả đầy đủ hay không đầy đủ ([Phụ lục 1](#)).

Các nghiên cứu đưa vào nghiên cứu này được thu thập các thông tin sau: Tên

bài báo, năm xuất bản, đối tượng nghiên cứu, thiết kế nghiên cứu, hàm lượng synbiotics, probiotics, prebiotics can thiệp và kết quả tóm tắt của can thiệp. Nhóm tác giả đã độc lập lựa chọn sau đó đưa ra thống nhất để lựa chọn các nghiên cứu thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn.

2.4. Một số hạn chế của nghiên cứu

Trong quá trình thực hiện nghiên cứu này có một số khó khăn và hạn chế như sau: vướng phải bản quyền tác giả, hạn chế truy cập bài báo toàn văn. Tất cả các

nghiên cứu đều có mẫu số tương đối nhỏ, chưa có tính đại diện.

III. KẾT QUẢ

Chúng tôi đã lựa chọn, sàng lọc và đưa vào nghiên cứu này 18 nghiên cứu đáp ứng tiêu chí của nghiên cứu. Tất cả đều là nghiên cứu can thiệp ngẫu nhiên có nhóm chứng, được làm mù, 12 nghiên cứu có số

liệu rõ ràng về liều synbiotics sử dụng trong thử nghiệm [11–22] và 6 nghiên cứu còn lại không có số liệu rõ ràng về liều synbiotics sử dụng [23–28] ([Phụ lục 2](#)).

3.1. Cập nhật can thiệp bổ sung synbiotics cho trẻ em

Trong 18 nghiên cứu được tìm thấy có tới 17 nghiên cứu có sử dụng probiotics thuộc chi trên. Hai chi vi khuẩn *Lactobacillus* và *Bifidobacterium* là loại chi vi khuẩn bản địa trong hệ tiêu hóa người. Các loài *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *B. bifidum*, *B. longum* là các loài được ưu tiên sử dụng trong can thiệp [11,20,23–25,27]. Liều thấp nhất

được sử dụng trong các nghiên cứu là lớn hơn 10⁸ CFU và tối đa với liều 4x10¹¹ CFU cho mỗi loài hoặc chủng trong nhóm probiotics nghiên cứu. Một số can thiệp có sử dụng thêm các vi chất dinh dưỡng kết hợp synbiotics bao gồm các vitamin và khoáng chất cần thiết [11,13,23,26]. Thành phần vitamin can thiệp đa dạng gồm vitamin A, E [11,13,23] và các

vitamin nhóm B và vitamin C [11,13]. Khoáng chất được bổ sung thêm gồm canxi, kẽm và sắt [21,26]. Prebiotics được sử dụng phổ biến trong các nghiên cứu là oligofructose (FOS) [11–14,20,23,27]. Liều lượng prebiotics trong các nghiên cứu dao động từ 500-2000mg/ngày. Inulin là thành phần prebiotics thứ hai sau FOS [15–17]. Thành phần galactooligosaccharides [14], beta-glucan [16,17]

và đường có tính nhuận tràng như lactulose [11,13] cũng có trong công thức synbiotics. Thời gian can thiệp khá đa dạng có thể từ 7 ngày đến 36 tháng, thời gian can thiệp phổ biến là 4 tuần đến 12 tuần. Giả dược được sử dụng hầu hết trong các nghiên cứu là maltodextrin, tinh bột kháng một loại carbohydrate không có tính prebiotics.

3.2. Tác dụng của synbiotics đối với sức khỏe, dinh dưỡng của trẻ em

Cả 4 can thiệp trên trẻ em và vị thành niên bị thừa cân, béo phì đều sử dụng synbiotics có probiotics thuộc chi *Lactobacillus* và *Bifidobacterium* và prebiotics FOS [11–13,23], 2 trong 4 nghiên cứu có bổ sung thêm các vitamin A, E, C [11,23]. Kết quả can thiệp cân nặng cơ thể giảm 4%, BMI giảm 5,1%, chu vi vòng eo giảm 6% và chu vi vòng hông giảm 2,4% [11]. Tỷ lệ vòng eo-chiều giảm đáng kể vào cuối thời gian can thiệp khi so sánh trước sau ở nhóm can thiệp synbiotic ($0,54 \pm 0,05$ so với $0,55 \pm 0,05$, $p = 0,05$) [12]. Tìm thấy các tác động tích cực của synbiotics lên tình trạng dinh dưỡng của trẻ em thừa cân, béo phì, synbiotics giúp kiểm soát cân nặng, giảm tỷ lệ vòng eo theo chiều cao. Can thiệp sử dụng synbiotics lên sự tăng trưởng của trẻ em, nghiên cứu trẻ 2-5 tuổi mắc chứng chậm tăng trưởng cho kết quả cân nặng trung bình trong nhóm synbiotics tăng đáng kể so với nhóm giả dược (600 ± 37 g/tháng so với 74 ± 32 g/tháng với $p = 0,000$). BMI thay đổi ở nhóm synbiotic và nhóm giả dược là 0,44 và 0,07 kg/m² có sự khác biệt giữa hai nhóm là đáng kể $p = 0,045$ [20].

Một can thiệp khác bổ sung synbiotics trong sữa kèm sắt và kẽm cho trẻ em, trẻ em ở nhóm can thiệp có xu hướng tăng chiều cao và cân nặng hơn so với nhóm chứng, không tìm thấy mối liên hệ có ý

nghĩa thống kê giúp tăng hấp thu sắt kẽm ở synbiotics [26].

Hai can thiệp synbiotics trên trẻ em mắc táo bón chức năng, nghiên cứu thứ nhất ở trẻ 3-17 tuổi can thiệp gồm 6,2g prebiotics và lớn hơn 1010 CFU probiotics gồm các 8 chủng thuộc chi *Lactobacillus* và *Bifidobacterium*. Nghiên cứu thứ hai thực hiện trên trẻ 4 tuổi-18 tuổi sử dụng 4×10^9 CFU của *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *B. lactis* và 1996,57mg prebiotics FOS và GOS cùng polydex-trose. Cả hai nghiên cứu đều kết luận việc sử dụng synbiotics giúp cải thiện đáng kể số lần đi đại tiện của trẻ [24,14]. Nghiên cứu trên trẻ em 2 tháng tuổi đến 14 tuổi bị mắc tiêu chảy do kháng sinh, can thiệp bổ sung 109 probiotics các loài *L. casei*, *L. rhamnosus*, *S. thermophilus*, *L. acidophilus*, *B. breve*, *B. infantis* và *L. bulgaricus* và prebiotics trong 7 ngày, số lượng trẻ mắc tiêu chảy do kháng sinh 18/36 ở nhóm can thiệp và 31/62 trẻ ở nhóm chứng. Can thiệp giúp giảm đáng kể triệu chứng và số ngày tiêu chảy so với nhóm chứng với $p = 0,016$ [25]. Một can thiệp 3 nhóm trên trẻ em 4-16 tuổi mắc hội chứng ruột kích thích IBS lần lượt nhóm sử dụng synbiotics 5×10^9 (CFU) của *B. lactis* B94 và 900mg inulin, 2 liều/ngày trong 4 tuần cho kết quả điều trị bằng probiotic cải thiện tình trạng ợ hơi-

đầy bụng ($p < 0,001$), đầy hơi sau bữa ăn ($p = 0,016$) và táo bón ($p = 0,031$), và điều trị bằng synbiotic cải thiện tình trạng ợ hơi-đầy bụng ($p = < 0,001$), đầy hơi sau bữa ăn ($p = 0,004$), táo bón ($p = 0,021$) và chất nhầy trong phân ($p = 0,021$). Nhóm synbiotic có tỷ lệ bệnh nhân hồi phục hoàn toàn cao hơn đáng kể so với nhóm prebiotic (39,1% so với 12,5%, $p = 0,036$).

Tóm lại nhóm sử dụng synbiotics và probiotics có cải thiện đáng kể về các triệu chứng IBS so với nhóm prebiotics, số lượng người bệnh cải thiện hoàn toàn triệu chứng IBS cao hơn nhiều so với nhóm prebiotics [15].

Trẻ em mắc hội chứng tự kỷ hoặc tăng động giảm chú ý, can thiệp bổ sung synbiotics cho kết quả Synbiotic làm giảm IL12/IL-23p40 và sICAM-1 và làm tăng nồng độ axit propionic ở trẻ em mắc chứng tăng động giảm chú ý. Axit propionic cùng với axit formic và axit axetic có thể góp phần làm giảm nồng độ sICAM-1 cao hơn bình thường [16]. Ở trẻ em có nồng độ sVCAM-1 tăng cao khi bắt đầu cũng như ở trẻ em không dùng thuốc điều trị tăng động giảm chú ý. Synbiotic làm giảm cả tổng điểm các triệu chứng tự kỷ và các hành vi hạn chế, lặp đi lặp lại và rập khuôn [17].

Đối với trẻ dị ứng đạm sữa bò, hai nghiên cứu trên trẻ 0-13 tháng tuổi mắc dị

ứng đạm sữa bò, sử dụng công thức synbiotics prebiotic oligofructose và inulin (0,63 g/100 ml) probiotic *B. breve* M-16V $1,47 \times 10^9$ (CFU)/100 ml sữa công thức acid amin chưa tìm thấy kết quả đáng tin cậy về tác dụng bổ sung synbiotics trong cải thiện tình trạng dị ứng ở trẻ [18,22]. Với các bệnh tự miễn, can thiệp sử dụng synbiotics ở trẻ ≤ 12 tuổi mắc hen suyễn cho kết quả nhóm sử dụng synbiotics giúp giảm các triệu chứng hen suyễn, giảm tần suất đi viện so với nhóm giả dược [27]. Ở một nghiên cứu khác, bổ sung 0,5g (7×10^9 CFU/g) *B. bifidum* OLB6378 với 0,5g fructo-oligosaccharides lại giúp cải thiện tình trạng dị ứng ở trẻ [19]. Một can thiệp trên 2 nhóm, nhóm 1 sử dụng sữa có probiotics và nhóm 2 sử dụng synbiotics và prebiotics từ yến mạch cho thấy cả 2 loại đều có tác dụng ức chế sự phát triển của *S. mutans* trong nước bọt của trẻ em, kết quả nhóm probiotics cao hơn nhóm synbiotics [28]. Tuy nhiên, nghiên cứu này không công bố số liệu đầy đủ về thành phần probiotics bổ sung prebiotics từ yến mạch nên còn có tranh luận rằng việc cung cấp thêm tinh bột và đường có thể làm giảm hiệu quả ức chế *S. mutans*. Nghiên cứu đánh giá sự kết hợp giữa sắt và synbiotics cho thấy việc sử dụng kết hợp không làm tăng đáng kể sự hấp thu sắt so với nhóm chỉ dùng sắt [21].

IV. BÀN LUẬN

4.1. Cập nhật can thiệp bổ sung synbiotics cho trẻ em

Hai chi probiotics phổ biến nhất trong các nghiên cứu được phân tích là *Lactobacillus* và *Bifidobacterium*. Tuy nhiên một số loài khác cũng được sử dụng gồm *E. faecium*, *S. thermophilus*, *P. pentosaceus* đây là các vi khuẩn có vai trò quan trọng của các vi khuẩn acid lactic được nghiên cứu phát hiện và ứng dụng trong can thiệp hiện nay. Chúng có ưu

điểm như có khả năng sống sót và chống chịu các điều kiện môi trường bất lợi tốt hơn các loại thuộc 2 chi *Lactobacillus* và *Bifidobacterium*. Trong khi đó prebiotics được sử dụng phổ biến là FOS, do có nguồn gốc thực vật và giá thành rẻ, dễ tiếp cận. Tạng tự inulin cũng được sử dụng phổ biến hơn so với GOS có nguồn gốc từ sữa.

4.2. Tác dụng của synbiotics đối với sức khỏe, dinh dưỡng của trẻ em

Một số probiotics thuộc hai chi *Lactobacillus* và *Bifidobacterium* được chứng minh có thể tác động đến các hormone điều chỉnh cảm giác thèm ăn như ghrelin và leptin [29]. Một số nghiên cứu cho thấy probiotics có thể giúp tăng cảm giác no và giảm cảm giác thèm ăn, từ đó hỗ trợ kiểm soát cân nặng [30]. Synbiotics giúp cân bằng hệ vi sinh đường ruột, hỗ trợ tích cực điều trị rối loạn tiêu hóa chức năng gồm tiêu chảy và táo bón chức năng. Các nghiên cứu chỉ ra rằng sự kết hợp giữa probiotic và prebiotic (synbiotic) có hiệu quả hơn trong việc giảm thời gian tiêu chảy và nằm viện so với điều trị bằng các chủng riêng biệt [31]. Tuy nhiên, một nghiên cứu tổng quan khác về hiệu quả điều trị synbiotics và probiotics với táo bón chức năng ở trẻ em chưa cho thấy kết quả rõ ràng, các tác giả kết luận cần có thêm nghiên cứu để có những bằng chứng chắc chắn về tính an toàn và hiệu quả [32]. Sự cân bằng của vi khuẩn có lợi có thể giúp tăng cường hệ miễn dịch, giúp cơ thể chống lại các bệnh nhiễm trùng, cải thiện hệ thống miễn dịch giúp giảm nguy cơ dị ứng và bệnh tự miễn. Tuy nhiên ở nghiên cứu tổng quan về tác dụng của probiotics, prebiotics và synbiotics trên trẻ em mắc

hen suyễn và viêm mũi dị ứng chưa cho thấy kết quả đáng tin cậy, do các yếu tố nhiễu như môi trường, lựa chọn công thức, liều lượng, thời gian can thiệp còn tương đối khác biệt ở các nghiên cứu và cần có thêm các nghiên cứu để có thêm bằng chứng thuyết phục [33]. Có một mối liên hệ giữa sức khỏe đường ruột và sức khỏe tâm thần, synbiotics có thể ảnh hưởng tích cực đến tâm trạng và cảm giác lo âu [34]. Probiotics và synbiotics có tác động vào các tác nhân trung gian gây viêm tăng cao ở trẻ mắc hội chứng tự kỷ và chứng tăng động giảm chú ý, giảm tác dụng không mong muốn do thuốc điều trị gây ra.

Những hạn chế của các nghiên cứu trên: Hiện các nghiên cứu được tổng hợp hầu hết đều sử dụng một số chi vi khuẩn phổ biến do tính an toàn và hiệu quả đã được chứng minh. Thời gian can thiệp các nghiên cứu còn ngắn không đánh giá được hiệu quả can thiệp lâu dài đến chiều cao của trẻ em. Mẫu nghiên cứu còn nhỏ thường dưới 50 trẻ. Công thức synbiotics còn nghèo nàn, các prebiotics còn thiếu các nghiên cứu đánh giá hiệu quả. Các chỉ số đánh giá đặc hiệu như nuôi cấy xác định hệ vi khuẩn chí trước và sau can thiệp còn ít được sử dụng do chi phí cao.

4.3. Hướng phát triển tiếp theo của synbiotics trong cải thiện dinh dưỡng và sức khỏe

Các hướng nghiên cứu tiếp theo nên can thiệp với các công thức synbiotics có probiotics và prebiotics chọn lọc phù hợp với từng đối tượng nghiên cứu. Hướng phát triển bổ sung thêm các sản phẩm đa vi chất gồm vitamin và khoáng chất kèm kết hợp synbiotics cho kết quả công gộp, tăng khả năng hấp thu và phát triển hệ vi sinh đường ruột. Hệ vi sinh vật đường

ruột rất đa dạng tuy nhiên các nghiên cứu hiện nay chủ yếu tập trung vào tác dụng của hai chi *Lactobacillus* và *Bifidobacterium*. Các nghiên cứu mới cần mở rộng phạm vi tới các loài, chủng tiềm năng thuộc các chi *Saccharomyces*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc*, *Escherichia coli*.

V. KẾT LUẬN

Synbiotics có nhiều tiềm năng tác động tích cực đến sức khỏe của trẻ em. Cần có những nghiên cứu mới tiên phong về công thức của synbiotics với các loài, chủng probiotics mới đa dạng hơn và

prebiotics kèm chất dinh dưỡng như vitamin và khoáng chất phù hợp. Các nghiên cứu với mẫu lớn, thời gian can thiệp đủ lâu để có thể đưa ra các khuyến cáo đầy đủ bằng chứng hơn.

Tài liệu tham khảo

- Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(11):687-701.
- Sommermeier H, Piątek J. Synbiotics as Treatment for Irritable Bowel Syndrome: A Review. *Microorganisms*. 2024;12(7):1493. doi:10.3390/microorganisms12071493
- Araújo MM, Botelho PB. Probiotics, prebiotics, and synbiotics in chronic constipation: Outstanding aspects to be considered for the current evidence. *Front Nutr*. 2022;9:935830.
- Markowiak-Kopeć P, Slizewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 2017;9:1021. doi:10.3390/nu9091021
- Sharma AN, Chaudhary P, Kumar S, Grover CR, Mondal G. Effect of synbiotics on growth performance, gut health, and immunity status in pre-ruminant buffalo calves. *Sci Rep*. 2023;13(1):10184. doi:10.1038/s41598-023-37002-6
- Arteaga-Henríquez G, Ramos-Sayalero C, Ibañez-Jimenez P, et al. Efficacy of a synbiotic in the management of adults with Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder and/or Borderline Personality Disorder and high levels of irritability: Results from a multicenter, randomized, placebo-controlled, “basket” trial. *Brain Behav Immun*. 2024;120:360-371.
- Allahyari P, Abbas Torki S, Aminnezhad Kavkani B, et al. A systematic review of the beneficial effects of prebiotics, probiotics, and synbiotics on ADHD. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2024;44(2):300-307.
- Borka Balas R, Meliğ LE, Lupu A, Lupu VV, Mărginean CO. Prebiotics, Probiotics, and Synbiotics—A Research Hotspot for Pediatric Obesity. *Microorganisms*. 2023;11(11):2651.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
- Higgins JP, Altman DG. Assessing Risk of Bias in Included Studies. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. John Wiley & Sons, Ltd; 2008:187-241.
- Kilic Yildirim G, Dinleyici M, Vandenplas Y, Dinleyici EC. Effects of Multispecies Synbiotic Supplementation on Anthropometric Measurements, Glucose and Lipid Parameters in Children With Exogenous Obesity: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial (Probesity-2 Trial). *Front Nutr*. 2022;9. doi:10.3389/fnut.2022.898037
- Atazadegan MA, Heidari-Beni M, Entezari MH, Sharifianjazi F, Kelishadi R. Effects of synbiotic supplementation on anthropometric indices and body composition in overweight or obese children and adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *World J Pediatr*. 2023;19(4):356-365.
- Kilic Yildirim G, Dinleyici M, Vandenplas Y, Dinleyici EC. Effects of synbiotic supplementation on intestinal microbiota composition in children and adolescents with exogenous obesity: (Probesity-2 trial). *Gut Pathog*. 2023;15(1):36.
- Basturk A, Artan R, Atalay A, Yilmaz A. Investigation of the efficacy of synbiotics in the treatment of functional constipation in

- children: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Turk J Gastroenterol.* 2017;28(5):388-393.
15. Department of Pediatric Gastroenterology, Akdeniz University School of Medicine, Antalya, Turkey, Basturk A, Artan R, Department of Pediatric Gastroenterology, Akdeniz University School of Medicine, Antalya, Turkey, Yilmaz A, Department of Pediatric Gastroenterology, Akdeniz University School of Medicine, Antalya, Turkey. Efficacy of synbiotic, probiotic, and prebiotic treatments for irritable bowel syndrome in children: A randomized controlled trial. *Turk J Gastroenterol.* 2020;27(5):439-443.
 16. Yang LL, Stiernborg M, Skott E, et al. Effects of a Synbiotic on Plasma Immune Activity Markers and Short-Chain Fatty Acids in Children and Adults with ADHD—A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2023;15(5):1293. doi:10.3390/nu15051293
 17. Skott E, Yang LL, Stiernborg M, et al. Effects of a synbiotic on symptoms, and daily functioning in attention deficit hyperactivity disorder – A double-blind randomized controlled trial. *Brain Behav Immun.* 2020;89:9-19.
 18. Candy DCA, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, et al. A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants. *Pediatr Res.* 2018;83(3):677-686.
 19. Dissanayake E, Tani Y, Nagai K, et al. Skin Care and Synbiotics for Prevention of Atopic Dermatitis or Food Allergy in Newborn Infants: A 2 × 2 Factorial, Randomized, Non-Treatment Controlled Trial. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;180(3):202-211.
 20. Afatoonian M, Taghavi Ardakani A, Modarresi SZ, et al. The Effect of Synbiotic Supplementation on Growth Parameters in Mild to Moderate FTT Children Aged 2–5 Years. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2020;12(1):119-124.
 21. Scheuchzer P, Sinawat S, Donzé AS, et al. Iron Absorption from an Iron-Fortified Follow-Up Formula with and without the Addition of a Synbiotic or a Human-Identical Milk Oligosaccharide: A Randomized Crossover Stable Isotope Study in Young Thai Children. *J Nutr.* Published online August 22, 2024. doi:10.1016/j.tjnut.2024.08.016
 22. Chatchatee P, Nowak-Wegrzyn A, Lange L, et al. Tolerance development in cow's milk-allergic children receiving amino acid-based formula with synbiotics: 36-Months follow-up of a randomized controlled trial (PRESTO Study). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;78(3):699-703.
 23. Kianifar HR, Ahanchian H, Safarian M, et al. Effects of Synbiotics on Anthropometric Indices of Obesity in Children: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Pilot Study. *Top Clin Nutr.* 2018;33(2):118. doi:10.1097/TIN.000000000000134
 24. Tierney BT, Versalovic J, Fasano A, et al. Functional response to a microbial synbiotic in the gastrointestinal system of children: a randomized clinical trial. *Pediatr Res.* 2023;93(7):2005-2013.
 25. Goli M, Pourmoghaddas Z, Emadoleslami MS, Rahimi H. The Effectiveness of Synbiotics in Preventing Antibiotic-Associated Diarrhea in Children: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Arch Pediatr Infect Dis.* 2019;7(4). doi:10.5812/pedinfect.89707
 26. Helmyati S, Shanti KM, Sari FT, et al. Synbiotic Fermented Milk with Double Fortification (Fe-Zn) as a Strategy to Address Stunting: A Randomized Controlled Trial among Children under Five in Yogyakarta, Indonesia. *Processes.* 2021;9(3):543. doi:10.3390/pr9030543
 27. Hassanzad M, Maleki Mostashari K, Ghaffaripour H, Emami H, Rahimi Limouei S, Velayati AA. Synbiotics and Treatment of Asthma: A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Galen Med J.* 2019;8:e1350. doi:10.31661/gmj.v8i0.1350
 28. Duraisamy V, Geethapriya PR, Bharath C, Niveditha RS, John JB. Role of probiotics and synbiotics on inhibiting *Streptococcus mutans* level in saliva of children: A randomized controlled trial. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2021;39(3):275.
 29. Noormohammadi M, Ghorbani Z, Löber U, et al. The effect of probiotic and synbiotic supplementation on appetite-regulating hormones and desire to eat: A systematic

- review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res.* 2023;187:106614.
30. Wu T, Wang G, Xiong Z, et al. Probiotics Interact With Lipids Metabolism and Affect Gut Health. *Front Nutr.* 2022;9. doi:10.3389/fnut.2022.917043
31. Yang B, Lu P, Li MX, et al. A meta-analysis of the effects of probiotics and synbiotics in children with acute diarrhea. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(37):e16618.
32. Liu L, Wang A, Shi H, Tao H, Nahata MC. Efficacy and safety of probiotics and synbiotics for functional constipation in children: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Nutr.* 2023;42(10):1817-1826.
33. Meirlaen L, Levy EI, Vandenplas Y. Prevention and Management with Pro-, Pre and Synbiotics in Children with Asthma and Allergic Rhinitis: A Narrative Review. *Nutrients.* 2021;13(3):934. doi:10.3390/nu13030934
34. Xiong RG, Li J, Cheng J, et al. The Role of Gut Microbiota in Anxiety, Depression, and Other Mental Disorders as Well as the Protective Effects of Dietary Components. *Nutrients.* 2023;15(14):3258. doi:10.3390/nu15143258.