

WACHA JUDIT DR.

Semmelweis Egyetem, I.sz. Sebészeti Klinika, Budapest

A PROBIOTIKUMOK HELYE AZ EVIDENCIÁN ALAPULÓ ORVOSLÁSBAN

SZERVEZETÜNK A KÜLSŐ ÉS BELSŐ KÖRNYEZETÉBEN ÉLŐ MIKRÓBÁKKAL SZOROS ÖKOLÓGIAI EGYSÉGBEN ÉL. VÉDELMÜNKET SZOLGÁLJA A NORMÁL BŐR, SZÁJ, LÉGÚTI, BÉL ÉS UROGENITÁLIS FLÓRA. A BÉLLEN ÉLŐ BAKTÉRIUMOK SZÁMA TÍZSZERESE AZ EMBERI SZERVEZETBEN TALÁLHATÓ ÖSSZES SEJTSZÁMNAK. EZ A JELENTŐS BAKTÉRIUMTÖMEG FOLYTONOS KAPCSOLATBAN ÁLL A MINTEGY 400 M²-NYI GASZTROINTESTINÁLIS NYÁLKAHÁRTYA FELSZÍNNEL, AMELY SZERVEZETÜNK LEGFŐBB IMMUNSZERVE. AZ EGYENSÚLY MEGBOMLÁSA SÚLYOS, SOKSZOR AZ EGÉSZ ÉLETRE KIHATÓ BETEGSÉGEKHEZ VEZETHET. A SZERZŐ ÁTTEKINTI AZOKAT A VIZSGÁLATI EREDMÉNYEKET, AMELYEK – SZÜLETÉSTŐL FELNŐTTKORIG – TISZTÁZZÁK A PROBIOTIKUS BAKTÉRIUMOK EGYES KÓRKÉPEKBEN VIZSGÁLT SZEREPÉT, IGAZOLHATÓ JÓTÉKONY HATÁSÁT ÉS HELYÉT AZ EVIDENCIÁN ALAPULÓ ORVOSLÁSBAN.

Kulcsszavak: immunmoduláció, T-helper sejt, Toll-like receptor, probiotikum, prebiotikum

THE PLACE OF PROBIOTICS IN EVIDENCE BASED MEDICINE. THE HUMAN ORGANISM LIVES IN AN INTIMATE SYMBIOSIS WITH BACTERIA OF THE INNER AND OUTER SURFACE OF THE BODY. THE NORMAL FLORA OF THE SKIN, RESPIRATORY, GASTROINTESTINAL AND UROGENITAL TRACT SERVES OUR PROTECTION. THE NUMBER OF MICROORGANISMS IN THE BOWELS SUM TENBY THE NUMBER OF CORPOREAL CELLS. THIS VAST MASS OF BACTERIA IS IN CONTINUOUS CONNECTION WITH AROUND 400 M² OF INESTINAL MUCOSAL SURFACE, WHICH IN FACT IS THE LARGES IMMUNE ORGAN OF THE BODY. INBALANCE CAN CAUSE SEVERE, OFTEN LIFE-THREATENING DISEASES. THE AUTHOR REVIEWS THE RESULTS OF THOSE SURVEYS THAT ELUCIDATE THE ROLE IN CERTAIN DISEASES, CERTIFIABLE BENEFICIAL EFFECTS OF PROBIOTIC BACTERIA AND THEIR PLACE IN EVIDENCE BASED MEDICINE.

Keywords: immunomodulation, T helper cell, Toll-like receptor, probiotics, prebiotics

Mecsnikov, a Nobel-díjas tudós hívta fel a figyelmet a tejsavtermelő baktériumok egészségre kifejtett jótékony hatására. Ezen ún. probiotikus baktériumok a szervezetünkben található, velünk szimbiózisban élő mikroorganizmusok, amelyek kedvező hatást gyakorolnak a gazdaszervezet egészségi állapotára, fontos szerepet töltenek be belső egyensúlyunk fenntartásában. A prebiotikumok a táplálékkal szervezetünkbe kerülő, általunk nem megemészthető, többnyire szénhidrát-tartalmú ételek (inulin, laktulóz, oligofruktóz, fruktooligosac-

haridok), amelyeket a vastagbél „jótékony” baktériumflórája használ fel tápanyagául. A bakteriális fermentáció során rövid szénláncú zsírsavak képződnek. A vajzsav és propionsav a colonepithel, az acetilsav az agy és a szív anyagcseréjében játszik szerepet (1, 2, 3).

Világira jövetelünk első színtere optimális esetben a vagina. Az egészséges hüvelyben található Döderlein-flóra a glikogént hidrolizálva tejsavat termel, a pH-t 4-5 között stabilizálja, ami bakteriosztatikus hatású. Gátolja a patogének növekedését, adhézióját, expanzi-

óját, antimikrobiális anyagokat termel, erősíti a nyálkahártya barriert, véd a bakteriális és gombás vaginózis ellen. A tejsavtermelő baktériumok hiányában kialakuló bakteriális vaginózis nehezen kezelhető rekuráló urogenitális infekciók mellett gyakran tehető felelőssé az infertilitásért, a koraszülésért, a neonatális és gyermekágyi szexuális szövődmények kialakulásáért (4). A magzati életben a bél steril. Az újszülött először a szülőcsatornában kontaminálódik baktériumokkal. A normál hüvelyflórából az újszülöttbe jutó Lactobacillusok az anyatej oligoszacharid-

jai (mint prebiotikumok) bifidogén hatására kolonizálódnak az újszülött bélrendszerében. A bél korai kolonizációja szerepet játszik az immunrendszer érésében. A probiotikumok immunmoduláló hatása a patogén mikrobák kompetitív gátlása révén valósul meg. A probiotikumok bél epitheliális felszínén lévő dendritikus sejtek – mint antigénprezentáló sejtek – Toll-like 4 receptoraihoz kötődve a naív T-sejtek differenciálódását a TH1, illetve a Tregulátor-sejtek dominanciája irányába tolja el. Az utóbbiak által termelt citokinek túlsúlya az immuntolerancia kialakulását és a természetes adaptív immunitást segíti a kórokozókkal szemben. Csökkent TH1 citokintermelés esetén az ellenállóképesség csökken, gyakoribbak és súlyosabbak a szervezetünket érő fertőzések. Probiotikumok hiányában a korai kolonizáció elmaradása (császárszülés), illetve patogén mikrobák korai megtelepedése (bakteriális vaginózis) esetén TH2 típusú citokin túlsúly alakul ki, amely kedvez az allergia, atópia, autoimmun folyamatok kialakulásának (5, 6).

ALLERGIA

Több klinikai vizsgálat megerősítette, hogy a korai életkorban a gyermekek székletében a probiotikumok arányának csökkenése, és ezzel párhuzamosan a patogének számának emelkedése fokozza a különböző allergiás kórképek (allergiás rinitis, asztma bronchiale, IgE-mediált ételallergia, atópiás dermatitisz) incidenciáját. Atópiás gyermekeknél gyakoribb az enterális infekciók előfordulása és több a kórházi felvételt igénylő fertőzés az első életév során (7, 8, 9, 10, 11). A korai citokinkörnyezet megszabja, hogy a dendritikus sejtek által prezentált antigén immunogén vagy tolerogén hatást vált-e ki az adaptív immunsejtekből. A tejsavtermelő baktériumok csökkentik a proinflammatorikus citokinek termelését és erősítik a mukózábarriert, ami kedvező a gyulladással, az allergiás/atópiás kórképek megelőzésében és kezelésében. A tejsavtermelő baktériumok a vastagbélben is a pH csökkenésével gátolják a patogén mikrobák növekedését, baktericid proteinek termelnek, serkentik az epithelsejtek defenzin termelését, a szekretoros IgA-termelést, megakadályozzák a kór-

okozók epitheliális sejtekhez kötődését és modulálják a szervezet immunválaszt (12, 13).

INFEKTOLOGIA

A probiotikumok kórokozókra kifejtett közvetlen hatásai mellett a TH1 típusú citokintermeléssel a patogénnel szembeni természetes gyulladással válaszreakciót erősítik. Ez a prevenció és a kialakult betegségek alakulásában is nyomonkövethető. Megfigyelték, hogy probiotikum adásával csökkenthető a nozokomiális infekciók incidenciája és a kialakult fertőzések is hamarabb gyógyulnak. Antibiotikum mellett adott probiotikummal rövidíthető az infekzív megbetegedés időtartama, a kórházi ápolási idő, kivédhető a kórházban akvirált és antibiotikum-asszociált hasmenés (AAD) előfordulása, és ha mégis kialakul, hamarabb gyógyul (14, 15, 16).

A *Helicobacter* eradikációval párhuzamosan alkalmazott probiotikumok fokozzák a kezelés hatékonyságát, csökkentik kedvezőtlen mellékhatásait (AAD) és javítják a compliance-t (17, 18, 19). A bélfőra egyensúlyának megtartása biztosítja a szeptikus állapotok kivédésére. Intenzív osztályon kezelt betegeknél *Lactobacillus rhamnosus* GG adásával megelőzhető a ventiláció asszociált pneumónia (VAP) kialakulása (20). Nagy hasi műtéten áteső és májtranszplantált betegeknél, ahol a bakteriális infekció várható veszélye jelentős, *Lactobacillus plantarum* 299 előzetes adásával rövidebb ideig volt szükség antibiotikum adására, csökkent a posztoperatív infekciók aránya, májtranszplantációt követően csökkent a rejekeció és a halálozás (21). Pro- és prebiotikum együttes használata mindkét csoportban eredményesebbnek mutatkozott. Ennek ellentmond az akut pankreatitiszeken végzett Propatria-vizsgálat, amely a kezdeti kedvező tapasztalatok után jelentkező súlyos halálos szövődmények miatt azonnali lezárásra került (22, 23). A későbbi elemzések során kiderült, hogy a riztó statisztikai adatok elsősorban a betegbevonás, a studytervezés és a végpontok megtervezésének hibáival voltak összefüggésbe hozhatók, hiszen a vizsgálat végső elemzése során 11%-os halálozási rátát kaptak, amely nem volt rosszabb a súlyos akut pancreati-

tiszben egyébként várható 11-18%-os mortalitásnál.

A PROBIOTIKUMOK BIZTONSÁGOSSÁGA

Több mint 50 év több száz klinikai vizsgálata alapján a mellékhatás ritka, 0,05-0,4% (23, 24). Előfordult endokarditisz, pneumónia, meningitisz, szeptikus arthritisz, endovaszkuláris infekció. A veszély elsősorban kritikus állapotban levő és/vagy immunszupprimált betegeknél fordult elő. Toxikus anyagcseretermékek felhalmozódásakor, vagy az enterális táplálás teljes hiánya (totális parenterális táplálás, éhezés) esetén a mukóza károsodik, átteresztővé válik, beindul a gyulladással kaszkád, ami infekció, szepszis, sokszervi elégtelenség melegágyát képezi. A probiotikumok ép nyálkahártyafelszínhez kötődve tudják csak érvényesíteni jótékony hatásukat, a szövetekbe, vérkeringésbe jutva hatásuk kiszámíthatatlan. A fatális kimenetelben közrejátszik a tejsavtermelő baktériumok „túlélési ösztöne”, antibiotikumokkal szembeni polirezisztenciája.

A PRE- ÉS PROBIOTIKUMOK BÉLRENDSZERÜNKEL VALÓ KAPCSOLATA IGEN SOKRÉTŰ

A prebiotikus étkezési rostok a széklet-tömeg növelésével javítják a bélmotilitást, rövidül a tranzitidő, a toxikus anyagcseretermékek kevesebb ideig tartózkodnak a bélben, csökken a nyálkahártyairritáció, a gyulladás, a kedvezőtlen immunreakciók és a karcinogenezis.

A probiotikumok a kórokozók kompetitív gátlásával megakadályozzák a táplálék kóros bakteriális fermentációját, a bélben csökken a gázképződés, a bélfal feszülése és a hasi fájdalom. A *Lactobacillus* alfa galaktozidáz termelés révén csökkentik a laktóztolerancia és a társuló irritábilis bél szindróma tüneteit (26). A vékonybél bakteriális túlburjánzása esetén *Lactobacillus paracasei* ssp *paracasei* CRL-431 adásával kevesebb a napi székletszám, a probiotikumok kedvező hatása H2 kilégzéssel vizsgálattal objektívizálható (27). Divertikulitisz kezelése során a betegek tartósabban maradnak panaszmentesek probiotikumok alkalmazásával.

zása mellett. A gyulladáshoz vezető bélbetegségekben (IBD) alkalmazott szerek (5-ASA, szteroidok, antibiotikumok, tumornekrozis faktor gátló kezelés) mellett a probiotikumok alkalmazása is kipróbálásra került, azonban valószínűleg a multikauszális eredetnek megfelelően az eredmények jelentősen szórtnak. Míg kolitisz ulcerosa esetén szerepük lehet a remisszió elérésében és fenntartásában, addig Crohn-betegségben kevésbé biztatóak az eredmények (28, 29). Az IBD kezelésében igen megosztó véleményekkel ellentétben hatásosnak találták a probiotikumok használatát krónikus pouchitis kezelésében (30). Meier és munkatársai irradációs kolitisz kezelésében azt tapasztalták, hogy a *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* és *Streptococcus thermophilus* törzsekből álló VSL-3 készítmény hatására csökken a hasmenések száma és az irradációs nyálkahártyakárosodás mértéke (31). A gyulladáshoz vezető kórformákban feltételezhető hatásmechanizmusok között a *Lactobacillus* antiinflammatorikus citokin termelése, a fagocitózist és a plazmasejtekre kifejtett IgA termelést fokozó hatása játszhat szerepet. Jó eredmények tapasztalhatók a virális/bakteriális gastroenteritiszek probiotikumokkal történő prevenciójában és terápiájában. Gyermekek akut gastroenteritiszének kezelésében az azonnali rehidráció mellett elkezdett probiotikus terápia az European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology Nutrition Working Group (ESPGHAN) ajánlása (32). Metaanalízisek tanulságai alapján a leghatásosabb törzs a *Lactobacillus rhamnosus* (I. A szintű), míg a *Saccharomyces boulardii* (II. B szintű evidencia). A *Lactobacillus rhamnosus* speciális rotavírus ellenes IgA antitesttermelése révén a leggyakoribb gyermekkori hasmenés okaként szereplő rotavírusfertőzés lezajlásának idejét jelentősen megrövidíti. A *B. bifidum* és a *S. thermophilus* a nozokomiális virális hasmenések prevenciójában van szerepe. Megfigyelték, hogy korreláció mutatható ki a *Lactobacillus* csökkenése és a nekrotizáló enterokolitisz előfordulása között (33). Elmaradottabb területeken újszülötteket probiotikummal kezelve csökkenthető volt a nekrotizáló enterokolitisz kialakulása és a halálozás. Hasonló eredményeket észleltek 1500 g alatti súlyú világra jött koraszülötteknél, ahol a pro-

biotikumok csökkentették a nekrotizáló enterokolitisz, a húgyúti infekciók és a bakteriális szepszis incidenciáját (34).

PROBIOTIKUMOK HATÁSA EGYÉB MEGBETEGEDÉSEKBE

A bélflóra változása az immunrendszer modulálása révén közvetett hatással bír más szerveink állapotára is. Egy vizsgálatban azt találták, hogy a hazai lakosság bélflórájában a jótékony baktériumok elvárt 40-50%-os aránya helyett csak 12%-ban voltak kimutathatók (35). Ez párhuzamba hozható a WHO statisztikai adataival, amelyek alapján a magyar lakosság egészségi mutatói évek óta az európai országok átlaga alatt vannak. Az emésztőszervi megbetegedések halálozása az európai országok közül hazánkban a legmagasabb. Feltételezik, hogy a megváltozott bélflóra fokozza a hajlamot a szív- és érrendszeri megbetegedések, valamint a karcinóma kialakulására.

A probiotikumok immunprotektív hatása kiterjed a humorális, celluláris és a nemspecifikus immunválaszra is. Az adaptív immunitás alul vagy túlregulációja szerepet játszik a gyulladáshoz, atópiás és autoimmun folyamatok létrejöttében. Atópiás kórképek esetén az immunrendszer érének elmaradása korrigálható probiotikumok adásával, krónikus juvenilis vagy reumatoid artritisz esetén a gyulladáshoz vezető folyamatok modulálásában számíthatunk kedvező hatásokra (36, 37).

Májbetegségeknél ammóniacsökkentő hatásuk a hepatikus encefalopátia kezelésében, az endotoxinémia csökkentése az alkoholos, és a nem alkoholos májkárosodásoknál a májfunkciók javításában hozhat eredményt, a gyulladáshoz vezető folyamat gátlása késlelteti a zsírmáj, a fibrózis, cirrózis és a karcinogenezis létrejöttét (38).

A prebiotikumok képesek mérsékelni az osteoporózis és az osteopenia kialakulását. A tejsav hatására bekövetkező pH-eltolódás javítja az ásványi anyagok (kalcium, magnézium, vas, cink) oldódását, segíti biohasznosulását. Az oxalátszint csökkentése gátolja a vesekőképződést.

Többben vizsgálták a probiotikumok szervezetünk metabolikus állapotára gyakorolt hatását.

Terhesek bélflórájának mikrobiológiai összetételét elemezve a túlsúlyos nők-

nél kevesebb bifidobaktériumot és bakteroidest, több staphylococcut, enterobakteriaceat és *E. coli*-t találtak, míg a normál súlyúaknál észlelt emelkedett bakteroides szint magasabb HDL-koleszterin- és folsav-szinttel, a magasabb bifidobaktériumszint magasabb B12-szinttel társult (39). Egy további vizsgálatban azt találták, hogy a terhességük alatt *Lactobacillus rhamnosus* GG-t szedő nőknél ritkább a terhességi diabétesz (60%-os csökkenés!), és csökkent a túl nagy súlyú újszülöttek aránya megelőzve a gyermekkori elhízást, és a későbbi NIDDM kialakulását. Ez az első olyan közlemény, ami beszámol az első trimeszterben elkezdett probiotikum-szedés biztonságosságáról (40).

A prebiotikumok modulálják a gasztrointesztinális peptideket, a motilitást és az éhségérzetet. Rövidszénláncú zsírsavak képzése révén befolyásuk van a glukozanyagcsere szabályozására és az inzulinrezisztenciára. Az oligofruktóz gátolja a hepatikus lipogenezist, csökkenti a trigliceridszintet. A propionsav gátolja HMG-CoA reduktazt, amelynek a koleszterinszintézisben van szerepe. Gátolja a glukoneogenezist, csökkenti a szérumban szabad zsírsav koncentrációját, javítja az inzulinrezisztanciát, fokozza a glikolízist. A testsúly és a glukózkontroll modulálása mellett a fermentált tejtermékek bioaktív tripeptidjei proteolitikus hatásuk révén ACE-gátló hatást kifejtve enyhe vérnyomáscsökkenést okozhatnak (41, 42). A *Lactobacillus* az epe enterohepatikus körforgásának blokkolásával csökkentik az összcholesterinszintet, javítják a HDL/LDL-arányt. Ezáltal szerepük lehet az epekőképződés gátlásában és a kardiovaszkuláris prevencióban.

Egyes probiotikumok (többek között a *Lactobacillus plantarum*) védő szerepet töltenek be a karcinogenezis folyamatában, gátolják azon baktériumokat, amelyek a prekarcinogéneket karcinogénekké alakítják, direkt módon képesek gátolni a sejtttranszformációt, megkötik vagy inaktíválják a karcinogéneket (43).

ÖSSZEFOGLALVA

A probiotikumok előnyösen alkalmazhatók a bélflóra összetételének bármilyen okból (fertőzés, antibiotikumsze-

dés) történő megváltozása következtében létrejövő bélbetegségek megelőzésében és kezelésében, fokozott immunszenzitivitás eseteiben, allergiás kórképekben, szisztémás fertőzésekben, egyes metabolikus folyamatokban, enzimihiányos állapotokban és a

karcinogenezis gátlásában. A probiotikumok hatásmechanizmusukban, hatékonyságukban lényegesen különböznek egymástól. Kellő ismeret birtokában egy természetes, széles körű, perspektivikus kezelési módot kínálnak az egészségmegőrzés számos területén.

Toll-like receptorokon keresztüli immunológiai hatásuk további biztató reményeket kelt szervezetünk különböző allergiás, autoimmun, infektológiai, anyagcserét befolyásoló és daganatmegelőző kezelési lehetőségeinek kutatásában.

IRODALOM

- Forchielli ML, Walker WA. The role of gut-associated lymphoid tissues and mucosal defence. *Br J Nutr* 2005; 93 (Suppl 1): S41–48.
- Hijova E, Chmelarova A. Short chain fatty acids and colonic health. *Bratisl Lek Listy* 2007; 108 (8): 354–358.
- Sherman PM, Cabana M, Gibson GR, et al. Potential roles and clinical utility of prebiotics in newborns, infants, and children: proceedings from a global prebiotic summit meeting, New York City, June 27–28, 2008. *J Pediatr* 2009; 155 (5): S61–70.
- Jacobsson B, Pernevi P, Chidekel L, et al. Bacterial vaginosis in early pregnancy may predispose for preterm birth and postpartum endometritis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 1006–1010.
- Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy* 2008; 38 (4): 634–642.
- van der Velden VH, Laan MP, Boert MR, et al. Selective development of a strong Th2 cytokine profile in high-risk children who develop atopy: risk factors and regulatory role of IFN-gamma, IL-4 and IL-10. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 997–1006.
- Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1076–1079.
- Koplin J, Allen K, Gurrin L, et al. Is caesarean delivery associated with sensitization to food allergens and IgE-mediated food allergy: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19 (8): 682–687.
- Thavagnanam S, Bromley JFA, Shields MD, et al. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clinical and Experimental Allergy* 2007; 38: 629–633.
- Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, et al. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123 (2): 335–341.
- Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy* 2008; 38 (4): 634–642.
- Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, Prebiotics and Synbiotics. *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology* 2008; 111: 1–66.
- Bairivant M, Strober W. The Mechanism of Action of Probiotics. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23 (6): 679–692.
- Johnston BC, Supina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ* 2006; 175 (4): 377–383. **Lactobacillus GG, L. sporogensor???**
- Schrezenmeir J, Heller K, McCue M, et al. Benefits of oral supplementation with and without synbiotics in young children with acute bacterial infections. *Clin Pediatr (Phila)* 2004; 43: 239–249.
- Weizman Z, Asli G, Ahmed Alsheikh A. Effect of a Probiotic Infant Formula on Infections in Child Care Centers: Comparison of Two Probiotic Agents. *PEDIATRICS* 2005; 115 (1): 5–9. **Bifidobacterium lactis (BB-12)**
- Aiba Y, Suzuki N, Kabir AM, et al. Lactic acid-mediated suppression of *Helicobacter pylori* by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic murine model. *Am J Gastroenterol* 1998; 93 (11): 2097–2101.
- Shirasawa Y, Shibahara-Sone H, Iino T, et al. *Bifidobacterium bifidum* BF-1 suppresses *Helicobacter pylori*-induced genes in human epithelial cells. *J Dairy Sci* 2010; 93 (10): 4526–4534.
- McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol* 2010; 16 (18): 2202–2222.
- Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182 (8): 1058–1064.
- Royes N, Seehofer D, Müller AR, et al. Influence of probiotics and fibre on the incidence of bacterial infections following major abdominal surgery – results of a prospective trial. *Z Gastroenterol* 2002; 40 (10): 869–876.
- Besselink MG, Timmerman HM, Buskens E, et al. Dutch Acute Pancreatitis Study Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis (PROPATRIA): design and rationale of a double-blind, placebo-controlled randomised multicenter trial. *BMC Surg* 2004; 4: 12.
- Besselink MG, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *The Lancet*, published online February 14, 2008.
- Saxelin M, et al. The safety of commercial products with viable *Lactobacillus* strains. *Inf Dis Clin Prac* 1996; 5 (5): 331–335.
- Marteau P. Safety aspects of probiotic products. *Scandinavian Journal of Nutrition/Naringsforskning* 2001; 45: 22–24.
- Schwab C, Gänzle M. Lactic acid bacteria fermentation of human milk oligosaccharide components, human milk oligosaccharides and galactooligosaccharides. *FEMS Microbiol Lett* 2011; 315 (2): 141–148.
- Goon D, et al. Effect of *Lactobacillus* strains (*L. casei* and *L. acidophilus* Cerela) on bacterial overgrowth-related chronic diarrhea. *Medicina*; 2002; 62: 159–163.
- Hedin CR, Mullard M, Sharratt E, et al. Probiotic and prebiotic use in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16 (12): 2099–2108.
- Lindsay JO, Whelan K, Stagg AJ, et al. Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut* 2006; 55 (3): 348–355.
- Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, et al. "High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis." *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 2075–2082.
- Meier R, Burri E, Steuerwald M. The role of nutrition in diarrhoea syndromes. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2003; 6 (5): 563–567.
- Guandalini S. Acute Diarrhea in Children in Europe: Do We Know How to Treat It? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46.
- Schanler RJ. Probiotics and necrotizing enterocolitis in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91 (6): F395–F397.
- Dani C, Biadaioli R, Bertini G, et al. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. *Biol Neonate* 2002; 82 (2): 103–108.
- Figler M, Polgár M, Szekeres J, et al. Probiotikumok és humánegészség. Vissza a természethez! Mosonmagyaróvár, MTKI 2004.
- Malin M, Verronen P, Korhonen H, et al. Dietary therapy with *Lactobacillus GG*, bovine colostrums or bovine immune colostrums in patients with juvenile chronic arthritis: evaluation of effect of gut defense mechanisms. *Inflammopharmacology* 1997; 5: 219–236.
- Mandel DR, Eichas K, Holmes J. *Bacillus coagulans*: a viable adjunct therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis according to a randomized, controlled trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2010; 10: 1.
- Gratz SW, Mykkanen H, El-Nezami HS. Probiotics and gut health A special focus on liver diseases: *World J Gastroenterol* 2010; 16 (4): 403–410.
- Santacruz A, Collado MC, García-Valdés L, et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *British Journal of Nutrition* 2010; 104 (1): 83–92.
- Luoto R, Laitinen K, Nermes M, et al. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study. *British journal of nutrition* 2010; 104 (1): 83–92.
- Aihara K, Kajimoto O, Hirata H, et al. Effect of powdered fermented milk with *Lactobacillus helveticus* on subjects with high-normal blood pressure or mild hypertension. *J Am Coll Nutr* 2005; 24 (4): 257–265.
- Yeo SK, Liong MT. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory activity and bioconversion of isoflavones by probiotics in soy milk supplemented with prebiotics. *Int J Food Sci Nutr* 2010; 61 (2): 161–181.
- Paolillo R, Romano Carratelli C, Sorrentino S, et al. Immunomodulatory effects of *Lactobacillus plantarum* on human colon cancer cells. *Int Immunopharmacol* 2009; 9 (11): 1265–1271.