

PROBİYOTİKLER - PREBİYOTİKLER ve BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ

PROBIOTICS - PRAEBIOTICS AND IMMUN SYSTEM

Mustafa KARAKAN, MD^{1,*}, Mehmet Ali ELMACIOĞLU, MD², Hüseyin NAZLIKUL, MD^{3, 4}

¹Özel Muayenehane / Private Clinic & Gaziantep - Turkey

²Anestezi ve Reanimasyon uzmanı (Anestesiolog), SEV hastanesi Anestezioloji ve Reanimasyon, Gaziantep - Turkey

³Özel Muayenehane / Private Practice; İstanbul - Turkey

⁴Bilimsel Nöralterapi ve Regülasyon Derneği, İstanbul - Turkey

Özet

Probiyotik tanımlaması; belirli miktarlarda alındıklarında sağlığı olumlu yönde etkileyen mikroorganizmalar şeklindedir. Barsak lümenindeki yiyecek ve diğer materyallere karşı oluşturulan mukozal tabaka engeli mukoza hücreleri, mikroflora ve mukus ile birlikte oluşturulur. Bu mukozal tabaka lümeninde bulunan immünolojik veya patojenik potansiyeli olan faktörlere karşı en önemli savunma sistemidir. Bu mukozal savunma sisteminin oluşturulmasında mikroflora önemli bir role sahiptir. Gastrointestinal sistem ve/veya bağışıklık sisteminin disfonksiyonu ile seyreden birçok akut ve kronik hastalıkta probiyotiklerin güvenle kullanılmaları yararlı olacaktır. Bu hastalıklarda tedavinin başarısı flora düzenlenmesinin yanında nöralterapi uygulamaları ile belirgin biçimde artmaktadır.

Anahtar sözcükler: Probiyotik, prebiyotik, barsak florası, mikrobiota, bağışıklık, mukoza, nöralterapi.

Abstract

The definition of probiotics is micro-organisms that positively affect health when taken in certain amounts to the body. The mucosal layer barrier generated by mucosal cells, microflora and mucus which formed against food and other materials in intestinal lumen. This is the most important defense system towards factors of pathogenic potential or the immunological potential in the lumen. The microflora has an important role for the creation of mucosal defense system. Using probiotics safely will be helpful in many acute and chronic diseases followed by Gastrointestinal and/or immune system dysfunction. The regulation of intestinal flora increases with neuraltherapy applications.

Key words: probiotics, prebiotics, gut flora, microbiota, immunity, mucosal, neuraltherapy.

Günümüzde sağlık kuruluşlarının probiyotik tanımlaması; belirli miktarlarda alındıklarında sağlığı olumlu yönde etkileyen mikroorganizmalar şeklindedir (1). Besinlerin fermente edilmesi, daha uzun süre saklanabilmelerini sağlamakta, besleyici özelliklerini ve vitamin içeriklerini arttırmakta, sağlık için daha yararlı hale getirmektedir. Besinlerin fermente edilmesinde çoğu kez probiyotik özellikteki mikroorganizmalar etkili olmaktadır. Probiyotik olarak kullanılacak bakteriler; barsak florasından elde edilmiş, canlı, mide ve safra asitlerine dayanıklı olmalıdır. Barsak hücrelerine uyumlu ve kolonizasyon sağlayabilmelidir. Probiyotiklerin besinsel kaynakları Laktobasiller, Bifidobakteriler, Enterokoklar ve Streptokokla-

rın kullanıldığı fermente yoğurtlar, peynir, kıymız, kefir turşu, ekmekek, bira ve şaraptır (2). Peynir, yoğurt ve kefir insanların yüzyıllardır kullandığı fermente süt ürünleridir. Yoğurt yaparken fermentasyonla oluşan organik asitler (laktik asit, asetik asit, formik asit, propionik asit), etanol, bakteriosin gibi inhibitör maddelerle süt daha dayanıklı hale gelir. Bazı vitamin değerleri ve besleyici değeri artar.

Probiyotik terimini ilk kullanan Alman bakteriyolog ve besin bilimcisi Werner Georg Kollath'dır (3). Yoğurt ve probiyotikler konusunda en önemli bilimsel çalışmalar immünolojik çalışmalarıyla Nobel tıp ödüllü (1908) bilim adamı Ilya Metchnikoff tarafından yapılmıştır (4).

Yoğurdu ilk bulanların orta asya kültüründen oldukları söylenebilir. Yoğurt sözcüğü, yoğun sıfatı ve yoğunlaştırmak fiilinden geldiği belirtilir ve Türkçe bir kelimedir (5). Tarihte Hipokrattan başlayarak, Galen, Pilinus, İbni Sina, El-Beyruni yoğurdu ilaç gibi kullanmışlardır. Birinci dünya savaşında

* Yazışma Adresi (Adress for Correspondance):
Mustafa Karakan, MD
Mücahitler Mh. 52063 sk. Selçuk Ecza İş mrk. kat 4/6
27090 Şehitkamil/Gaziantep/Türkiye
Tel: 00 90 534 07 313 07
mkarakanmd@gmail.com

Osmanlı topraklarından İspanya'ya göç eden Dr. İzak Karasu yoğurdu Avrupada ilaç olarak kullanmış, "Danone" markası ile eczanelerde satılmasını sağlamıştır (6).

Prebiyotik, non-patojen kolon bakterilerinin kolonizasyonunu destekleyerek konakçının sağlığını olumlu yönde etkileyen, fermente olabilen sindirilmeyen karbonhidrat grubu besin bileşenleridir (2). Bir prebiyotik diyet lifi olarak kabul edilebilir, ancak her lif bir prebiyotik özelliği taşımaz. Örneğin; selüloz ve pektin gibi liflerin prebiyotik özelliği yoktur. Dört ana grupta prebiyotik vardır: İnulin, fruktooligosakkaritler (FOS), laktuloz (LOZ) ve galaktooligosakkaritler (GOS). Prebiyotikler sindirime dirençli olmalı ve değişikliğe uğramadan kalın bağırsaklara ulaşmalı ve fermente olmalıdır. Enginar, pırasa, kuşkonmaz, soğan, sarımsak, muz, hindiba kökü, baklagiller ve buğday kepeğinde doğal olarak prebiyotik bulunur (7, 8, 9). Prebiotikler, probiyotik barsak bakterileri tarafından fermentasyona tabi tutularak kısa zincirli yağ asitlerine dönüştürülür. Kısa zincirli yağ asitleri, enerji kaynağı olma yanında; su, kalsiyum, magnezyum, demir emilimini arttırmaktadır. Barsak epitelinin uyararak epitelin ve flora bakterilerinin gelişimini kontrol altında tutar (2).

Erişkin kolon mikroflorasında 500 kadar farklı türde bakteri vardır, bunun %99'unu 30-40 çeşit tür oluşturmaktadır. Son zamanlarda mikroflora yerine mikrobiota terimi kullanımı yaygınlaşmıştır.

İnsanın sağlıklı yaşam programındaki en önemli basamaklar vajinal yol ile doğmak ve en kısa sürede anne sütüne kavuşmaktır. Bu basamaklara aykırı olarak sezeryan ile doğan ve/veya anne sütü alamayan bebeklerde hayat sağlıklı başlamamakta ve kısa sürede alerjik ve inflamatuvar hastalıklar ile baş başa kalabilmektedirler (2, 19).

Normal vaginal doğum sırasında annenin perinesinde mevcut tüm bakterileri çocuk ağız yolu ile almış olur. Bunlar anneye ait flora bakterileridir. Anne florası başlangıç kolonizasyonda önemli bir yer tutar. Ağır olarak bifidobakteriler vardır. Anne bebeğini en kısa süre içinde emzirmeye başlar ise anne sütünde yüksek miktarlarda bulunan galacto-oligosakkarit yapısındaki karbonhidratlar (prebiyotikler) kolondaki bu bakteriler tarafından parçalanır, yani fermente edilir. Fermentasyonla açığa çıkan kısa zincirli yağ asitlerinden gelen enerji ile başta bifidobakter ve laktobacillus grubu bakteriler hızla çoğalmaya başlarlar. İlk haftanın sonunda floranın %70-80'ine egemen olanlar bifidobakterilerdir. Sonraki iki yıl içerisinde bağırsak florası erişkinlerinkine yakın ve daha stabil bir hal alır. Bakterilerin doğrudan temasla ve laktasyon döneminde anne sütü ile bebeğe geçişi barsaklardaki kolonizasyonu etkilemekte ve sağlığı üzerinde olumlu etkilerde bulunmaktadır (2, 20).

Probiotik ve Prebiotiklerin Etkilerini şu başlıklar altında toplayabiliriz: (2, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18)

1. Barsak epitel hücrelerinin büyümesini teşvik eder
2. Enteropatojenler ve bunların toksik maddelerinden korunma sağlar

3. Özellikle karbonhidrat ve protein sindirimine yardımcı olur
4. Gaita özelliklerini belirler (%60 flora bakterileridir)
5. Fonksiyonel ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarında etkileri vardır.
6. Mineral absorpsiyonunu düzenleyici etkileri
7. Vitamin üretimi(özellikle K2) ve emilimi
8. İmmün sistem regülasyonu ve antikor üretimi üzerindeki etkileri
9. Alerjik ve cilt hastalıkları üzerinde etkileri
10. Kan lipid düzeyleri üzerinden kardiyovasküler hastalıklara etkileri
11. Barsak sisteminden gelecek toksinlerin azaltılması ile hepatensefalik etkileri
12. İmmün sistem ve epitelyum gelişimi kontrolü ile kanserden koruyucu etkileri

Barsak lümenindeki yiyecek ve diğer materyallere karşı oluşturulan mukozal tabaka engeli mukoza hücreleri, mikroflora ve mukus ile birlikte oluşturulur. Bu mukozal tabaka lümeninde bulunan immünolojik veya patojenik potansiyeli olan faktörlere karşı en önemli savunma sistemidir. Karmaşık immün düzenleyici ağı önemli bir belirleyicisi mukozal savunma sistemidir. Bu mukozal savunma sisteminin oluşturulmasında mikroflora önemli bir role sahiptir (21, 22).

İmmün sistemin gelişiminde genetik yatkınlık önemli faktörlerden biridir. Atopik hastalıklar (astım, egzama, alerjik rinit) ve otoimmün hastalıklar (multipl skleroz, tip 1 diyabet ve kronik inflamatuvar bağırsak hastalıkları, SLE, RA vs) immün sisteminin gelişiminde oluşan düzensizliklerden oluştuğu düşünülmektedir (23, 24).

Mikroflora, immün yanıtı etkilemekte, cansız hücre bileşenleri ise antiinflamatuvar yanıtı ortaya çıkarmaktadır. Son dönem çalışmalar Beyin-sindirim sistemi-bağırsaklardaki mikroorganizmalar arasında işlevsel bir aks bulunduğuna işaret etmektedir (2, 24, 25).

Gastro intestinal sistem insanoğlunun dış dünya ile ilişkisini sağlayan sistemdir. Aslında içimizdir ama gerçekte dışımız veya içimizdeki 'evren'dir (26). Barsak florasının düzenlenmesi, normal sınırlar içinde tutulması sağlıklı bir yaşam için olmazsındır. Barsak florasının düzenlenmesinin en etkin yolu ise kolonhidroterapi yöntemidir (27). Kronik kabızlık ve İBS hastalarında barsak florası düzenlenmesi yapılması anlamlıdır. Barsak florası düzenlenmesi başarısı nöralterapi uygulamaları ile artmaktadır. Nöralterapi uygulamaları olarak segmental yaklaşım ve ganglion enjeksiyonları barsak ve floranın regülasyonunda başarıyı arttırmaktadır (26, 28).

Sindirim Sisteminin üç temel işlevi:

1. Besinlerin sindirimi, kullanılabilir moleküllere ayrıştırılması ve emilimi
2. Yabancı patojen bakterilerin ve toksik moleküllerin barsak duvarından dolaşıma geçmesine engel olması
3. İmmün sistemin düzenlenmesi

Barsakların sağlığı ve tüm ekosistemi yabancı patojen bakteriler ve toksik maddelerin tehdidi altındadır. Barsakların mukozal immün sistemi mikroorganizmaları taramakta ve patojen olanların çoğalmasını baskımlarken yararlı olanların çoğalmalarına destek vermektedir.

Peyer plakları, lenf nodülleri, izole lenfoid foliküller, lamina propriaya yerleşen immünokompetan hücreler ve intraepitelial lenfositler (IEL) bağırsak patojenlerine karşı önemli bir mücadele ortamını oluştururlar. Makrofajlar, B ve T lenfositleri ile bu hücreler arasındaki etkileşim, edinsel yanıtın yapılanmasında rol oynar (26).

Mikroflora, izole lenfoid foliküllerinin gelişmesinde ve sonuçta B-T lenfosit etkileşimi için gerekli ortamın sağlanmasında önemlidir. Bağışıklığın programlanmasında da mikrofloranın rolü bulunmaktadır. Flora bakterilerinin T hücre farklılaşmasında etkili oldukları deneysel olarak gösterilmiştir. Dentritik Hücreler (DH) farklı sitokin paternleri üretirler. Bir çalışmada Laktobasilerin uyarısına maruz kalan bu bölgeye ait DH'lerin ağırlıklı olarak IL-10 üreterek T hücre farklılaşmasına neden olduğu belirlenmiştir. B hücrelerini IgA sentezine yönelttikleri bilinmektedir. Flora eksikliğinde, ağırlıklı olarak Th1 ve Th17 fenotipleri başta olmak üzere CD4*^T hücrelerinin sayısında bir azalma gözlenir. Kolonizasyon olduğunda Th ve özellikle Treg oranında belirgin bir artış saptanmaktadır (29).

Bu bulgular mikrofloranın, sadece lenfoid organ veya dokuların gelişimini ya da doğal bağışıklığı yönlendirmekle kalmadığı, sistemde oluşacak edinsel yanıt regülasyonunda önemli bir rol üstlendiğinin kanıtıdır. Mikrofloranın immün sistemine büyük ölçüde destek oldukları gösterilmiştir. Mikroflora doğal immün yanıtların oluşmasında ve dengelenmesinde rol oynamaktadır (30, 31).

Gebelik süresince Th2 egemen anneden dolayı bebekte Th2 egemendir. Bu nedenle alerjiye açıktır. Yani bebek Th2 egemen kalacak olursa anafilaksi ile seyreden ciddi besin alerjileri ortaya çıkabilir. Probiyotikler daha çok Th1 türünde immün yanıt oluşumunu aktive etmektedir. Bu nedenle gıda duyarlılığı başta olmak üzere bağışıklık sisteminin regülasyon bozukluğu ile seyreden bir çok hastalığın önlenmesinde önemli yer tutar (32).

Barsak florasının bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri: (26).

- Mukoza yapımını uyararak mekanik bariyeri güçlendirir. intestinal epitelin mitozunun artırmakta, epitelin yenilenmesini düzenlemektedir
- Hidrojen peroksit üretimi ile mukoza permeabilitesini değiştirerek bakteri adhezyonu ve translokasyonu önler
- Bakteriosin salınımı ile patojen bakterilerin çoğalmasını baskılar
- Dentritik hücre gelişimini artırır.
- Dentritik hücreler, nötrofil ve makrofajları aktive eder,
- Th hücre fonksiyonunu uyarır
- Mukozal IgA oluşumunun artırır,

- Mukozadan proinflatuar sitokin salınımının azaltır,
- Periferik immünglobulinlerin stimülasyonu gibi yararlı etkileri bulunmaktadır.

Bir çok çalışmada IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, TNF-a, INF-y gibi birçok sitokin oral probiyotik tüketimi ile arttığı gösterilmiştir (30, 31, 33, 34, 35, 36).

- Lokal IL-10 sekresyonunu artırarak intestinal T - regülatuar cevabını artırır.
- Dentritik hücrelerin IL-12 ekspresyonunu düzenler ve uyarır
- Timusta T hücre gelişimini etkiler, lokal ve sistemik IFN-y ekspresyonunu artırır, Th1 cevabı artırır
- IL-12 ve IL-18 IFN-y, salınımını uyarır.
- IFN-y mikroorganizmaların fagosit aracılı olarak ortadan kaldırılmasını uyarır, T ve NK hücrelerini sitotoksik etkisini kolaylaştırır,
- TNF-a makrofajları mikrobisidal aktivitelerini artırır, tümöre karşı sitotoksik etkiyi artırır.
- IFN-a, viral ve mikrobiyal enfeksiyonlara ve kansere karşı korunmaya aracılık eder
- IL-1, T ve B hücrelerinin stimülasyonunu; IL-6, anti-kor salgılayan plazma hücrelerini farklılaşmasına uyarır.
- TGF-B ve IL-10 antiinflatuar özelliklere sahip olup immün homeostazı sağlar.
- IL-2, T hücre aracılı immün cevapların uyarılmasını ve düzenlenmesini sağlar ayrıca sitokinlerin Th alt gruplarının farklılaşmasına etkileri vardır.

Bu etkilerle patojen mikroorganizmaların vücutta kolonize olmaları engellenmektedir. Aynı mekanizmalarla bağışıklık sisteminde homeostaz sağlanarak aşırı reaksiyonların önlenmesi de sağlanmaktadır (35).

Hidrolize mama ile beslenen bebeklerde probiyotik eklenmesinde, atopik egzema belirtilerinin önemli düzeyde azaldığı saptanmaktadır. Astım ve alerjik rinit ile ilgili hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda alerjen spesifik IgE oluşumunun azaldığı, bazı probiyotiklerin de hava yolu hiperaktivitesini ve enflamasyonun azalttığı gösterilmiştir (37).

Prenatal dönem (1 ay) ve postnatal dönemde (6 ay) Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) verilmesinin 1, 2, 4 ve 7 yaşlarında egzema sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Maternal diyetle LGG eklenmesinin insanda da kord kanı ve anne sütünde IFL-y ve TGF B1 gibi anti-inflatuar sitokin seviyelerini artırdığı saptanmıştır (30). Lactobacillus GG içeren sütle beslenen kreş çocuklarında solunum sistemi enfeksiyonlarında azalma saptanmıştır. Kistik fibrozisli hastalara probiyotik uygulanması, solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığını azaltmıştır. Bu durum, probiyotiklerin etkisinin intestinal sistemle sınırlı olmadığı ve diğer mukozal yüzeylere aktarılabildiğini göstermektedir. Probiyotikler gastrointestinal sistemdeki im-

mün sistemi güçlendirdiği gibi sistemik immün yanıt üzerinde olumlu etkilere sahiptir. (32, 37).

Probiyotiklerin kullanımında, immün sistem baskılanması olan veya ağır sepsis durumları dışında kullanımında bir sakınca tespit edilmemiştir (38). Bu bağlamda, gastrointestinal sistem ve/veya bağışıklık sisteminin disfonksiyonu ile seyreden birçok akut ve kronik hastalıkta güvenle kullanılmaları yararlı olacaktır. Tedavinin başarısı flora düzenlenmesinin yanında nöralterapi uygulamaları ile belirgin biçimde artmaktadır. (2, 25, 26, 27)

Kaynaklar

- Guarner F, Khan AG et al. World gastroenterology organisations global guidelines: Probiotics and prebiotics October 2011. *J. Clin Gastroenterol* 2012; 46:468-481
- Nazlıkul H, Acarkan T. Barsak ve enterik sinir sisteminin regülasyondaki önemi. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, regülasyon ve Nöralterapi Dergisi-Barnat* 2014;8;1, 1-7.
- Guarner F, Perdigon G, Corthier G, Salminen S, Koletzko B, Morelli L. Should yogurt cultures be considered probiotic? *Br J Nutr* 2005;93:783-786
- Kaufman SH. Elie Metchnikoff's and Paul Ehrlich's impact on infection biology. *Microbes Infect* 2008;10:1417-19
- Ögel B. Türk Kültür Tarihine Giriş Cilt 4: Türklerde Yemek Kültürü. Ankara: Kültür Bakanlığı Yayınları No 638, 1985:19-24
- Kara A, Coşkun T. Prebiyotikler probiyotikler, Yurdakök M. Yoğurdun Öyküsü, Probiyotiklerin tarihi. Akademi, İstanbul 2014: 1-35
- Kelly G. Inulin-typeprebiotics: a review. Part 1. *Altern Med Rev* 2008;13:315-329
- Kelly G. Inulin-typeprebiotics: a review. Part 2. *Altern Med Rev* 2009;14:36-55
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota introducingthe concept of prebiotics. *J Nutr* 1995: 125:1401-1412
- Chen HL, Lu YH, Lin JJ, Ko LY. Effect of isomalto-oligosaccharides on bowel functions and indicators of nutritional status in constipated elderly men. *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 4-49
- Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organisation Practice Guidline, May 2008
- Beylott M. Effects of inulin-type fructans on lipid metabolism in man and animal models. *Br J Nutr* 2005;93(suppl 1):S163-168
- Fotiadis CI, Stoidis CN, Spyropoulos BG, Zografos ED. Role of probiotics, prebiotics andsynbiotics in chemoprevention for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6453-7
- Gourbeyre P, Denery S, Bodinier M. Probiotics, prebiotics and synbiotics: impact on the gut immune system and allergic reactions. *J Leukoc Biol* 2011; 89: 685-95
- Bongeaerts G, Severijnen R, Timmerman H. Effect of antibiotics, prebiotics and probiotics in treatment for hepatic encephalopathy. *Med Hypotheses* 2005; 64: 64-68
- Probiotics and prebiotics [http://www.oharmstrong. ca/prebiotics_probiotics. pdf](http://www.oharmstrong.ca/prebiotics_probiotics.pdf)
- Saier MH Jr, Mansour NM. Probiotics and prebiotics in human health. *J Mol Microbiol Biotechnol* 2005; 10: 22-25
- Cummings JH, Kong SC. Probiotics, prebiotics and antibiotics in inflammatory bowel disease. *Novartis Found Symp* 2004; 263: 99-111
- Sethi T. Probiotics in pediatric care. *Explore(NY)*, review. 2009;5: 245-49
- Sanz Y. Gut microbiota and probiotics in maternal and infant health. *Am J Clin Nutr* 2011; 94(suppl): 2000S-2005S.
- Shanahan F. Probiotics in perspective. *Gastroenterology* 2010; 139: 1808-1812
- Deshpande G, Rao S, Patole S. Progress in the field of probiotics: year 2011. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:13-18. Review.
- Meadows-Oliver M, Reid V. Use of probiotics in pediatrics. *J Pediatr Health care* 2009; 23:194-197
- Michail S. Probiotics: past, present and future perspectives. *Curr Pediatr Rev* 2008;4:96-102
- Erdoğan D. Enterik sinir sistemi(ESS) ve insan sağlığındaki rolü. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, regülasyon ve Nöralterapi Dergisi-Barnat* 2015;9;3, 9-16
- Nazlıkul H. Bozucu alan olarak barsaklar ve barsakların önemi: Nöralterapi, Nobel, İstanbul 2010;239-250.
- Nazlıkul H. Detoksifikasyonun tedavisini keşfet: Hayatı Keşfet Anti-aging Yaşam Klavuzu, 3. Baskı, Alfa, İstanbul 2013;371-394.
- Erdoğan D. Kronik kabızlık. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, regülasyon ve Nöralterapi Dergisi-Barnat* 2008;3; 32-37.
- Gren-Johnson J. Immunological responses to gut bacteria. *J AOAC Intern* 2012;95;35-49.
- Lee YK, Mazmanian SK, Has microbiota played acritical role inthe evolution of the adaptive immune system? *Science* 2010;330:1768-1773.
- Molloy MJ, Bouladoux N, Belkaid Y. İntestinal microbiota: shaping local and systemic immune responses. *Sem Immunol* 2012;24:58-86.
- Acarkan T. Besin Hassasiyeti. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, regülasyon ve Nöralterapi Dergisi-Barnat* 2012;15;18-23.
- Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:12204-12209.
- Romeo J, Nova E, Warnberg J, Gomez-Martinez S, Diaz Ligia LE, Marcos A. Immunomodulatory effect of fibres, probiotics and synbiotics in different life-stage. *Nutr Hosp.* 2010;25:341-349.
- Wullaert A. role of NF-kappaB activation in intestinal immune homeostasis. *Int J Med Microbiol.* 2010;300:49-56.
- Konkel JE, Chen W. Balancing acts: the role of TGF-B in the mucosal immune system. *Trends Mol Med.* 2011;17:668-676.
- Ayvaz DÇ, Tezcan İ. Probiyotik-prebiyotik ve mukozal immün sistem. Kara A, Coşkun T(Editör) *Prebiyotikler probiyotikler Akademi, İstanbul* 2014;88-105
- Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr.* 2006;83:1256-1264.