



Derleme

2019; 28: 177-181

ÇÖLYAKTA PROBİYOTİK VE PREBİYOTİKLER
PROBIOTICS AND PREBIOTICS IN CELIAC DISEASE

Nur Bengü ERDEM^{1*}, Aylın AÇIKGÖZ¹

¹Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

ÖZ

Çölyak hastalığının toplumdaki görülme sıklığı yaklaşık olarak %1'dir. Hastalığın tek etkili tedavi yöntemi, yaşam boyu sürdürülecek glutensiz diyetdir. Günümüzde birçok ürünün gluten içermesi ve glutensiz diyetle uyumun zor olması, hastalığın tedavisinde alternatif tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmasına yol açmıştır. Çölyak; çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucunda oluşmaktadır. Gluten proteinleri hastalığın oluşumunda esas çevresel etmen olmasına rağmen yapılan son çalışmalar bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerin çölyak oluşumunu etkileyebileceğini göstermektedir. Çölyak tanılı ve sağlıklı bireylerin mikrobiyota kompozisyonlarının farklı olması hastalığın oluşumunda mikrobiyotanın etkisine işaret etmektedir. Değişen bağırsak mikrobiyotasının çölyaktaki düzelmeyen semptomlarla ilgili olduğu, ayrıca probiyotik ve/veya prebiyotik kullanımının hastalığın tedavisinde faydalı olabileceği öne sürülmektedir. Bu yazının amacı; probiyotik ve prebiyotiklerin çölyak hastalığı üzerine etkilerinin güncel literatür ile derlenmesidir.

Anahtar kelimeler: Çölyak, glutensiz diyet, bağırsak mikrobiyotası, probiyotik, prebiyotik

GİRİŞ

Çölyak kronik bir otoimmün hastalık olup çocuklarda ve yetişkinlerde yaygın görülen bir rahatsızlıktır (1,2). Günümüzde çölyaklı bireyler için en etkili tedavi yöntemi yaşam boyu gluten içeren besin kaynaklarının tamamen diyetten çıkarılmasıdır (3). Ancak çok sayıda hasta glutensiz diyeti uygulamakta zorluk çekmektedir (1). Glutenin besin endüstrisinde neredeyse her alanda kullanılması ve çok sayıda besinin kontaminasyonu ile birlikte gündelik yaşamda kullanılan birçok ürünün içeriğinde bulunması hastaların gluteni tamamen diyetlerinden çıkarmasını zorlaştırmaktadır (4). Çölyak patofizyolojisinden elde edilen veriler yeni tedavi çözümlerinin gelişmesine olanak sağlamıştır. Böylece genetiği değiştirilmiş gluten, zonulin inhibitörleri, tedavi edici aşılarda ise probiyotikler gibi çok sayıda tedavi seçeneği tanımlanmıştır (5) Çalışmalar bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizlikler ve çölyak gibi

ABSTRACT

The prevalence of celiac disease is approximately 1% in population. The only efficient treatment of the disease is lifelong gluten-free diet. Today the difficulty with many products containing gluten and difficulties about compliance with gluten free diet have led to the need for alternative treatment options in the treatment of the disease. Although gluten proteins are main environmental factors at the pathogenesis of the disease, recent studies have shown that alterations in microbiota maybe involved in the disease. Differences in microbiota compositions between patients diagnosed with celiac disease and healthy individuals indicate the effect of microbiota onset of the disease. It has been suggested that gut microbiota is associated with persistent symptoms in disease, and administration of probiotics and/or prebiotics maybe beneficial in the treatment of disease. The purpose of this article, review of the effects of probiotics and prebiotics on celiac disease.

Keywords: Celiac disease, gluten free diet, gut microbiota, probiotic, prebiotic

otoimmün kaynaklı hastalıklar arasında bağlantı olduğunu göstermektedir (6). Çölyaklı bireyler ve sağlıklı bireylerin bağırsak kompozisyonunda farklılık tespit edilmiştir. Ek olarak mikrobiyotanın, hastalığın ortaya çıkmasıyla ilgili olabileceğine yönelik veriler bulunmaktadır (1). Mikrobiyotal düzenin oluşturulması sırasında gerçekleşen bozulmalar, hastalığa duyarlılığı artırmaktadır (6). Çölyaklı bireylerin mikrobiyotalarındaki anomaliler, probiyotik kullanımının hastalığın tedavisinde alternatif bir yöntem olarak görülmesine yol açmıştır (7).

ÇÖLYAK HASTALIĞI

Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan bireylerde buğ-

Corresponding Author: Araş. Gör. Nur Bengü Erdem,
¹Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü Ankara
Fax: +903123091310
0(312) 30510 94-195 bengu.erdem@hacettepe.edu.tr;
ORCID ID 0000-0002-4819-687X
0(312) 30510 94-127 aylinn@hacettepe.edu.tr; ORCID ID
0000-0002-8847-9305

Makale Geliş Tarihi : 16.10.2018
Makale Kabul Tarihi: 11.09.2019

day, arpa ve çavdar gibi tahıllarda bulunan glutenin tüketimi sonucu başlayan ve yaşam boyu süren otoimmün enteropatidir (8,9). Gluten proteini çölyaklı bireylerde şiddetli ince bağırsak hasarını, malabsorpsiyon ve gastrointestinal semptomlara neden olan düzensiz immün yanıtı uyarmaktadır (10). Hastalıkta bağırsak villusunun tamamı veya bir kısmının atrofisi nedeniyle besin öğelerindeki emilimin azaldığı görülmektedir (11).

Çölyak; çocuklarda ve yetişkinlerde yaygın görülen bir rahatsızlıktır (1). Hastalığın prevalansının Amerika ve Avrupa'da yaklaşık olarak %1 olduğu bildirilmiştir (12,13). Hastalığın günümüzdeki tek etkili tedavi yöntemi yaşam boyu sürdürülecek glutensiz diyetdir (3). Glutensiz diyet hastalıkta görülen semptomların iyileşmesini ve bağırsak mukozasının restorasyonunu sağlamaktadır (2,14). Glutensiz diyetle uyum tek etkili çözüm yolu olsa da, hastaların dengesiz besin alımları ve sıkı glutensiz diyet ilkelerine uyumda zorluk yaşadıkları bildirilmiştir (15).

Hastalığın oluşumu multifaktöriyel olup; genetik ve çevresel etmenlerin etkileşimi sonucu meydana gelmektedir (16). Hastalığın esas genetik bileşenleri insan lökosit antijeni (Human Leucocyte Antigen-HLA)DQ2-DQ8 heterodimerleridir. Toplum genelinde %30 oranında HLA-DQ2 ve DQ8 taşıyıcıları olduğu bildirilmiştir (12). HLA-DQ2 ve DQ8 genleri hastalığın oluşumuna etki eden genetik faktör olmasına karşın bu geni taşıyanların sadece çok küçük bir bölümünde gözlenmesi hastalığın oluşumunda diğer genetik ve çevresel etmenlerin önemini vurgulamaktadır (17). Hastalığın oluşumunda etkili olan çevresel faktörler; erken dönemde glutene maruziyet, anne sütüyle beslenme süresinin kısa olması ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerdir (18).

Glutensiz diyetin genel ulaşılabilirliğinin zor olması, daha pahalı ve daha az lezzetli olması, aynı zamanda sosyal ve kişisel açıdan bireyleri zorlaması nedeniyle uyum sağlaması zor bir diyetdir. Bu nedenle alternatif tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır(19).

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE ÇÖLYAK

İnsan gastrointestinal sistemi çok sayıda ve çeşitte konakçı canlıyı barındıran kompleks ve dinamik bir yapıdır. Bu dengeli mikro ekosistem potansiyel patojenlerin saldırısına karşı konakçıya savunma sağlamaktadır (20). Bağırsak mikrobiyotası metabolik fonksiyonların ve immün homeostazın düzenlemesine katkıda bulunarak insan sağlığı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (6). Bağırsak mikrobiyotası patojenlerin kolonizasyonuna karşı bariyer görevi sağlamakta, vitaminler ile diğer yararlı bileşenlerin üretimini gerçekleştirmekte ve immün sistemin uyarılmasını sağlamaktadır. Oldukça dinamik bir yapı olan bağırsak mikrobiyotası diyet şekli ve ilaç kullanımı gibi çevresel faktörler ve konakçının genotipi dahil olmak üzere çok sayıda faktörden etkilenmektedir (21).

Bağırsak kompozisyonundaki anormallikler olarak adlandırılan disbiyozis, çölyak dahil olmak üzere bağırsaktaki otoimmün inflamatuvar hastalıklarla ilişkilidir. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerin çölyak hastalığında patojenik rol oynadığı öne sürülmektedir (22). Çölyaklı hastalar ile sağlıklı bireylerin bağırsak mikrobiyotaları arasında farklılıklar gözlenmiştir (7).

Çalışmalardan elde edilen veriler çölyaklı bireylerde gram negatif ve pozitif bakterilerin oranında değişimler olduğunu göstermektedir. Gram negatif bakterilerin, genetik yatkınlığı olan bireylerde gluten toleransını azaltabileceği öne sürülmektedir (16,23). Çalışmalarda genellikle çölyaklı bireylerde gram negatif bakterilere kıyasla gram pozitif bakterilerin sayısında azalma olduğu gösterilmiştir (23,24). *Bifidobacteria* ve *Lactobacillus* türlerinde düşüş olduğu çoğu çalışmada bildirilmektedir(25,26). Bu spesifik bakterilerdeki dağılım çölyaklı bireylerde gliadin alımı sonucu uyarılan interferon gamma, tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve interleükin (IL)-12'deki artışa benzer sitokin profili oluşumuna neden olmaktadır (25,26). Sağlıklı (n=14) ve çölyak tanılı (n=42) bireylerin bağırsak mikrobiyotalarının araştırıldığı bir çalışmada, katılımcıların feçeslerindeki bifidobacteria miktarları karşılaştırılmış ve feçesteki bifidobacteria konsantrasyonlarının sağlıklı bireylerde anlamlı miktarda yüksek bulunduğu bildirilmiştir (27). Çocuklar ile yürütülen bir başka çalışmada ise glutensiz diyetle uyum gösteren hastalığı aktif olan 32, hastalığı aktif olmayan 17 çölyak tanılı ve hastalığı olmayan 8 çocuğun mikrobiyotaları incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre; *Proteobacteria*, *Enterobacteria* ve *Staphylococcaceae* gibi patojen türlerinin hastalığı aktif olan bireylerde daha fazla olduğu tespit edilmiştir (28). Bir diğer çalışmada, glutensiz diyetle uyum göstermelerine rağmen gastrointestinal semptomu düzelmeyen 18 birey ve aynı sayıda semptom göstermeyen çölyak tanılı bireyin mikrobiyotası karşılaştırılmıştır. Gastrointestinal semptomları düzelmeyen bireylerde daha fazla *Proteobacteria* türü saptanmıştır. Bu bireylerin mikrobiyal zenginliğinin azaldığı ve disbiyozisin glutensiz diyetle rağmen düzelmeyen gastrointestinal semptomlarla ilişkili olduğuna işaret edilmiştir (29). Glutensiz diyet hastalığın tedavisinde etkili ve güvenilir olmasına rağmen elde edilen veriler, bağırsak mikrobiyotasının glutensiz diyet kaynaklı değiştiğini göstermektedir (9). Sağlıklı yetişkin bireylerde yapılan bir çalışmada, glutensiz diyetin mikrobiyota üzerine etkileri araştırılmıştır. Bir ay süresince gerçekleştirilen çalışmada glutensiz diyet öncesi ve sonrası dışkıdaki mikrobiyota analizi yapıldığında, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* gibi yararlı bakteri türlerinde azalma gözlenirken, *Enterobacteria* ve *Eschericia coli* türlerinde artış gözlenmiştir (30). Çölyak tanılı bireylerin bağırsak mikrobiyotasındaki değişimler ve anormalliler probiyotik ve prebiyotiklerin kullanımının hastalığın tedavisinde faydalı olabileceğini, işaret etmektedir (7).

PROBİYOTİKLER VE PREBİYOTİKLER

FAO/WHO, probiyotikleri; "yeterli miktarlarda alındığında konakçı sağlığı üzerine yararlı etkileri olan yaşayan mikroorganizmalar" olarak tanımlamaktadır (31). Probiyotik kullanımı; bağırsak mikrobiyotasının fonksiyonlarını ve bileşimini değiştirebilmekte ve çölyak başlangıcını önleyebilmektedir (32). Probiyotiklerin konakçının bağırsak sağlığı üzerindeki olumlu etkileri patojenlere karşı inhibitör öğelerin üretimi ile (hidrojen peroksit ve organik asitler) adhezyon bölgelerinin bloke edilmesi, besin öğeleri için yarış, toksin reseptörlerinin yıkımı ve immünitenin düzenlenmesi aracılığıyla gerçekleştirilmektedir (32).

Bazı probiyotik türlerinin gluten polipeptidlerinin sindi-

rimini sağladığı bulunmuştur (33). Elde edilen sonuçlar tek bir bakteri türünün gliadin peptidlerinin degradasyonunda etkili olmadığını ve bu nedenle çölyakta yararlı etkilerin elde edilmesi için birkaç bakteri türünün birlikte kullanılması gerektiğini önermektedir (7).

Prebiyotikler ise; üst gastrointestinal sistemden geçerken absorbe ya da metabolize edilmeyen ve bakteri aracılığıyla kolonda fermente olup bir ya da birden çok potansiyel bakterinin çoğalmasını uyaran sindirilmeyen besin bileşenleridir (34). Prebiyotiklerin mukoza yüzeyinde ve bağırsak lümeninde sağlıklı mikrobiyal dengeyi sürdürmek ve geliştirmek için yüksek potansiyeli bulunmaktadır. Sağlıklı bağırsak mikrobiyotası da gastrointestinal enfeksiyonlara olan direnci arttırmakta ve immün düzenleyici etki göstermektedir (35). Prebiyotiklerin fermentasyonu kısa zincirli yağ asitleri-

nin oluşumunu sağlar ve bağırsak bariyer fonksiyonunu güçlendirir (36). Kısa zincirli yağ asitlerinin, inflamatuvar düzenleyici, vazodilatör özellikleri ve mikrobiyota için enerji kaynağı olarak bağırsak sağlığında önemli etkileri bulunmaktadır (9).

Çölyak tedavisinde bağırsak bariyer fonksiyonunu sürdürme ile doğuşsal ve adaptif immün sistemi düzenleme rolüyle prebiyotiklerin potansiyel kullanımı hastalıkla ilgili olan disbiyozis nedeniyle desteklenmektedir (37). Çölyak tanılı bireylerde prebiyotik kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar Tablo 1'de verilmiştir. Çölyak tanılı bireylerde yapılan bir çalışmada *Bifidobacterium infantis* NLS'nin etkileri incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre; plasebo grubuna kıyasla prebiyotik alan grupta gastrointestinal semptom sıralama skalasında hazımsızlık, konstipasyon gibi semptomlarda anlamlı bir düzelme olduğu gözlenmiştir (38). Prebiyotik kullanımının

Tablo 1 Çölyak tanılı bireylerde prebiyotik kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalar.

Araştırmacılar	Örneklem Grubu	Kullanılan prebiyotik türü ve yöntem	Süre	Sonuçları
Smecuol ve ark. (2013) (38)	Tedavi grubu 12 çölyak tanılı yetişkin birey/ Plasebo grubu 10 çölyak tanılı yetişkin birey	2x10 ⁹ CFU Bifidobacterium infantis Natren Life Start Strain Super Strain (kapsül) günde 3 kez, öğünlerden önce ve aynı şekilde pirinç unu ve selüloz kabartıcıdan oluşan kapsül plasebo gruba verilmiştir.	3 hafta	Bağırsak geçirgenlikleri her iki grupta da değişmezken prebiyotik alan grupta hazımsızlık ve konstipasyon gibi semptomlarda anlamlı düzelme gözlenmiştir.
Martinello ve ark. (2017) (39)	14 çölyak tanılı yetişkin birey/ 17 sağlıklı gönüllü birey	10 ⁸ CFU Lactobacillus acidophilus ve Bifidobacterium lactis içeren 100 g yoğurt sabah aç karnına bireylere verilmiştir	4 hafta	Prebiyotik kullanımından sonra sağlıklı bireyler (14,7x10 ⁷ ±0,2x10 ⁸ CFU/g ile dışkıda anlamlı ölçüde daha fazla bifidocateriuma sahip.
Harnett ve ark. (2016) (25)	Tedavi grubu 23 çölyak tanılı yetişkin birey/ Plasebo grubu 22 çölyak tanılı birey	Günde 2 defa 45x10 ¹⁰ Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus paracasei, Lactobacillus bulgaricus içeren 5 g saşe verilmiştir. Plasebo gruba ise aynı miktarlarda ve seferde maltoz verilmiştir.	12 hafta	Prebiyotik kullanan ve plasebo alan grupta dışkı mikrofioraları arasından anlamlı bir fark bulunmamıştır.
Olivares ve ark. (2014) (40)	Tedavi grubu 17 çölyak tanılı çocuk (yaş ortalaması 6,8±0,9 yıl) Plasebo grubu 16 çölyak tanılı çocuk (yaş ortalaması 8,5±1,2 yıl)	10 ⁹ CFU/gün Bifidobacterium Longum CECT 7347 (kapsül) öğlen vakti ve yine aynı görünümde olan %30 sükröz ve %0,5 C vitamini içeren kapsül plasebo gruba verilmiştir.	12 hafta	Prebiyotik alan grupta dışkıda potansiyel proinflamatuvar bakteri olan Bacteroides fragilis miktarında azalma ile bağırsak mikrobiyotasında değişim yaşanmıştır.
Quagliariello ve ark. (2010) (41)	Tedavi grubu 20 çölyak tanılı çocuk (yaş ortalaması 10,23±3,18 yıl) Plasebo grubu 10,53±3,87yıl)	10 ⁹ CFU Bifidobacterium B632 ve 10 ⁹ CFU Bifidobacterium bireve BR03 içeren (saşe) 2 g paket kahvaltıda sıvılarla karıştırılarak tedavi grubuna verilmiştir. Plasebo gruba ise prebiyotik içermeyen aynı görünümde 2 gram paket verilmiştir.	12 hafta	Plasebo gruba kıyasla tedavi grubunda TNF-α yapımı azalmıştır. Ayrıca dışkıdaki bifidobacteria miktarında anlamlı olmasa da bir artış gözlenmiştir.

etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, 17 sağlıklı gönüllü ve 14 çölyak tanılı birey 30 gün süresince *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium Lactis* suşlarını içeren 100 g yoğurt tüketmiştir. Çalışma sonuçlarına göre; probiyotik kullandıktan sonra dahi çölyak tanılı bireylerin dışkılarındaki bifidobacteria miktarları, sağlıklı bireylerin probiyotik kullanmadan önceki sayısına ulaşmadığını bildirilmiştir (39). Yapılan başka bir çalışmada ise, en az 12 ay süre ile glutensiz diyeti sıkı bir şekilde uygulamalarına rağmen hastalık semptomlarında kısmi iyileşme yaşayan 45 yetişkin çölyak tanılı bireyin, günde iki defa (45×10^{10} *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus bulgaricus* içeren) probiyotik kullanımı öncesi ve sonrası gastrointestinal mikrobiyota kompozisyonları incelenmiştir. Buna göre; probiyotik tüketen bireyler ile plasebo alan grup arasında dışkıdaki mikroflora arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (25).

Çocuklarda yapılan bir çalışmada ise, yeni tanı alan çölyaklı çocuklarda *Bifidobacterium longum* CECT 7347'nin potansiyel etkileri araştırılmıştır. Çift kör plasebo kontrollü çalışmada 3 ay boyunca glutensiz diyete ilave olarak 16 çocuk her gün plasebo tablet alırken, 17 çocuk 10^9 CFU *B.longum* CECT 7347 tabletini günde 1 kez almıştır. Probiyotik alan grupta boy persentil değerleri plasebo grubuna kıyasla anlamlı şekilde artarken, TNF- α konsantrasyonlarında anlamlı bir düşme gözlenmemiştir(40).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çölyak oluşumuna etki eden çevresel faktörlerden biri olduğu düşünülen bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerin, hastalık riski olan bireylerde, probiyotik ve prebiyotik kullanımı ile hastalığı önleyici bir etki gösterebileceği belirtilmektedir. Bu görüş doğrultusunda probiyotik ve prebiyotik kullanımı, çölyak tanılı bireylerin tedavisini olumlu etkileyerek yaşam kalitesini arttırabilir. Çölyakta probiyotik ve prebiyotik kullanımına yönelik destekleyici kanıtlar bulunmasına rağmen, elde edilen verilerin çoğunluğu deneysel in vivo ve invitro çalışmalardan oluşmaktadır. İnsanlarda yürütülen çalışmalar ise oldukça az sayıdadır. Günümüzde çölyak tanılı bireylerde probiyotik ve prebiyotik kullanımı ile ilgili kanıtlar klinik uygulamada kullanımını desteklemesi açısından henüz yeterli düzeyde değildir.

KAYNAKLAR

- de Sousa Moraes LF, Grzeskowiak LM, de Sales Teixeira TF, Peluzio MdCG. Intestinal microbiota and probiotics in celiac disease. Clin Microbiol Rev 2014;27(3):482-489.
- Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. Gastroenterology 2009;137(6):1912-1933.
- Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, Mulder CJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7(4):204-213.
- Makharia GK. Current and emerging therapy for celiac disease. Front Med 2014;1:6.
- Bakshi A, Stephen S, Borum ML, Doman DB. Emerging therapeutic options for celiac disease: potential alternatives to a gluten-free diet. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2012;8(9):582.
- Cenit MC, Codoñer-Franch P, Sanz Y. Gut Microbiota and Risk of Developing Celiac Disease. J Clin Gastroenterol 2016;50: 148-152.
- Cenit MC, Olivares M, Codoñer-Franch P, Sanz Y. Intestinal microbiota and celiac disease: cause, consequence or co-evolution? Nutrients 2015;7(8):6900-6923.
- Roma E, Roubani A, Kolia E, et al. Dietary compliance and life style of children with coeliac disease. J Hum Nutr and Diet 2010;23(2):176-182.
- Nylund L, Kaukinen K, Lindfors K. The microbiota as a component of the celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. Clinical Nutrition Experimental 2016;6:17-24.
- Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. The Lancet 2009;373(9673):1480-1493.
- Di Cagno R, Rizzello CG, Gagliardi F, et al. Different fecal microbiotas and volatile organic compounds in treated and untreated children with celiac disease. Appl Environ Microbiol 2009;75(12):3963-3971.
- Green PH, Leibold B, Greywoode R. Celiac disease. J Allergy Clin Immunol 2015;135(5):1099-1106.
- Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. Ann Med 2010;42(8):587-595.
- Accomando S, Cataldo F. The global village of celiac disease. Dig Liver Dis 2004;36(7):492-498.
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Am J of Gastroenterol 2013;108(5):656-676.
- Sanz Y, Palma GD, Laparra M. Unraveling the ties between celiac disease and intestinal microbiota. Int Rev Immunol 2011;30(4):207-218.
- Dubois PC, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos J, Curtotti A, et al. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. Nat Genet 2010;42(4):295-302.
- Ghosh S. Advances in our understanding of the pathogenesis of celiac disease. Can J. of Gastroenterol 2011;25(4):186.
- Lerner A. New therapeutic strategies for celiac disease. Autoimmun Rev 2010;9(3):144-147.
- Marasco G, Di Biase AR, Schiumerini R, et al. Gut microbiota and celiac disease. Dig Dis Sci 2016;61(6):1461-1472.
- Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. Cell 2014;157(1):121-141.
- Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalances in faecal and duodenal Bifidobacterium species composition in active and non-active coeliac disease. BMC Microbiology 2008;8(1):232.
- Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease. J Clin Pathol 2009;62(3):264-269.
- Di Cagno R, De Angelis M, De Pasquale I, et al. Duodenal and faecal microbiota of celiac children: mo-

- lecular, phenotype and metabolome characterization. *BMC Microbiology* 2011;11(1):219.
25. Harnett J, Myers SP, Rolfe M. Probiotics and the microbiome in celiac disease: a randomised controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016;(2016):1-16
 26. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol* 2011;30(4):219-231.
 27. Golfetto L, Senna F, Hermes J, et al. Lower bifidobacteria counts in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet. *Arq Gastroenterol* 2014;51(2):139-143.
 28. Sánchez E, Donat E, Ribes-Koninckx C, Fernández-Murga ML, Sanz Y. Duodenal-mucosal bacteria associated with celiac disease in children. *Appl Environ Microbiol* 2013;79(18):5472-5479.
 29. Wacklin P, Laurikka P, Lindfors K, et al. Altered duodenal microbiota composition in celiac disease patients suffering from persistent symptoms on a long-term gluten-free diet. *Am J of Gastroenterol* 2014;109(12):1933-1941.
 30. De Palma G, Nadal I, Collado MC, Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. *Br J Nutr* 2009;102(8):1154-1160.
 31. Allen LH, De Benoist B, Dary O, Hurrell R, Organization WH. Guidelines on food fortification with micronutrients 2006. (Erişim tarihi 10 Eylül 2018). Erişim adresi: <https://www.who.int/nutrition/publication/micronutrients>.
 32. Vanderpool C, Yan F, Polk DB. Mechanisms of probiotic action: Implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(11):1585-1596.
 33. De Angelis M, Rizzello CG, Fasano A, et al. VSL# 3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for celiac sprue probiotics and gluten intolerance. *Biochim Biophys Acta* 2006;1762(1):80-93.
 34. Yoo JY, Kim SS. Probiotics and prebiotics: Present status and future perspectives on metabolic disorders. *Nutrients* 2016;8(3):173.
 35. Krupa-Kozak U, Drabińska N, Jarocka-Cyrta E. The effect of oligofructose-enriched inulin supplementation on gut microbiota, nutritional status and gastrointestinal symptoms in paediatric coeliac disease patients on a gluten-free diet: study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Nutr J* 2017;16(1):47.
 36. Kim Y, Keogh J, Clifton P. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity. *Nutr Res Rev* 2017:1-17.
 37. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med* 1998;158(17):1855-1867.
 38. Smecuol E, Hwang HJ, Sugai E, et al. Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of *Bifidobacterium infantis* naten life start strain super strain in active celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013;47(2):139-147.
 39. Martinello F, Roman CF, Souza PAd. Effects of probiotic intake on intestinal bifidobacteria of celiac patients. *Arq Gastroenterol* 2017;54(2):85-90.
 40. Olivares M, Castillejo G, Varea V, Sanz Y. Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease *Br J Nutr* 2014;112(1):30-40.
 41. Quagliariello A, Aloisio I, Bozzi Cionci N, et al. Effect of *Bifidobacterium breve* on the Intestinal Microbiota of Coeliac Children on a Gluten Free Diet: A Pilot Study. *Nutrients* 2016;8(10):660.