

Bağırsak Mikrobiyatası, Probiyotikler ve İrritable Bağırsak Sendromu (İBS)

Cengiz Karacaer¹, Ceyhun Varım¹, Bilal Toka², Selçuk Yaylacı¹, Ahmet Bilal Genç¹

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırması İç hastalıkları A.D.

² Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırması Gastroenteroloji A.D

Özet

İrritable bağırsak sendromu (İBS), karın ağrısı, rahatsızlık hissi ve bağırsak alışkanlıklarının değişmesi gibi belirtilerle karakterize kompleks bir hastalıktır. Son deneysel ve klinik araştırmalara dayanarak, düşük dereceli inflamasyon, değiştirilmiş bağırsak mikrobiyatası ve bağırsak bağışıklık sistemindeki değişikliği içermektedir. Bu etiyolojik faktörlerin İBS patogenezi için önemli rol oynadığı öne sürülmüştür. Bu nedenle, değişmiş bağırsak mikrobiyotiklerinin terapötik restorasyonu İBS için ideal bir tedavi olabilir. Temel bağırsak hastalıkları üzerine bağırsak mikrobiyatası hakkında çok az veri vardır. Kompleks ve karşılıklı bir simbiyoz, konakçı ile bağırsak mikrobiyatası arasındaki ilişkiyi düzenler. Probiyotiklerin hiç bir zarara neden olmadığı ve konak için faydalı olduğuna inanılan canlı organizmalar olduğu düşünülmektedir. Değişik bağırsak mikrobiyotiklerinden ve bağırsak inflamasyon bağışıklığından etkilenen İBS patogenezi nedeni olarak moleküler mekanizmalar mevcuttur. Bu makalede bağırsak mikrobiyatası, probiyotikler ve İBS arasındaki klinik araştırmaların sonuçları değerlendirilmiş olup bilime katkıda bulunması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mikrobiyata, probiyotikler, irritable bağırsak sendromu (İBS)

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a complex disease characterized by symptoms such as abdominal pain, discomfort, and altered bowel habits. Based on recent experimental and clinical investigations, low grade inflammation includes altered intestinal microbiota and alteration of the intestinal immune system. These etiologic factors have been suggested to play an important role in the pathogenesis of IBS. For this reason, therapeutic restoration of altered intestinal microbiotics may be an ideal treatment for IBS. There is little data on intestinal microbiota on basic bowel diseases. A complex and mutual symbiosis with the host regulates the relationship between intestinal microbiota. It is believed that the probiotics are living organisms that are believed to be beneficial to the host and cause no damage. Molecular mechanisms exist for the pathogenesis of IBS, which is affected by various intestinal microbiotics and intestinal inflammation immunity. This article describes how to download and install the probiotics and the intestinal microbiota of IBS between the results of clinical studies evaluated and is intended to contribute to the science.

Keywords: Microbiota, probiotics, irritable bowel syndrome

Giriş

İrritabl bağırsak sendromu (İBS), kronik karın ağrısı ve bağırsak alışkanlıklarının değişimi ile karakterize, herhangi bir organik neden bulunmayan gastrointestinal bir sendromdur¹. Dünyada yetişkinlerin ve gençlerin yaklaşık %10-20'si İBS ile uyumlu semptomlara sahiptir. İBS kadınları, gençleri ve yaşlıları etkiler². Yapılan bir araştırmada, Kuzey Amerika'da genel olarak 2:1 oranında kadınlarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır³. İrritabl bağırsak sendromu (İBS), konvansiyonel laboratuvar yöntemleri ile saptanabilen yapısal veya biyokimyasal anormallikleri olmayan karın ağrısı, şişkinlik, kabızlık ve diyare gibi kronik veya tekrarlayan semptomların değişken bir kombinasyonudur.

İBS prevalansının yüksek olması toplumsal ekonomik yüklerin artması ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir^{4,5}. İBS patofizyolojisini açıklamaya çalışan bir çok çalışma olmasına rağmen, hastalık hala açıkça anlaşılamamıştır. Geleneksel olarak, beyin-bağırsak ekseninde değişiklik, GIS otonomik sinir sisteminin bir işlev bozukluğuyla ilişkili İBS'nin ana patogenetik mekanizması olarak kabul edilmiştir^{6,7}.

Son zamanlarda bağırsak mikrobiyotik değişimi ve düşük dereceli inflamasyon/bağırsaklık aktivasyonu gibi İBS'nin ilave potansiyel mekanizmaları ortaya çıkmıştır⁸. Naive bağırsak mikrobiyotası direkt bakteriyosid etkileri doğal ve adaptif bağışıklık sistemlerinin evrimi ile bağırsak homeostazisinin korunmasında önemli rol oynar. Bağırsak mikrobiyotasının İBS patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu, bağırsak enfeksiyonu veya antibiyotik tedavisi sonrasında İBS'nin daha sık ortaya çıkması gerçeğinden anlaşılmaktadır. Bağırsak mikrobiyotik değişimi ile bağırsak iltihabı arasındaki ilişki göz önüne alındığında, bağırsak mikrobiyotasının probiyotiklerle manipüle edilmesi İBS için ideal bir tedavi modeli gibi gözükmemektedir. Ancak, İBS semptomlarını iyileştirmek için probiyotikler tarafından bağırsak mikroorganizmasının değiştirilmesinin yararlı etkileri ve etkinliği klinik araştırmalarda tutarlı değildir ve bu nedenle etkili bir tedavi olarak belirsizliğini koruyor^{9,10}.

Probiyotiklerin Özellikleri

Bağırsak sistemi sağlık için gerekli olan geniş bir ekoloji mikrobuna ev sahipliği yapmaktadır, ancak çeşitli mekanizmalarla hastalıkların gelişimine katkıda bulunma potansiyeline de sahiptir.

Bağırsak epitel bariyer fonksiyonundaki bozulmalar veya doğuştan

bağırsaklık bakteriyel öldürme, örneğin, mukozal bağışıklık sistemini uyaran bakteriyel ve gıda antijenlerinin alımının artmasıyla ortaya çıkan bir inflamatuvar yanıtı neden olabilir¹¹. Probiyotikler, konakçı için yararlı özellikleri olan mikroorganizmalardır. Çoğu ticari ürün, gıda kaynakları, özellikle kültürlü süt ürünlerinden türetilmiştir. Bu tür mikroorganizmaların listesi büyümeye devam eder ve patojen olmayan *Escherichia coli* suşu (örn. *E. coli* Nissle 1917), *Clostridium butyricum*, *Streptococcus salivarius* ve *Saccharomyces boulardii* suşları (örn. *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*) maya türünde nonpatojenik suş). Bağışıklık sistemini olumlu yönde etkileme potansiyeline sahip olan immünomodülatörleri (interlökin-10, trefoil faktörleri veya defensinler veya lipoteikoik asit gibi değişen yüzey proteinlerini ekspres etmek için) salgılamak üzere genetik olarak tasarlanmış bakteri suşları da gelişmektedir¹².

Probiyotikler, yeterli miktarda uygulandığında sağlığı düzelttiği düşünülen canlı mikroorganizmalardır. Probiyotikler, mide asidi ve safra salgısı dahil olmak üzere gastrointestinal sistemin sert koşullarına dayanabilmelerini sağlayan özel özelliklere sahiptir ve diğer enterik mikroorganizmalarla rekabet durumunda hayatta kalabilirler. Çoğu probiyotik ilk olarak sağlıklı insanlardan soyutlanmış ve insanlar için güvenli olması beklenmektedir. Probiyotiklerin klinik etkinliği, restoratif ileal poşitte turist ishali, antibiyotik ile ilişkili diyare, nekrotizan enterokolit ve kese bulgusu dahil bazı GI inflamasyonu ile ilişkili bozuklukların tedavisinde veya önlenmesinde faydalı olduğü gösterilmiştir¹³. Ancak, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) olan hastalarda remisyonu sürdürmek için probiyotikler etkili bir tedavi olarak gösterilememiştir ve bazı probiyotikler (*Lactobacillus* türleri) Crohn hastalığı olan bazı hastalarda istenmeyen etkilere neden olmuştur¹⁴. Bu nedenle, probiyotik uygulaması, GI inflamasyona bağlı bozukluğun tedavisinde her zaman kullanılmaz. Probiyotikler bağırsak bağışıklık sistemini uyarabilir. Son araştırmalarda, bazı *Lactobacillus* türlerinin immünostimülatör etkileri, diğer biyoaktif ilaçların verilmesi için canlı vektörler olarak araştırılmıştır. Probiyotikler birçok hastalığın tedavisinde kullanılır, ancak moleküler mekanizma üzerine çalışmalar halen devam etmektedir. Enterik mukozal sitokin profilini insan dendritik hücrelerinin (DC'lerin) aktivasyonunu indükleyerek değiştirirler¹².

Bağırsak Mikrobiyotası ve Bağırsak Homeostazı

Bağırsak mikrobiyota ait birincil etkileşim bölgesidir. GIS yolu, doğumdan hemen sonra, kolondaki luminal içeriğin gramı başına kadar organizmalarla kolonize edilir. Bu mikroorganizmaların bir kıs-

mi, anjiogenezis ve IEC'lerin gelişimi de dahil olmak üzere bağırsak epitel hücrelerinin (IEC'lerin) mimarisini ve fonksiyonunu korumak için derin katkıda bulunduğu gösterildiğinden, normal fizyolojide ve homeostazi korumada faydalıdır. Doğumsal ve adaptif bağışıklık sistemlerinin işbirliği, bağırsak epitelini inflamatuvar yanıtlardan korumak için şarttır. Epitelial hücreler, bağırsak bağışıklığının düzenlenmesinde merkezi bir role sahiptirler ve bu da bakteri için, sabit sıcaklık ve besin maddeleri temin ederek konuksever bir mikro ortam sağlarlar¹⁵.

Enterik bağışıklık sistemi bağırsak bağlantılı lenfoid dokulardan ve lamina propriada yaygın lenfositlerden oluşur. Bağışıklık hücrelerine benzer toll benzeri reseptörler (TLR'ler) de dahil olmak üzere mikrobik ilişkili moleküler modeller için reseptörlerin bulunduğu IECs, bağırsak bağışıklığının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynamaktadır. Bu reseptörlerin aktivasyonu, antimikrobiyal proteinlerin, proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin NF- B yolu ile transkripsiyonunu uyarır. Bu basamak yolu, Bacteroides fragilis gibi insan simbiyonlarından polisakarit A da dahil olmak üzere çözünür bir mikrobiyotaya üretilmiş faktörlerle modüle edilebilir. Bağırsak uyarlamalı immüniteye mezenterik lenf düğümleri aracılık eder. Bağırsaklardaki patojenik olmayan bakterilere karşı bağışıklık toleransının korunmasında DC'ler de önemli bir rol oynayabilir.

Patojenik bakterilerde, IEC'ler IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını modüle eder, ancak probiyotikler, IECs'de I B gibi proteozomal bozunmaları bastırarak NF- B 'nin inhibisyonuyla bu sitokinleri indüklemeler¹⁶.

İBS'de Bağırsak Mikrobiyotik Değişiklikleri

İBS etyolojisinde bağırsak mikrobiyotasının da olabileceği düşünülmüştür. Bağırsak florasındaki değişim, düşük dereceli inflamatuvar cevaplara katkıda bulunabilir. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalardan, İBS hastalarında ince bağırsak bakteriyel aşırı çoğalmasının (SIBO) varlığı gösterilmiştir¹⁷. Gİ enfeksiyonu veya antibiyotikler bağırsak mikrobiyotası bileşimini bozabilir ve bu değişiklik İBS semptomlarıyla ilişkilendirilmiştir. Bağırsak mikrobiyotasının artan miktarı bağırsak mikrobiyotomunun İBS ile ilişkili olduğunun önerilmiş bir kanıttır. Bakterilerin çeşitliliği ve İBS'nin klinik semptomları çoktur ve İBS'yi teşhis etmek için kesin moleküler veya organik belirteçler yoktur. Ayıca bölgelere ve ülkelere göre, çeşitli yeme kültürleri (vücut yoğurt ve fermente gıdaların tüketimi gibi) ve tıbbi uygulama bireylerde bağırsak mikroorganizmasının kompozisyo-

nunu değiştirebilir¹⁸. Bu insan bağırsak mikrobiyotunun karmaşıklığı, değişkenliği ve istikrarsızlığı nedeniyle bağırsak mikrobiyotasına ilişkin sınırlı bilgi mevcuttur.

Bağırsak Mikrobiyotasının Kompozisyonundaki Değişimler

Bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki değişiklik, İBS ile sonuçlanabilmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının İBS patogenezi tanımlamada önemli bir ön şarttır. Bağırsak mikrobiyotası yaşamın ilk 18 ayında kolonize olur. Patojenik olmayan bakterilerin özellikleri açıklığa kavuşturulmamasına rağmen, bağırsağa özgü bozuklukları etkileyen başlıca kompozisyon değişiklikleri mikrobiyal stabilite ve çeşitliliğidir. Klasik kültür yöntemlerini kullanan daha önceki çalışmalar, İBS hastalarında sağlıklı kontrollere göre koliformlar, laktobasiller ve bifidobakteri türleri düzeylerinde azalma olduğunu göstermiştir¹⁹.

İrritabl Bağırsak Sendromu Tedavisinde Probiyotiklerin Etki Mekanizmaları

Probiyotiklerin öne sürülen mekanizmaları şunlardır: Bağırsak lümen çevresinin etkisi, epitelial ve mukozal bariyer fonksiyonunun korunması ve doğal ve adaptif bağışıklık sistemlerini de içeren mukozal veya sistemik bağışıklık sisteminin modülasyonu. Bu mekanizmaların, İBS patogenezi adapte edilip edilemeyeceği konusunda bir karara varmak için henüz çok erken olabilese de, bağırsak iltihaplanmasının/bağırsaklığın ve İBS'nin birlikteliğini destekleyen artan bir kanıt kümesi vardır²⁰.

Tablo-1 Probiyotiklerin Etki Mekanizması

Antimikrobiyal etki
Luminal pH'nın azaltılması
Antimikrobiyal peptidlerin salınması
Bakteriyel invazyonun inhibisyonu
Epitel hücresine bakteri adhezyonunun engellenmesi
Bariyer fonksiyonunun artırılması
Mukus üretiminin artırılması
Bariyer bütünlüğünün artırılması
İmmünomodülasyon
Epitel hücre üzerine etkisi
Dentritik hücre üzerine etkisi
Monosit ve makrofaj üzerine etkisi
Lenfosit üzerine etkisi (B, T lenfosit, NK hücre)

İrritabl Bağırsak Sendromunda

Probiyotiklerin Klinik Çalışmaları

İBS hastalarında probiyotiklerin terapötik yararlarını araştıran birçok klinik çalışma yapılmıştır. Bununla birlikte, mikroorganizma-

ların türlerinde veya soylarındaki heterojenlikten dolayı, tedavi süreleri ve kayıt edilen hastaların özellikleri, daha erken sonuçlar tutarlı değildi. Son zamanlarda, çeşitli sistematik incelemeler ve

meta-analizler İBS tedavisinde probiyotik kullanımı ile ilgili güvenilir veriler sağlamıştır^{21,22}.

Table 2.İrritabl Bağırsak Sendromlu Hastalarda Probiyotiklerin Rastgele Kontrollü Bazı Çalışmaların Özeti

Çalışma	Probiyotik		Doz(CFU/ml)	Tanısal kriterli hasta sayısı	Süre	Sonuçlar
Enck et al	Escherichia species	E. coli DSM 17252	Symbioflor 2 ^a	298 (criteria of 1 care physicians)	8	Global semptom skorunun ve karın ağrısı skorunun plaseboya kıyasla iyileştirilmesi: 18.4% vs 4.7%, 18.9% vs 6.67% (P < 0.001)
Kajander et al ²⁸		L. rhamnosus GG, L. rhamnosus LC705, B. breve Bb99 and P. freudenreichii spp. shermanii JS	8-9 × 10 ⁹	86 (Rome II)	20	İBS semptomlarında belirgin azalma (ağrı, distansiyon,gazveguruldama) (P = 0.008)
Hong et al		B. bifidum BGN4, B. lactis AD011, L. acidophilus AD031 and L. casei IBS041	2 × 10 ⁹	70 (Rome III)	8	Plaseboya göre ağrıda önemli azalma (P = 0.045)
O'Mahony et al	Bifidobacteria species	B. infantis 356724	1 × 10 ¹⁰	67 (Rome II)	8	Plaseboya göre bileşik ve bireysel puanlarda belirgin iyileşme (karın ağrısı/ rahatsızlık, şişkinlik/ distansiyonvebağırsak hareketinde zorlanma) (P < 0.05)
Bausserman et al		L. rhamnosus GG	1 × 10 ¹⁰	50 (Rome II)	6	Karın ağrısının giderilmesinde plasebodan üstün değil
Sinn et al	Lactobacillus species	L. acidophilus DC 2012, 2013	2 × 10 ⁹	40(RomeIII)	4	Karın ağrısı ve rahatsızlıktan önemli ölçüde azalma(P = 0.011)
Williams et al		L. acidophilus (NCIMB 30157 and NCIMB 30156), B. lactis (NCIMB 30172) and B. bifidum (NCIMB 30153)	2.5 × 10 ¹⁰	52 (Rome II)	8	Semptom şiddeti skorunda ve ağrıdaki gün sayısındaki belirgin azalma, bağırsak alışkanlığının memnuniyeti, plaseboya kıyasla yaşam kalitesi iyileşmesi (P < 0.05)

^aSymbioflor-2 1 mL 1.5 to 4.5 × 10⁷ CFU içeren bir E. coli 17252 preparatıdır, İBS: Irritable Bağırsak sendromu, İBS-C konstipasyonbaskın İBS, İBS-D: diyare baskın İBS

Tablo-2'de kullanılan probiyotik türlere göre sınıflandırılan kontrollü çalışmaların klinik sonuçlarını özetlemektedir. Yakın zamanda yayınlanan ve İBS'de probiyotiklerin meta-analiz listesine göre, probiyotiklerin global İBS semptomlarını azalttığı konusunda genel bir görüş birliği vardır^{21,22}. Bununla birlikte, bu meta-analizler ve sistematik incelemelerin, kullanılan türün, hastaları ve müdahale periyotlarının çeşitliliği ve heterojenliği nedeniyle sınırlamaları da vardı. Çoğu çalışma, Bifidobakteri, muhtemelen Lactobacillus türleri ve E. coli DSM 17252'nin İBS tedavisinde fayda sağladığını ileri sürdü²³. İBS'nin Roma II kriterlerine uyan 75 hastayla yapılan bir araştırmada, B. infantis 35624, hastalarda ağrı, şişkinlik, şişme

ve kusma semptomlarını azalttı; Bileşik belirti skorunu da azalttı²⁴. İBS'nin tüm alt tiplerine sahip 362 kadında, 106, 108, 1010 CFU veya plasebo alan dört gruba randomize edilen 362 kadında yapılan bir başka çok geniş merkezli çalışma, B. infantis'in 4 hafta süreyle tedavisinin kompozit semptom skorunu iyileştirmede özellikle İBS-D'li hastalarda plasebodan anlamlı olarak daha üstün olduğunu gösterdi²⁵. İBS'li 40 hastanın Roma III kriterlerini karşılayan küçük bir tek merkez çalışması, L. acidophilus SDC 2012 ve 2013'ün 4 hafta boyunca tedavisinin karın ağrısının iyileştirilmesinde plaseboya karşı yararlı etkisinin olduğunu göstermiştir²⁶. Çoklu tür probiyotiklerinin (L. rhamnosus GG, L. rhamnosus

LC705, *Bifidobacterium breve* ve *Propionibacterium freudenreichii* species *shermanii* JS) 5 ve 6 aylık daha uzun süreli kombinasyonlu iki deneme, toplam semptom skorlarının probiyotik grupta önemli ölçüde düşük olduğunu göstermiştir²⁷.

Sonuç

İBS, benign doğasından bağımsız olarak, yönetilmesi zor GI rahatsızlıklarından biri olmaya devam etmektedir. Pek çok çalışmada, GIS mikrobiyotasının bağışıklığın modülasyonu ve epitel bariyer fonksiyonunun artırılması yoluyla bağırsak homeostazının korunmasında önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Uzun süredir birçok hastalığın tedavisinde konvansiyonel tıbbi alternatif olarak probiyotik önerilmektedir. Düşük maliyetleri ve uygun güvenlik profilleri göz önüne alındığında, İBS için cazip bir tedavi modalitesidir. Kesin bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmek için, hangi probiyotik hastalığın alt grubunun etkili olduğu, hangi türlerin etkili olduğu, tek veya karışık türler açısından tercih edilen ve dozaj ve tedavi süresinin optimum olduğu açıklığa kavuşturulmalıdır. Bu sorunu çözmek için, gelecekte iyi tasarlanmış, büyük ölçekli klinik çalışmalar uygun tanı ölçütleri kullanılarak yapılmalıdır. Ayrıca, probiyotiklerin temel fizyolojik düzeyde etkileri konusundaki anlayışımızı genişletmek ve derinleştirmek için yapılan araştırmalara da gereksinim vardır.

Bu derlemede, bağırsak mikrobiyotik hastalığının patogenezi ve İBS'deki probiyotiklerin klinik araştırmalarına etkilerini özetleyen çalışmaları sunarak bağırsak mikrobiyotası hakkında bilime katkıda bulunmayı amaçladık.



Kaynaklar

- American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome, Brandt LJ, Chey WD, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 Suppl 1:S1.
- Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:712.
- American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome, Brandt LJ, Chey WD, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 Suppl 1:S1.)
- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-1491.
- Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:2108-2131.
- Ohman L, Simrén M. New insights into the pathogenesis and pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2007;39:201- 215.
- Ohman L, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:163-173.
- Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Mäkituokko H, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007;133:24-33.
- Ringel Y, Carroll IM. Alterations in the intestinal microbiota and functional bowel symptoms. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2009; 19:141-150, vii.
- Salonen A, de Vos WM, Palva A. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: present state and perspectives. *Microbiology* 2010;156(Pt 11):3205-3215.
- Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014; 146:1489.
- Mohamadzadeh M, Pfeiler EA, Brown JB, et al. Regulation of induced colonic inflammation by *Lactobacillus acidophilus* deficient in lipoteichoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108 Suppl 1:4623
- Thomas CM, Versalovic J. Probiotics-host communication: Modulation of signaling pathways in the intestine. *Gut Microbes* 2010;1: 148-163.
- Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18:CD004826.
- Hill DA, Artis D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. *Annu Rev Immunol* 2010;28:623-667.
- Reid G, Younes JA, Van der Mei HC, Gloor GB, Knight R, Busscher HJ. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:27-38.
- Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011;364:22-32.
- Quigley EM. Bacterial flora in irritable bowel syndrome: role in pathophysiology, implications for management. *J Dig Dis* 2007;8:2-7.
- Si JM, Yu YC, Fan YJ, Chen SJ. Intestinal microecology and quality of life in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol* 2004;10:1802-1805.
- Zhang Z, Hinrichs DJ, Lu H, et al. After interleukin-12p40, are interleukin-23 and interleukin-17 the next therapeutic targets for inflammatory bowel disease? *Int Immunopharmacol*. 2007;7:409 – 416.
- McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008;14: 2650-2661.
- Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2009;9:15
- Brenner DM, Moeller M, Chey WD, Schoenfeld PS. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1033-1049.
- O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128:541-551.
- Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1581-1590.
- Shin HY, Song YS, Kim HM, Shin TY. Inhibitory effect of inflammatory cytokines production from activated mast cells by *Gamisopoonghwanghyul-tang*. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2004;26:587-596.
- Kajander K, Hatakka K, Poussa T, Färkkilä M, Korpela R. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:387-394.