

Reményi Ákos<sup>1</sup>

## HOGYAN TÁMOGATHATJÁK A REPÜLÉST A PROBIOTIKUMOK?<sup>2</sup>

*Egy olyan - teljes testi és szellemi egészséget megkövetelő – szolgálat esetében, mint a katonai repülés, a személyzet egészségügyi alkalmasságának megőrzése a katona-egészségügy kiemelt feladata. A már kiképzett állomány bevetettségének biztosításához nemcsak a betegségek gyógyítására van szükség, hanem törekedni kell a kórképek megelőzésére is. A cikk bemutatja a manapság egyre szélesebb körben használt probiotikumokat, és a hazai- és nemzetközi irodalom kontrollált klinikai kutatásait áttekintve betekintést ad az élettani- és egyes kórképekben megismert szerepükről. Vizsgálja továbbá, hogy a probiotikumok a katonák átmeneti egészségügyi alkalmatlanságát leggyakrabban okozó infekciók kezelésében és megelőzésében felhasználhatók-e.*

### HOW CAN PROBIOTICS SUPPORT THE AVIATION?

*In military aviation the staff has to be in perfect psychological and physical condition so thus to keep their medical eligibility is one of the most important tasks in military medicine. To guarantee the aircrew deployability we need to treat the disease, and at the same time we have to make an effort for prevention and health protection. The paper presents the nowadays more and more widely used probiotics. It gives an overview of their function in physiological and pathophysiological condition, with the summary of national and international controlled trials. In addition it analyzes if the probiotics can be used in the most common infections causing temporary disability of soldiers.*

### A PROBIOTIKUMOK DEFINÍCIÓJA

Megismerésük óta a mikrobákat a közvélemény egységesen betegséhordozóknak tartja, pedig ténylegesen a kórokozók aránya viszonylag alacsony. A legtöbb baktérium valójában ártalmatlan, vagy egyenesen jótékony hatású a gazdaszervezet számára. A probiotikum, mint szóösszetétel –szembeállítva az antibiotikum kifejezéssel- a görög bios (élet) szóból ered, jelentése: az életért, mely először a szakirodalomban 1965-ben került bevezetésre Lilly és Stillwell által [11]. Ma használt értelmé 1974-ből Parkertől származik [31], de pontos, napjainkban is elfogadott fogalmi meghatározása Fuller révén 1989-ben került leírásra. Ez alapján a *probiotikumok* olyan, megfelelő számban jelenlevő, élő mikroorganizmusok, melyek kedvező hatást gyakorolnak a gazdaszervezetre [8,10]. Ezeket tartalmazhatják élelmiszerek, ún. étrend kiegészítők, gyógyászati célra szánt tápszerek, vagy – a legszigorúbb minősítésnek is megfelelő- gyógyszerként is bejegyzett készítmények is.

Probiotikumokra való utalást már az Ószövetségben is találhatunk. Eszerint Ábrahám hosszú életét a savanyított tej fogyasztásának köszönhette (Teremtés Könyve 18:8). Plinius i.e. 76-ban hasmenés ellen fermentált/aludttej fogyasztását javasolta [5]. A fagocitózis leírásáért 1908-ban Nobel díjat kapott Mecsnyikov a kaukázusi pásztorok hosszú élettartama magyarázatáért arra a következtetésre jutott, hogy táplálékukban a Lactobacillus tartalmú tejtermékek

<sup>1</sup> o. százados, adjunktus, Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Fül-orr-gége, Fej-nyaksebészeti Osztály, Budapest, a.remenyi@mailbox.hu

<sup>2</sup> Lektorálta: Dr. Szabó Sándor András o. alezredes, Intézetvezető főorvos helyettese, sasi19620@gmail.com

(kaukázusi kefir) csökkentik a bélben előforduló kórokozó, toxintermelő baktériumok arányát, így érve el a kedvező hatást [38]. 1917-ben Alfred Nissle német professzor olyan, első világháborúban harcoló katonákat vizsgált, akik a frontvonalon pusztító shigellózis járványokban nem betegedtek meg. A belőlük izolált és később róla elnevezett *Escherichia coli* altörzs volt az egyik első probiotikumként leírt mikroorganizmus [29]. Szintén a 20. század elején Tisser, francia gyermekgyógyász azonosította először anyatejtáplált csecsemők székletéből a később Bifidobaktériumokként besorolt probiotikus baktériumokat, és javasolta azok használatát hasmenéstől szenvedő gyermekeknek [42].

Ahhoz, hogy a probiotikumok nagyobb arányban kifejtsék jótékony hatásukat, sokszor *prebiotikumokat* is alkalmaznak. Ezek olyan, az emberi szervezet számára emészthetetlen élelmiszer-összetevők (oligoszaharidok), melyekre nem hatnak a gyomor és bélrendszer felső szakaszának emésztőenzimeik, éppen ezért változatlan formában képesek eljutni a vastagbélbe, és ott serkentik a jótékony hatású baktériumok szaporodását [8].

A probiotikumok és a prebiotikumok együttesét, vagyis olyan készítményeket, melyek alkalmazása során kettőjük előnyös hatása összegződik, *szinbiotikumoknak* nevezzük [13].

A probiotikumok előnyös tulajdonságai felismerésével párhuzamosan, az azokat tartalmazó termékek fogyasztása is emelkedik, forgalmuk Nyugat-Európában, egy 2008-as felmérés szerint meghaladta az 1,4 milliárd eurós értéket és az ágazat éves növekedése 7–8% [34].

## PREBIOTIKUS HATÁSÚ MIKROORGANIZMUSOK

A legfontosabb, igazoltan probiotikus hatású baktériumok törzsek a *Lactobacillus* és *Bifidobacterium* közé tartoznak, de ide sorolhatók néhány, más nemzetségbe tartozó baktériumok egyes fajainak (pl. *Streptococcus thermophilus*, *Streptococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Bacillus clausii*, *Bacillus oligonitrophilus*, *Propionibacterium freudenreichii*) bizonyos törzsei, és nem bakteriális mikroorganizmusok, mint pl. egy élesztőgomba, a *Saccharomyces boulardii* és *cerevisiae* törzse is (1. táblázat) [8].

A probiotikus baktérium- és gombatörzsek az alábbi nemzetségek fajai közé tartoznak			
Lactobacillus genus	Bifidobakterium genus	Egyéb baktérium fajok	Élesztő-gombák
L. acidophilus	B. bifidum	Streptococcus thermophilus	Saccharomyces cerevisiae
L. casei	B. infantis	Enterococcus faecium	Saccharomyces boulardii
L. delbrueckii Bulg. L. reuterii	B. longum	Propionibacterium freudenreichii	
L. brevis	B. thermophilus	E. coli Nissle 1917	
L. cellobiosus	B. adolescents	Bacillus clausii Bacillus oligonitrophilus	
L. curvatus	B. lactis		
L. fermentum	B. animalis		
L. plantarum	B. breve		
L. rhamnosus GG			
L. salivarius			
L. gasseri			
L. johnsonii			
L. helveticus			
L. farciminius			

1. táblázat A legfontosabb probiotikus organizmusok besorolása

## A BÉLFLÓRA SZEREPE

Szervezetünk legnagyobb felszínrel, a 7–9 méter hosszú és kb. 300–400 négyzetméteres bélrendszerünkön keresztül áll kapcsolatban a külvilággal. A felszívódási mechanizmusok mellett így hatalmas, potenciális támadási helyként szolgál a kórokozók és a toxikus anyagok számára is. A szervezet kialakított egy összetett védelmi rendszert, melynek fizikai megtestesülését a nyálkahártya hámsejtjei és a közöttük levő sejtkapcsoló struktúrák (tight junctions) képezik. Ezt erősítik a hámsejtek által termelt antimikrobiális peptidok és a felszínt borító nyákréteg (glycocalix) [6], mely biofilm réteget képezve fedi be a nyálkahártya felszínét, ezáltal nemcsak mechanikai, de kémiai barriert is képez a mikrobák behatolási kísérletével szemben [21]. A hámszövet és a bélnyálka mellett a bélcsatorna mikrobiológiai ökoszisztémája (bélflóra) együttesen alkotja a tápcsatorna természetes védelmi rendszerét. A bélben normális körülmények között mintegy 200–400 baktériumtörzs található, ezek 99%-át 30–40 species teszi ki, többségük anaerob. Ez hozzávetőlegesen  $10^{14}$  baktériumot jelent, mely tízszer több mint az emberi test teljes sejtszáma, tömege kb. 3 kg. A széklet szárazanyag tartalmának 40–60%-át teszik ki. Csíraszámuk a vékonybélben milliószor kevesebb, mint a vastagbélben [7].

A magzati életben a bél steril. Az újszülött először a szülőcsatornában kontaminálódik baktériumokkal. A normál hüvelyflórából az újszülöttbe jutó *Lactobacillus*ok az anyatej oligoszacharidjai (mint prebiotikumok) bifidogén hatására kolonizálódnak az újszülött bélrendszerében. A „jótékony” baktériumok ilyenkor 95–98%-ban dominálnak.

Vegyes táplálkozás hatására a hasznos flóra kórokozó és potenciálisan patogén baktériumokkal keveredik. A felnőtteknél 40–45%-os probiotikus flóra arányt jelölnek meg kívánatos alsó értéknek. Hazai felmérések alapján ez az arány nem haladja meg a 12%-ot [47]. Ekkorra a bélflórában négy meghatározó organizmus van jelen: a *Bacteroides*, a *Bifidobacteria*, az *Eubacteria* és a *Peptostreptococcus*. A kisebb számban jelen lévő organizmusok a szubdomináns flóra részét képezik. Ezek közé tartoznak a *Streptococcus* és – az újszülöttkori kolonizáció során domináns, mostanra visszaszoruló – *Lactobacillus* genus, valamint az *Enterococcus*, a *Clostridium*, a *Bacillus* genus és a kis mennyiségben jelen lévő élesztőgomba. Létezik, az ún. átmeneti mikroflóra is, melyet különböző exogén baktériumok alkotnak. Ezek a bevitelt követően sértetlenül haladnak át a beleken [7].

A természetes bélflórát alkotó baktériumokkal szembeni immuntolerancia kifejlődésének pontos mechanizmusa a mai napig sem tisztázott teljes mértékben, azonban számos tényezőt ismerünk, melyek által a mikrobák jelenléte nem aktiválja a szervezet immunrendszerét. Közülük a legfontosabb, hogy ezen organizmusok általában nem hatolnak át a bélnyálkahártya sejtrétegén, vagy ha mégis, akkor a mukozális immunrendszer gyorsan hatástalanítja őket, így nem indul be szisztémás immunválasz [23].

A gasztrointesztinális nyálkahártya a szervezet legnagyobb immunszerve (mucosa-associated lymphoid tissue – MALT) is egyben, melyet együttműködő mechanizmusok komplex hálózata alkot, benne citokinek, antitestek és lymphocyták. Az ember celluláris immunrendszerének mintegy 80%-a itt található. A bél korai kolonizációja szerepet játszik ennek érésében is, mert szekretoros IgA-t termel, befolyásolja a fagocita aktivitást és az antigén prezentáció folyamatát [47].

Az egészséges bélflóra, kolonizációjuk akadályozásával, védelmet biztosít számos kórokozóval szemben [33]. Biztosítja a bélnyálkahártya permeabilitásának épségét, és segíti a szervezet számára szükséges tápanyagok felszívódását; közvetlenül vagy speciális fehérjék termelésével gátolja az idegen baktériumok megtelepedését; védi a bélnyálkahártya sejtjeinek épségét is [2]. Energiaszükségletünk kb. 10%-át biztosítják pl. olyan metabolitok termelésével (arginin, glutamin, rövid láncú zsírsavak), melyeket a bélhámsejtek fő energiaforrásként használnak. Közreműködnek az elfogyasztott, emészthetetlen poliszaharidok lebontásában, szerves anyagok felszívódásában (kalcium, magnézium, vas) és számos, a szervezet számára nélkülözhetetlen vitamint (tiamin, folsav, K-vitamin, pyridoxin) termelnek.

Ha az emésztőrendszer védelmi mechanizmusai gyengülnek, olyan eseménysor mehet végbe, mely káros a szervezet számára, és megbetegedéshez vezethet. Ilyenkor a mikroorganizmusok kórokozóvá válva a nyálkahártyán gyulladásos reakciót indíthatnak be. Ez a bélfalra kiterjedő, erőteljes lokális immunválasz megváltoztatja annak permeabilitását, mely a felszívódási mechanizmusok zavarát okozhatja, vagy akár a kórokozók szétterjedésével szeptikus folyamatok (SIRS/Systemic Inflammatory Response Syndrome, vagy sokszervi elégtelenség –MOF/Multy Organ Failure) oka lehet [47].

## A PROBIOTIKUMOK ÉLETTANI HATÁSMECHANIZMUSA

Eddigi ismereteink alapján, a probiotikumok számos területen fejtenek ki jótékony hatást. Segítenek megőrizni vagy visszaállítani a normál bélflórát például fertőzések, antibiotikum kúra, vagy onkológiai kezelést követően. Csökkentik a béltartalom pH-értékét, részt vesznek az emészthetetlen tápanyagok lebontásában, a karcinogének béllumenből való eltávolításában, különböző vitaminokat szintetizálnak, javítják az árványi anyagok felszívódását [7]. Gátolják a kórokozókat, melynek egyik mechanizmusa, hogy ún. „bakteriális interferencia” révén versengenek velük a táplálékért és akadályozzák megtapadásukat a mucosához. Ennek során kórokozókhoz hasonlóan adhezinek (a bélnyálkahártya sejtek membránján levő specifikus receptorok felismerésére képes molekulák) termelve megtapadnak, így számos behatóló kórokozóval szemben biztosítanak védelmet, amelyek között megemlíthetőek a Clostridium, Escherichia coli, Salmonella, Shigella és Pseudomonas törzsek egyes tagjai, valamint a Candida albicans és egyéb mikrogombák [22][33]. További hatásuk, hogy a probiotikus baktériumok által termelt tejsav csökkenti a colon pH-értékét, ezáltal gátolja a különböző, esetlegesen vagy szükségszerűen megjelenő anaerob baktériumok növekedését, mely – toxintermelők esetén - lehetőséget nyújt arra, hogy a toxintermelés beindulásához szükséges mennyiségre a kórokozó ne tudjon feldúsulni. Egyes probiotikumok antimikrobiális vegyületeket is termelnek (hidrogén-peroxid, bakteriocin, bakteriolizin), továbbá pl. a tejsav-baktériumok nem termelnek bomlasztó anyagokat, így ha túlsúlyba kerülnek, csökkentik a patogének toxintermelő kapacitását [4][45].

A probiotikumok immunmoduláló hatása is a kórokozó mikróbák kompetitív gátlása révén valósul meg. A probiotikumok a bél epitheliális felszínén lévő dendritikus sejtek – mint antigén prezentáló sejtek – Toll-like 4 receptoraihoz kötődve a naív T-sejtek differenciálódását a Th1, illetve a T-regulátor sejtek dominanciája irányába tolja el. Az utóbbiak által termelt citokinek (IL-2, IL-12, IFN-gamma) 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. A korai citokinkörnyezet megszabja, hogy a dendritikus sejtek által prezentált antigén immunogén vagy tolerogén hatást vált-e ki az adaptív immunsejtekből? Probiotikumok hiányában a korai kolonizáció elmaradása (császárszülés), illetve kórokozó mikróbák korai megtelepedése (bakteriális vaginózis) esetén Th2 típusú citokin túlsúly alakul ki, amely kedvez az allergia, atópia, autoimmun folyamatok kialakulásának [3][44].

A tejsavtermelő baktériumok stimulálják a nonspecifikus immunválaszt, serkentik a TNF-alfa, az IL-6, és az IL-10 termelést is, viszont csökkentik a proinflammatorikus citokinek képződését, baktericid proteinek termelnek, serkentik az epithelsejtek defenzin és a szekretoros IgA termelést, és erősítik a mukózábarriert, ami kedvező a gyulladásos és az allergiás/atópiás kórképek megelőzésében és kezelésében [4][45]. A megváltozott immunválasz következtében a bélrendszerből távoli helyeken is megfigyelhető a kórokozók, illetve a gyulladással szembeni védettség [27].

## A PRO- ÉS PREBIOTIKUMOK HATÁSA KÜLÖNBÖZŐ KÓRKÉPEKBEN

A probiotikumok jótékony hatását már számos kórállapotban – az ún. evidence based medicine (EBM) elveinek megfelelően – tehát objektív, kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálatok alapján bizonyították.

### Gasztrointesztinális betegségek

A prebiotikus étkezési rostok a székletmennyiség növelésével javítják a bélmotilitást, rövidül a tranzitidő, a toxikus anyagcseretermékek kevesebb ideig tartózkodnak a bélben, csökken a nyálkahártya irritáció, a gyulladásos és kedvezőtlen immunreakciók, valamint 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 (IBS)* tüneteit [39]. A vékonybél bakteriális túlburjánzása esetén *Lactobacillus paracasei* ssp *paracasei* CRL-431 törzs adásával kevesebb a napi székletszám, a probiotikumok kedvező hatása H2 kilégzéses vizsgálattal objektívizálható [12]. *Divertikulitis* kezelése során a betegek tartósabban maradnak panaszmentesek probiotikumok kiegészítő alkalmazása mellett [47].

A probiotikumok jótékony hatása igazolódott autoimmun gyulladásos bélbetegségekben, *colitis ulcerosában* és *Crohn-betegségben* is. Egyes vizsgálatok szerint *colitis ulcerosában* a Bifidobacteriumok által erjesztett tej fogyasztása szignifikánsan csökkenti a betegség aktivitását, és javítja a bélnyálkahártya szöveti képét [7]. A betegség egyes súlyos eseteiben teljes vastagbél-eltávolításra kerül sor. Ilyenkor a vékonybélből ún. pouch kerül kialakításra, melynek gyulladása a *pouchitis*. A probiotikumok sikeresen alkalmazhatók a *pouchitis* remissziójának fenntartásában, hasznukat a szövettani kép javulása is alátámasztja [14]. *Crohn-betegségben* is kimutatható a bélflóra megváltozása, a Bifidobacterium és a *Lactobacillus* törzsek számbeli csökkenése, melyek pótlásával zajlott vizsgálatok a betegségaktivitás csökkenését igazolták [7].

Meier és munkatársai *irradiációs kolitisz* kezelésében azt tapasztalták, hogy a *Lactobacillus*, Bifidobacterium és *Streptococcus thermophilus* törzsekből álló VSL-3 készítmény hatására

csökken a hasmenések száma és az irradiációs nyálkahártyakárosodás mértéke [26].

A gyulladással járó kórformákban feltételezhető hatásmechanizmusok között a *Lactobacillus*ok, már ismertett antiinflammatorikus citokin termelése, a fagocitózist és a plazmasejtekre kifejtett IgA termelést fokozó hatása játszhat szerepet. Jó eredmények tapasztalhatók a *virális/bakteriális gasztroenteritiszek* probiotikumokkal történő prevenciójában és terápiájában. Gyermekkorban akut *gasztroenteritisz*ének kezelésében az azonnali rehidráció mellett elkezdett probiotikus terápia az European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology Nutrition Working Group (ESPGHAN) ajánlása [16]. Metaanalízisek tanulságai alapján a leghatásosabb törzs a *Lactobacillus rhamnosus* (EBM: Ia szintű evidencia), míg a *Saccharomyces boulardii* (EBM: Ib szintű). A *Lactobacillus rhamnosus* speciális rotavírus ellenes IgA antitesttermelése révén a - leggyakoribb gyermekkorban hasmenés okaként szereplő - rotavírusfertőzés lezajlásának idejét jelentősen megrövidíti. A *B. bifidum*nak és a *S. thermophilus*nak a *nozokomiális virális hasmenések* prevenciójában van szerepe [7]. Megfigyelték, hogy korreláció mutatható ki a *Lactobacillus*ok csökkenése és a *nekrotizáló enterokolitisz* előfordulása között [36]. A *Lactobacillus*ok laktáztermelése révén mérséklődik a *laktózintolerancia* tüneteit [32]. Klinikai vizsgálatok igazolták a probiotikumok hatékonyságát a fejlődő országokban, trópusi területekre *utazók hasmenésének* megelőzésében. Az esetek 85%-ában igazolható fertőzőes eredet (leggyakoribb kórokozó az enterotoxikus *E. coli*), a fennmaradó részben a szervezet számára szokatlan élelmiszer összetevők, és azok elkészítési módja a kiváltó ok. Az un. ételmérgezésekhez kapcsolódó hasmenések különböző mikrobiális toxinok, illetve vegyi anyagok következményei. Ezek a Na-glutamát, a nehézfémek, inszekticidek és természetes toxinok, melyek baktériumokban, gombákban és egyes tengeri halakban találhatóak. A probiotikumok, többek között a *S. thermophilus*, *L. bulgarius*, *L. acidophilus* és *B. bifidum* az un. *utazók hasmenésére* kifejtett preventív hatását számos klinikai vizsgálat igazolta [7]. Az előzőekben bemutatott és igazolt preventív hatás, és a *vírus okozta hasmenésre*, dózisfüggő módon gyakorolt kedvező eredmény ellenére, az invazív *baktériumok okozta*, már zajló *hasmenést* kevésbé befolyásolják [40][41].

Fogyasztásuk segíti egyes bakteriális kórképek kezelése során alkalmazott, széles spektrumú antibiotikus kezelés miatt kialakuló diszbakteriózis, bélnyálkahártya károsodás és következményes – az antibiotikum terápiában részesülők 5–30%-ban jelentkező – hasmenés (*AAD-Antibiotic Associated Diarrhoea*) megelőzését és kezelését [18][20]. Ennek klinikai lefolyása az enyhe hasmenéstől a súlyos, akár letális szövődeményekkel járó formákig terjedhet [25]. Megfigyelések szerint bármely antibiotikum alkalmazása során felléphet, de leggyakrabban az un. aminopenicillinek, 3. generációs cefalosporinok, linkozaminok, és egyes fluorokinolonok (pl. levofloxacin) adásakor fordul elő [18][25]. Az *AAD* kialakulása akár 52%-kal csökkenthető probiotikumok alkalmazásával. Megjegyzendő, hogy az antibiotikus kezelés hatására ritkán kialakuló súlyos, *Clostridium difficile* okozta un. *pseudomembranosus colitis* kezelésének önmagában a probiotikum nem lehet az eszköze. Ez csak a komplex gyógyszeres kezelés részeként ajánlható [20].

## Allergiás kórképek

Számos klinikai vizsgálat biztató eredményekről számolt be a pro- és prebiotikumok alkalmazását illetően allergiás kórképekben (allergiás rhinitis, asztma bronchiale, atópiás dermatitis,

IgE mediált ételallergia). A fent bemutatott mechanizmus alapján segítik a T-sejtek differenciálódását (Th1/Th2), mely révén fokozódik az IgA válasz, és csökken az allergiában szerepet játszó IgE produkció [4][45].

### Felső légúti infekciók

A felső légúti infekciók a leggyakoribb kórképek. Magas számukból adódóan leginkább felelősek az átmeneti munkaképesség csökkenésért, munkaképtelenségért. Számos vizsgálat foglalkozott a probiotikumok ezen betegségekre gyakorolt hatásával. Kedvezőnek találták, hogy a kórokozókra kifejtett közvetlen hatásai mellett a Th1 típusú, citokintermeléssel a patogénnel szembeni természetes gyulladási válaszreakciót erősítik. Ez a prevenció és a kialakult betegségek alakulásában is nyomon követhető. Megfigyelték, hogy probiotikum adásával csökkenthető például a nozokomiális infekciók incidenciája, és a kezelés részeként adva a kialakult fertőzések is hamarabb gyógyulnak, így csökkenthető az antibiotikumok alkalmazásának szükségessége. Ennek révén kivédhető vagy mérsékelhető a kórházban szerzett és antibiotikum-asszociált hasmenés (AAD) előfordulása, és ha mégis kialakul, hamarabb gyógyul [37][48].

Randomizált, vak, multicentrikus, párhuzamos, placebókontrollált felmérések alapján visszatérő légúti fertőzések esetén a *Bacillus clausii* alkalmazása a kezelést követő három hónapban mérsékelte a légúti fertőzés előfordulásának esélyét, illetve bekövetkezése esetén lecsökkentette azok időtartamát [24][43].

A metaanalízisek egyik legelismertebb gyűjteménye, a napjainkban több mint 60 ország 6000 kutatója által folyamatosan bővülő, *Archie Cochrane* (1909–1988) brit kutató tiszteletére elnevezett Cochrane-adatbázis egy elemzése 14 randomizált, kontrollált (RTC) vizsgálat 3451 betegének adatainak metaanalízise alapján biztonságosnak és hatásosnak találta a probiotikumok használatát felső légúti infekciók megelőzésében. Ez alapján a placebóval kezelt betegcsoport-hoz képest kevesebb volt az akut felső légúti infekciók száma, így csökkent az antibiotikum felhasználás. (EBM: A-típusú evidencia) [17].

Az orr és melléküreghrendszer gyulladási betegségeivel és kezelésével foglalkozó nemzetközi konszenzus-tanulmány, az *EPOS 2012* (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012), az *akut rhinosinusitis* kezelési lehetőségeinek ismertetésekor a probiotikumokat a virális eredetű megbetegedések prevenciójában az un. EBM elveinek megfelelően a legerősebb, azaz *Ia szintű/A* típusú evidencia ajánlással javasolja [9]. Ez a kedvező terápiás eredmény sajnos a *krónikus rhinosinusitissel* kapcsolatos vizsgálatokban nem volt igazolható [28].

### A pro- és prebiotikumok hatása egyéb kórképekben

*Májbetegségeknél* a *Staphylococcus* és az *E. coli* baktériumok javára eltolódó bélflóra szinbiotikumokkal történő kezelésekor a kórokozók aránya visszaszorul, ezáltal csökken a kóros bomlástermékek mennyisége, így az ammóniaszint, mely a *hepatikus encefalopátia* kezelésében hozhat eredményt. Az endotoxémia csökkentése az *alkoholos*, és a *nem-alkoholos májkárosodásoknál* a májfunkciók javításában kedvező, a gyulladási folyamat gátlása késlelteti a *zsírmáj*, a *fibrózis*, a *cirrózis* és a karcinogenezis létrejöttét [15].

A prebiotikumok képesek mérsékelni az *oszteoporózis* és az *oszteopenia* valamint egyes *hiányállapotok* kialakulását. A tejsav hatására bekövetkező pH-eltolódás javítja az ásványi anyagok (kalcium, magnézium, vas, cink) oldódását, segíti biohasznosulásukat, valamint az oligoszaharidák megkötik ezen ionokat, és azokat a vastagbélbe juttatva lehetővé teszik nagyobb arányú felszívódásukat [7].

A vizelet oxalátszintjének növekedése fokozott rizikót jelent *vesekőképződés* szempontjából. A probiotikus baktériumok az oxalát bélből történő visszaszívódásának gátlásával segíthet ezen kövek kialakulásának megelőzésében [47].

A pro- és prebiotikumok a koleszterin-anyagcsere különböző lépéseibe beavatkozva, képesek a szérum koleszterinszintjét csökkenteni [46]. A prebiotikumok modulálják a gasztrointesztinális peptideket, a motilitást és az éhségérzetet. Rövidszénláncú zsírsavak képzése révén befolyásuk van a glukózanyagcsere szabályozására és az inzulinrezisztenciára is. 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 szérum szabad zsírsav koncentrációját, javítja az inzulinrezisztanciát, fokozza a glikolízist. A probiotikumok önmaguk is képesek a koleszterol molekula asszimilációjára, részt vesznek az epesavak enzimatis dekonjugációjában, ezáltal csökkentik az összkoleszterin szintet, javítják a HDL/LDL arányt [46]. Egy 8 hetes humán vizsgálat során probiotikumok kombinációjával 8%-kal sikerült az LDL-koleszterinszintjét mérsékelni [19].

A testsúly és a glukózkontroll modulálása mellett a fermentált tejtermékek bioaktív tripeptidjei (a valin-prolin-prolin és az izoleucin-prolin-prolin) proteolitikus hatásuk révén ACE-gátló hatást kifejtve enyhe vérnyomáscsökkenést okozhatnak [1][49]. Egy tanulmány szerint probiotikus kombinációt alkalmazva mérsékelt *hipertóniával* rendelkező betegeknél a szisztolés vérnyomás 4 hét után  $9,4 \pm 3,6$  Hgmm-rel ( $p < 0,05$ ), 8 hetet követően  $14,1 \pm 3,1$  Hgmm-rel ( $p < 0,01$ ), a diasztolés értéket pedig  $6,9 \pm 2,2$  Hgmm-rel ( $p < 0,01$ ) sikerült csökkenteni [1]. A *lipidanyagcserére* és a *vérnyomásszabályozásra* bemutatott hatásuk miatt helyük van a kardiovaszkuláris betegségek prevenciójában.

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 [30]. A prebiotikumok (pl. inulin, oligofruktán) antikarcinogén hatása a rövidláncú zsírsavak (butirát, propionát) képződése által valósul meg, melyek fokozzák a bélmotilitást, csökkentve a bélhámsejtek karcinogének általi expozíciójának idejét, továbbá gátolják a tumorsejtek növekedését és metasztatizáló képességét, továbbá indukálják azok apoptózisát [7].

## A probiotikumok szerepe a vakcinációban

Klinikai vizsgálatok kimutatták a probiotikumok kedvező hatását influenza vakcináció esetén. Az eredmények alapján a szeroprotekció és szerokonverzió szignifikánsan magasabb volt a probiotikumot szedőknél, az azt nem fogyasztó vakcinázott csoporthoz képest. Emellett megfigyelték, hogy a vakcinára egyébként gyengébben reagálóknál a probiotikus termékekkel való kiégszítés hatására relatíve magasabb ellenanyagtitereket regisztráltak, mint azok esetén, akik a





vakcinára jobban reagáltak [7]. Az irodalom által fellelhető megfigyelések eddig csak az influenza vakcináció és a probiotikumok használatának összefüggését vizsgálták. Egyéb immunizációk esetén vizsgálatok még nem állnak rendelkezésre, de a hasonló összefüggésben bízva és káros mellékhatások hiányában használatuk ebben az összefüggésben is ajánlható.

## A PROBIOTIKUMOK FELHASZNÁLÁSÁNAK KATONAORVOSI JELENTŐSÉGE

Egy olyan - teljes testi és szellemi egészséget megkövetelő – szolgálat esetében, mint a katonai repülés, a személyzet egészségügyi alkalmasságának megőrzése a katona-egészségügy kiemelt feladata. A cél a már kiképzett állomány egészséges állapotának fenntartása, illetve a kialakul betegségek minél rövidebb idő alatti, lehetőleg maradványtünetek nélküli gyógyítása. Ennek jelentősége azért is hangsúlyos, mert a különböző kórállapotok okozta egészségügyi alkalmatlanság miatt, akár csak átmenetileg is kieső állomány hiánya a kijelölt feladat teljesítését veszélyeztetheti, továbbá a helyettesítés vagy pótlás is komoly feladat.

Minden olyan lehetőséget érdemes kihasználni, mely a leginkább előforduló kórképek gyógyításában, vagy akár megelőzésében is alkalmazható.

Az eddig bemutatottak alapján a pro- és prebiotikumok a leggyakoribb, átmeneti egészségügyi alkalmatlanságot okozó felsőlégtúti infekciók gyógyulási idejének rövidítésében és tüneteinek mérséklésében, illetve bizonyítottan preventív hatásuk alapján ajánlhatóak.

Az előzőekben részletezett klinikai vizsgálatok alapján a szintén gyakori hasmenése állapotok megelőzésében és kezelésük kiegészítésében bizonyítottan szerepük van.

## BIZTONSÁGOSSÁGI SZEMPONTOK ÉS A PROBIOTIKUMOK TERÁPIÁS DÓZISA

Jótevény hatásainak kifejtése mellett a probiotikumoknak számos biztonsági és technológiai kritériumnak is meg kell felelniük. Élő organizmusok lévén nem lehetnek kórokozók a gazdaszervezet számára, genetikailag stabilnak kell lenniük, nem lehetnek képesek antibiotikum-rezisztencia gének átadására egyéb mikrobák számára. A bélrendszerben és abból kijutva sem okozhatnak betegségeket és nem lehet késői káros hatásuk. Mindezek mellett a termékek szavatossági idejéig meg kell őrizniük a bennük levő organizmusok életképességét. Fogyasztásukat követően egy részüknek túl kell élniük a béltraktuson való áthaladást, azaz ellenállónak kell lenniük a gyomor és béltartalom (sav, epe) károsító hatásával szemben, hogy legalább ideiglenesen képesek legyenek a kolonizációra.

Több évezredes megfigyelések és az utóbbi évtizedek Lactobacillusokkal folytatott vizsgálatait egyetlen esetről sem számoltak be, melynek során mellékhatás vagy bakteriémia alakult volna ki. Az egyéb probiotikumok hatásosságával kapcsolatos vizsgálatok során sem figyeltek meg bakteriémiát vagy fungémiát. Az irodalom csak néhány immunuszuprimált, vagy súlyos állapotú betegnél, ritkán újszülötteknél számolt be Lactobacillus bakteriémiáról, endokarditisz szepsziszről, meningitiszről. A pro- és prebiotikumok hatásossági vizsgálatait során észlelt hányinger,

hányás, görcsös hasi fájdalom, kiütés, székrekedés, hasmenés, fokozott bélgázképződés gyakorisága ritkán haladta meg a placebót kapó kontrollcsoportnál megfigyeltet [18].

A probiotikumok kolonizációja reverzibilis és átmeneti. Például a Lactobacillusok a vastagbelet csak kevesebb, mint egy hétig képesek kolonizálni [7]. Ahhoz, hogy képesek legyenek környezetükre hatást gyakorolni, a nagyszámú jelenlét alapfeltétel, mely a bélfolyadékban grammonként legalább  $10^8$  cfu organizmust jelent (cfu-koloniformáló egység). Egészséges önkéntesen végzett vizsgálatok alapján ez a csíraszám  $10^{10}$  orálisan bevitt dózissal biztosítható. Az észlelt egészségügyi hatások törzs-specifikusak, azaz hatásmechanizmusukban, hatékonyságukban lényegesen különböznek. Ezen törzsek azonosítása a modern kutatások alappillére. Számos tanulmány megerősíti, hogy a probiotikumokat kombinációban adva és/vagy prebiotikumokkal együtt alkalmazva hatásuk javítható [47].

Ezeket a mikroorganizmusokat tartalmazhatják élelmiszerek (pl. kefir, joghurtok), étrendkiegészítők (pl. Protexin, Lactiv, Lacto-protect, Béres ProBio6), gyógyászati célra szánt tápszerek, vagy - a legszigorúbb minősítésnek is megfelelően - gyógyszerként is bejegyzett készítmények (pl. Normaflore, Enterol) is (2. táblázat). Tekintettel arra, hogy az élelmiszerek és étrendkiegészítők ellenőrzési feltételei jóval kevésbé szigorúak, mint a gyógyszerek esetében, így azok fogyasztása csak az egészséges életmód részeként, egészségmegőrzésre ajánlható. Betegségek kezelésének részeként a gyógyszer minősítésű készítmények javasolhatók.

A termék márkaneve	A termék alcsoportja	Probiotikum tartalom	Alkalmazási javaslat/nap
<b>Normaflore</b> (gyógyszer minősítésű)		Bacillus clausi $2 \times 10^9$	felőtt 2-3x1, gyerek 1-2x1 amp./kapsz.
<b>Enterol</b> (gyógyszer minősítésű)		Saccharomyces boulardi	1-2 kapsz.
<b>Protexin</b> (étrend-kiegészítő)	Balance	7 féle törzs + prebiotikum	2x1 kapsz.
	Protect	7 féle törzs + fokhagymakivonat	1x1 kapsz.
	Junior	7 féle törzs + prebiotikum + C-vit.	1-2 rágótabl.
	Restore	7 féle törzs, $10^9$ , + prebiotikum	1 tasak
	Natural care	7 féle törzs, $10^7$	1x2 kapsz
<b>Pearls</b> (étrend-kiegészítő)	IC	6 féle törzs, $>10^9$	1 kapsz.
	Yeast Balance	3 féle törzs, $>10^9$	1 kapsz.
	Acidophilus	2 féle törzs, $>10^9$	1 kapsz.
<b>ProGastro</b> (étrend-kiegészítő)	825	10 féle törzs, $>7,5 \times 10^9$ +prebiot.	1 tasak
	Immun-Aktív	6 féle törzs + prebiotikum	1 tasak
	Kid+	7 féle törzs + prebiotikum	2,5ml por oldva
<b>Bonolact</b> (étrend-kiegészítő)	Re+General	Lactobac. + Bifidobact. $>5 \times 10^9$	1-2 kapsz
<b>Laktiv</b> (étrend-kiegészítő)		5 féle törzs + B-vitaminok	1 kapsz.
<b>Lakto-Protect</b> (étrend-kiegészítő)		Lactobac. + Bifidobact., $10^9$ + prebiotikum	1-2 kapsz.
	Baby	Bifidobact. animalis, $3 \times 10^9$	1-2 tasak
<b>Béres</b> (étrend-kiegészítő)	ProBio6	6 féle törzs, $>1,5 \times 10^9$	felőtt 1-2 kapsz. gyermek 1 kapsz.

2. táblázat: A Magyarországon forgalomban levő legismertebb probiotikumot tartalmazó készítmények

A bemutatott vizsgálatok összességében bizonyították, hogy a probiotikumok szedése egészségesebben is serkenti az immunrendszer működését, fokozza az ellenállóképességet, melyre a katonáinkat érő fokozott stressz, a pihenés-, illetve alváshiány, továbbá a csíragazdag környezet immunpróbáló hatása miatt fokozottan szükség van. Fontos megjegyezni, hogy jótékony élettani hatásaiak megfelelően nagy mennyiségű bevitel esetén is csak átmenetileg, alkalmazásuk időtartamára korlátozódnak, így rendszeres fogyasztásuk indokolt. Kellő ismeretek birtokában a katonaegészségügy számára egy természetes, széles körű, perspektivikus alkalmazási lehetőséget kínálnak számos betegség megelőzése által a katonai repülés számára. Megelőző szerepük nem vitatható, de a már kialakult betegségek kezelésében nem helyettesíthetik, csupán kiegészíthetik az előírt gyógyszeres kezelést. A rendelkezésre álló tanulmányok ellenére a probiotikumok hatásmechanizmusának és klinikai sajátosságainak még jobb megértéséhez további, nagyobb elemszámú, kellően dokumentált vizsgálatokra van szükség, melyek által pontosítható az egyes kórállapotokra bizonyítottan előnyös pro- és prebiotikumok ideális összetétele.

### FELHASZNÁLT IRODALOM

- [1] 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.
- [2] BACKHED F., LEY RE., SANNENBURG JL., PETERSON DA., GORDON JI.: Host-bacterial mutualism in the human intestine, *Science* 2005, 307, 1915-20.
- [3] 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.
- [4] BOIRIVANT M, STOBERT W. The Mechanism of Action of Probiotics *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23 (6): 679–692.
- [5] BOTTAZZI V. Food and feed production with microorganisms. *Biotechnology* 1983;5:315–63.
- [6] BRUEWER N., SAMARIN S., NUSRAT A.: Inflammatory bowel disease and the apical junctional complex. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1072: 242-52.
- [7] CSIKI Z., ZEHER M., PAPP G., ANDRÁS Cs., TAKÁTS A., CSIKI E.: Pre- pro- és szinbiotikumok szerepe, kedvező élettani hatásai. *Metabolizmus*, 2010; 8: 294-299.
- [8] FAO/WHO EXPERT CONSULTATION:” Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food” London Ontario (Canada), April 30 and May 1. 2002. [http://www.who.int/foodsafety/publications/fs\\_management/probiotics/en/oppure](http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/probiotics/en/oppure). [http://www.fao.org/es/ESN/food/foodandfood\\_probiococons\\_en.stm](http://www.fao.org/es/ESN/food/foodandfood_probiococons_en.stm) (2014.02.08.)
- [10] FOKKENS W., LUND V., MULLOL J., BACHERT C., et al.: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology*, 2012, 50 (supl. 23), p 201.
- [11] FULLER R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol*, 1989;66:365–78.
- [12] LILLY DM, STILLWELL RH. Probiotics. Growth promoting factors produced by micro-organisms. *Science* 1965;147:747–8.
- [13] GAON D, et al. Effect of *Lactobacillus* strains (*L. casei* and *L. acidophilus* Cerela) on bacterial overgrowth-related chronic diarrhea. *Medicina*; 2002; 62: 159–163.
- [14] GIBSON GR, ROBERFROID MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota. Introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125:1401–12.
- [15] GIONCHETTI P, RIZZELLO F, MORSELLI C, et al. “High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis.” *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 2075–2082.
- [16] 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.
- [17] GUANDALINI S. Acute Diarrhea in Children in Europe: Do We Know How to Treat It? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46.

- [18] HAO Q, LU Z, DONG BR, HUANG CQ, WU T.: Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2011;9:CD006895.
- [19] JÓSA V., CSÁSZÁR J., BARANYAI Zs., EL KHOFFASH A., BECSKE M.: Antibiotikum és probiotikum együttes adásának előnyei. *Otorhinolaryngologia Hungarica*, 2012, 58 (1): 72-75.
- [20] JACKSON KG, et al. Functional foods, blood lipids and coronary heart disease. *Food Science & Technology Bulletin: Functional Foods* 2002. 8 May.
- [21] LAKATOS L., LAKATOS PL., Antibiotikum-kezeléshez társuló hasmenés és pseudomembranosus colitis. *LAM*, 2006, 16 (7): 609-616.
- [22] LAPIS K.: Az antimikrobiális petridek és a mintázatfelismerő receptorok szerepe a bélrendszer homeosztázisának fenntartásában. *Orv Hetil*, 2009, 150: 2146-9.
- [23] LEE Y.K., PUONG K.Y.: Competition for adhesion between probiotics and human gastrointestinal pathogens in the presence of carbohydrates. *Br. J. Nutr.* 2002; 68 (2):938-41.
- [24] MACPHERSON AJ, GATTO D., SAINSBURY E., HARRIMAN GR., HENGARTNER H., ZINKENAGEL RM.: A primitive T cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria. *Science*, 2000, 288: 2222-6.
- [25] MARSEGLIA G., TOSCA M., CIRILLO I., LICARI A., LEONE E., MARSEGLIA A., CASTELLAZZI A., CIPRANDI G.: Efficacy of *Bacillus clausii* spores in the prevention of recurrent respiratory infections in children: a pilot study. *Therapeutics Clin Risk Management* 2007; 3(1):13-17.
- [26] McFARLAND Farland LV: Epidemiology, risk factors and treatment for antibiotic-associated diarrhoea. *Dig Dis*. 1998, 16:292-307.
- [27] 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.
- [28] MIETTINEN M, VUOPIO-VARKILA J, VARKILA K. Production of human tumor necrosis factor alpha, IL-6 and IL-10 is induced by lactic acid bacteria. *Infection and Immunity* 1996; 64 (12): 5403-5405.
- [29] MUKERJI SS, PYNNONEN MA, KIM HM, SINGER A, TABOR M, TERREL JE. Probiotics as adjunctive treatment for chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Otolaryngology--head and neck surgery*. 2009 Feb;140(2):202-8.
- [30] NISSLE A. Über die Grundlagen einer neuen ursächlichen Bekämpfung der pathologischen Darmflora. (Fundamentals of a new causal control of the pathologic intestinal flora.) *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1916;42:1181-4).
- [31] PAOLINO R, CARRATELLI C, SORRENTINO S, et al. Immunomodulatory effects of *Lactobacillus plantarum* on human colon cancer cells. *Int Immunopharmacol* 2009; 9 (11): 1265-1271.
- [32] PARKER RB. Probiotics, the other half of the antibiotic story. *Anim Nutr Health* 1974;29:4-8.
- [33] PAYNE DL, WELSH JD, MANION CV, et al. Effectiveness of milk products in dietary management of lactose malabsorption. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2711-2715.
- [34] SALMINEN S., ISOLAURI E., OMNELA T.: Gut flora in normal and disordered states. *Chemotherapy*, 1995, 41 (Supl.1), 5-15.
- [35] SAXELIN M. Probiotic Formulation and Applications, the Current Probiotic Market, and Changes in the Marketplace.: A European Perspective. *Clin Infect Dis*. 2008;46, 76-49.
- [36] SAZAWAL S., HIREMETH G., DHINGRA U., MALIK P., DEB S., BLACK RE.: Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2006 Jun;6(6):374-82.
- [37] SCHANLER RJ. Probiotics and necrotising enterocolitis in premature infants *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91 (6): 395-397.
- [38] 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.
- [39] SCHREZENMEIR J., de VRESE M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition *Am J Clin Nutr* February 2001 vol. 73 no. 2 361-364.
- [40] SCHWAB C, GANZLE M. Lactic acid bacteria fermentation of human milk oligosaccharide components, human milk oligosaccharides and galactooligosaccharides. *FEMS Microbiol Lett* 2011; 315 (2): 141-148.



- 
- [41] SZAJEWSKA H., MRUKOWICZ J. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infant and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001, 33 (Supp 2), 17-25.
- [42] SZAJEWSKA H., SETTY M., MRUKOWICZ J., et al. Probiotics in gastrointestinal disease in children: hard and not-so hard evidence of efficacy. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006, 42 454-475.
- [43] TISSER H. Taxonomy and ecology of bifidobacteria. *Bifidobacteria, Microflora* 1984; 3:11–28.
- [44] URDACI M., BRESSOLLIER P., PINCHUK I.: *Bacillus clausii* Probiotic Strains Antimicrobial and Immunomodulatory Activities *J Clin Gastroenterol* 2004; 38(suppl 2): 86-S90.
- [45] van der VELDEN VH, LAAN MP, BAERT 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.
- [46] VRESE M, SCHREZENMEIR J.: Probiotics, Prebiotics and Synbiotics *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology* 2008; 111: 1–66.
- [47] WACHA J. : A probiotikumok helye az evidencián alapuló orvoslásban. *Metabolizmus*, 2011 (IX), 1. 31-34.
- [48] WACHA J., SZIJÁRTÓ A., KUPCSULIK P.. Prebiotikumok, probiotikumok, szinbiotikumok –Irodalmi áttekintés kontrollált klinikai vizsgálatok elemzése alapján. *Metabolizmus*, 2006/1. 48–53.
- [49] WEIZMAN Z, ASLI G, ALSHEKH A. Effect of a Probiotic Infant Formula on Infections in Child Care Centers: Comparison of Two Probiotic Agents *PEDIATRICS* 2005; 115 (1): 5–9.
- [50] YEO SK, LIONG MT. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory activity and bioconversion of isoflavones by probiotics in soymilk supplemented with prebiotics. *Int J Food Sci Nutr* 2010; 61 (2): 161–181.