# MİKROBİYOTA-İMMÜN SİSTEM İLİŞKİSİ

(MİKROBİYOTANIN AŞI ETKİNLİĞİNDEKİ ROLÜ)

**Selim BADUR, PhD**

**Scientific Affairs and Public Health Director**

**GlaxoSmithKline Vaccines - EM**

**Istanbul-TURKEY**

# Sunum Akışı

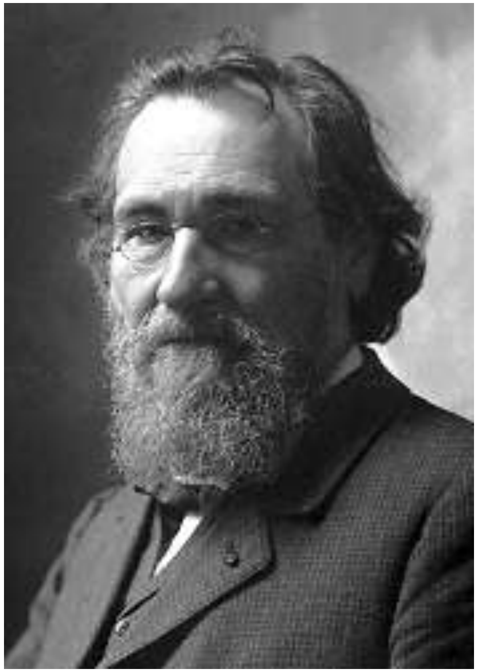
- Mikrobiyota-immün sistem ilişkisi:
  - immün sistemin yapılanmasına etki
  - doğal bağışıklık yapıtaşlarına etki
  - edinsel yanıt parametrelerine etki
- Aşı etkinliğe ait yeni parametreler
  - mikrobiyota
  - genetik faktörler vb...

- Dünyanın yaşı: 4,5 milyar yıl
- Tek hücreli mikroorganizmaların yaşı: 3,5 milyar yıl
- Mikroorganizmalar 3 milyar yıl yalnız yaşadılar !
- «BİLİYORLAR» !!!

Mikroorganizmalar:
-Hızlı üreme özelliğine sahip
-Gen / bilgi alış-verişi yoğun
-Yüksek mutasyon kapasitesi
-Uyum yetenekleri çok fazla
-Ekosistem için vazgeçilmez canlılar

# «Benzer olmayan organizmaların birlikte yaşamı»

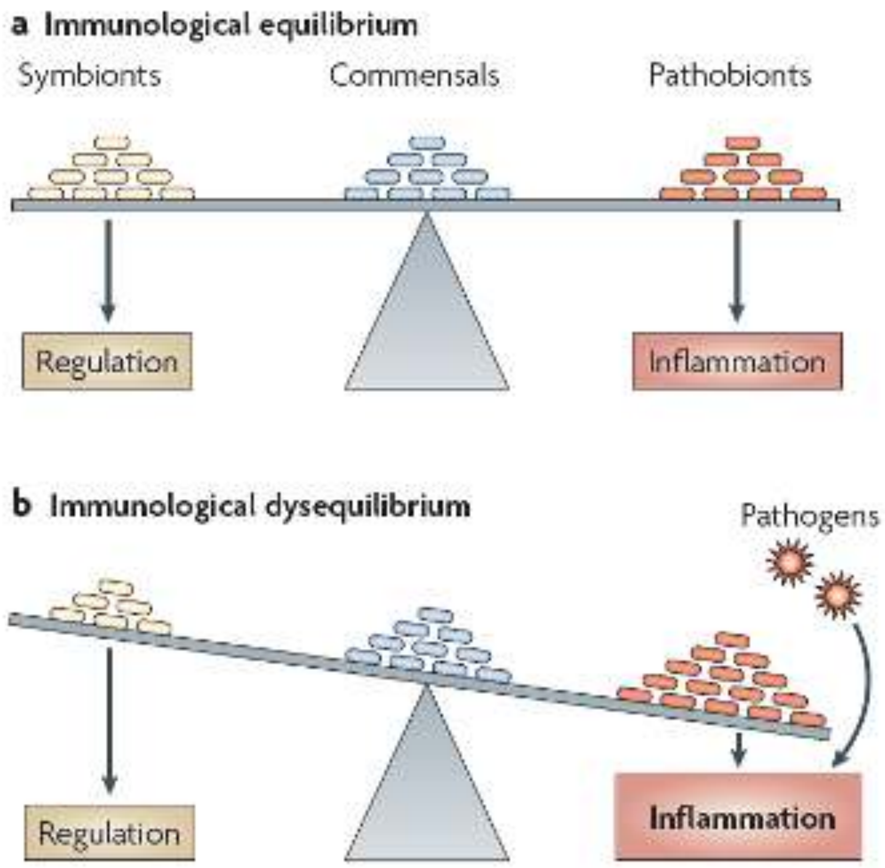

Antonie van Leeuwenhoek
(1632-1723)

Elie Metchnikoff
(1845-1916)

- Simbiyoz çeşitleri: *mutualizm, kommensalizm, parazitizm*
- Mikroorganizmalarla aramızda hem yarış, hem işbirliği var
- «SAVAŞ ve BARIŞ» değil, ortak yaşam…
- Disbioz : simbiozun karşıtı

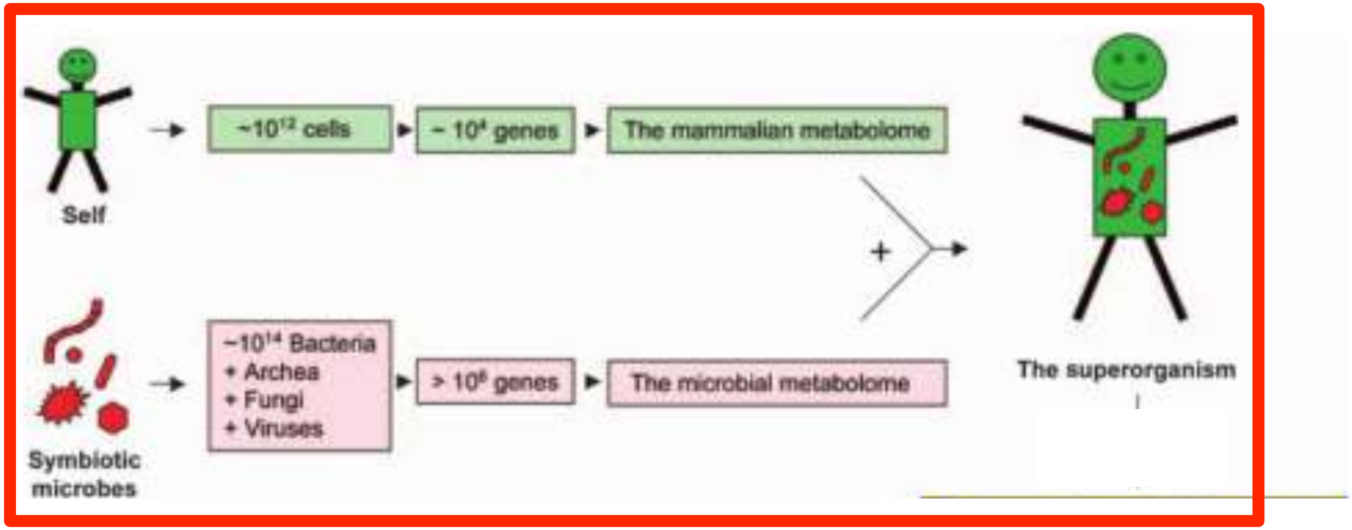
- Dost mu düşman mı?
- Hem EVET, hem HAYIR
- Metagenomik çalışmaları ile çeşitlilikleri ve işlevleri daha iyi anlaşıldı
- MİKROBİOTA-SİMBİYOTİK YAŞAM
- Birlikte evriliyoruz




Nature Rev Immunol 2009;9: 313

# Kabul etmeye *hazır mıyız*?

- Çok hücreli organizmalar: makroskopik konak + simbiyotik kommensal mikrobiyotadan oluşan "süperorganizmalar"dır.

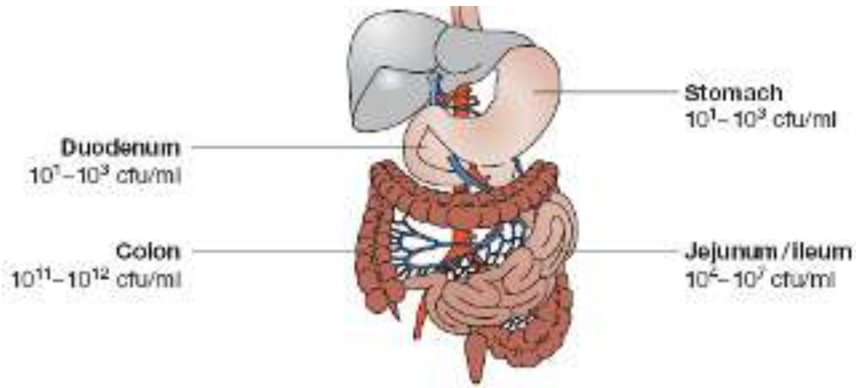



Cell 2014, 157: 121; Mucosal Immunol 2010;3: 450

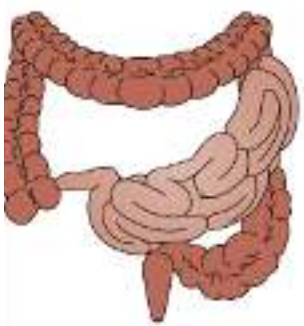
H Abacıoğlu'nun iziniyle

# The gut flora as a forgotten organ

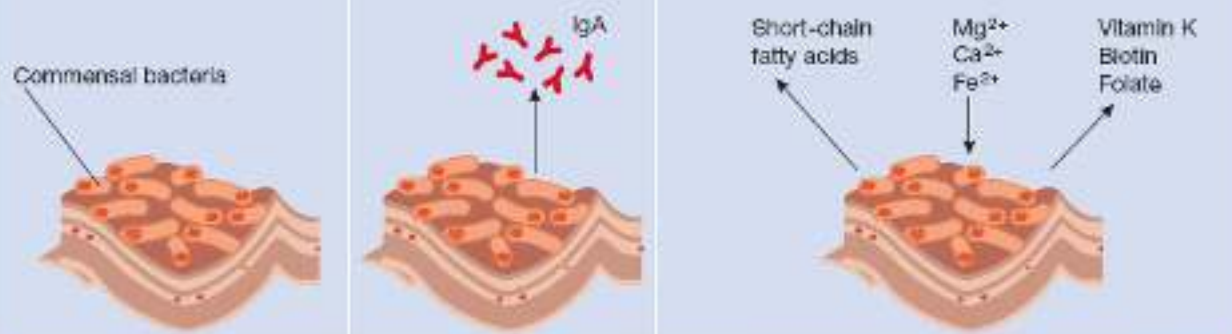
Ann M. O'Hara[1] & Fergus Shanahan[1,2+]




| Anaerobic genera | Aerobic genera |
|---|---|
| *Bifidobacterium* | *Escherichia* |
| *Clostridium* | *Enterococcus* |
| *Bacteroides* | *Streptococcus* |
| *Eubacterium* | *Klebsiella* |



| Protective functions | Structural functions | Metabolic functions | |
|---|---|---|---|
| Pathogen displacement | Barrier fortification | Control IEC differentiation and proliferation | Ferment non-digestible dietary residue and endogenous epithelial-derived mucus |
| Nutrient competition | Induction of IgA | Metabolize dietary carcinogens | Ion absorption |
| Receptor competition | Apical tightening of tight junctions | Synthesize vitamins e.g., biotin, folate | Salvage of energy |
| Production of anti-microbial factors e.g., bacteriocins, lactic acids | Immune system development | | |




EMBO 2006;7: 688

Fecal Microbiota Transplantation: A Practical Update for the Infectious Disease Specialist

Thomas Moore,[1] Andres Rodriguez,[2] and Johan S. Bakken[3]

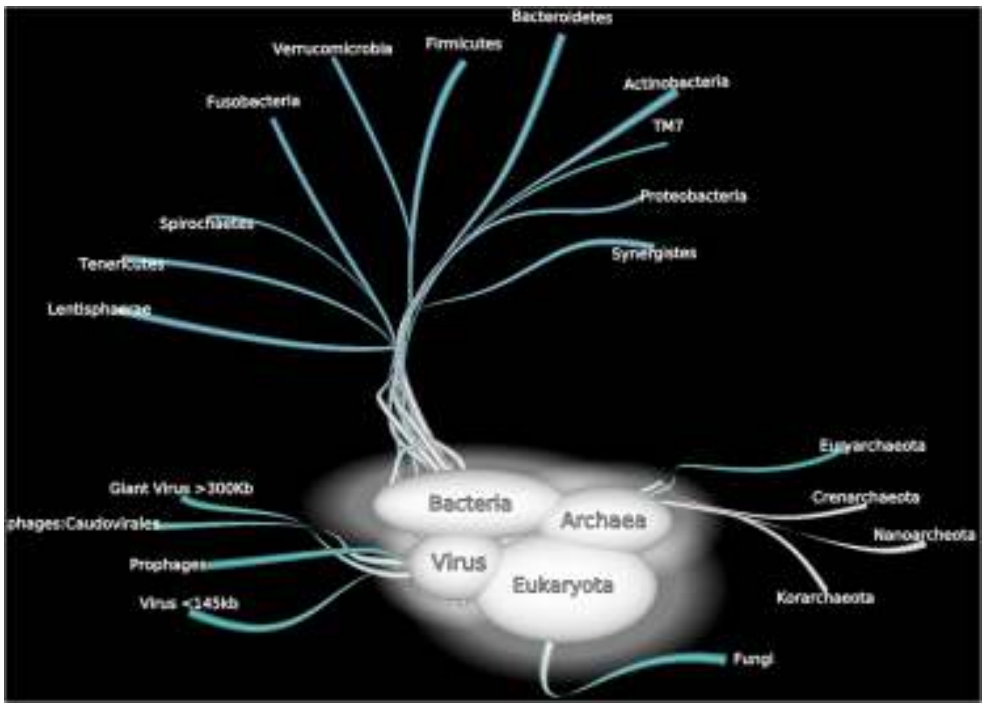
Clin Infect Dis 2014;58: 541

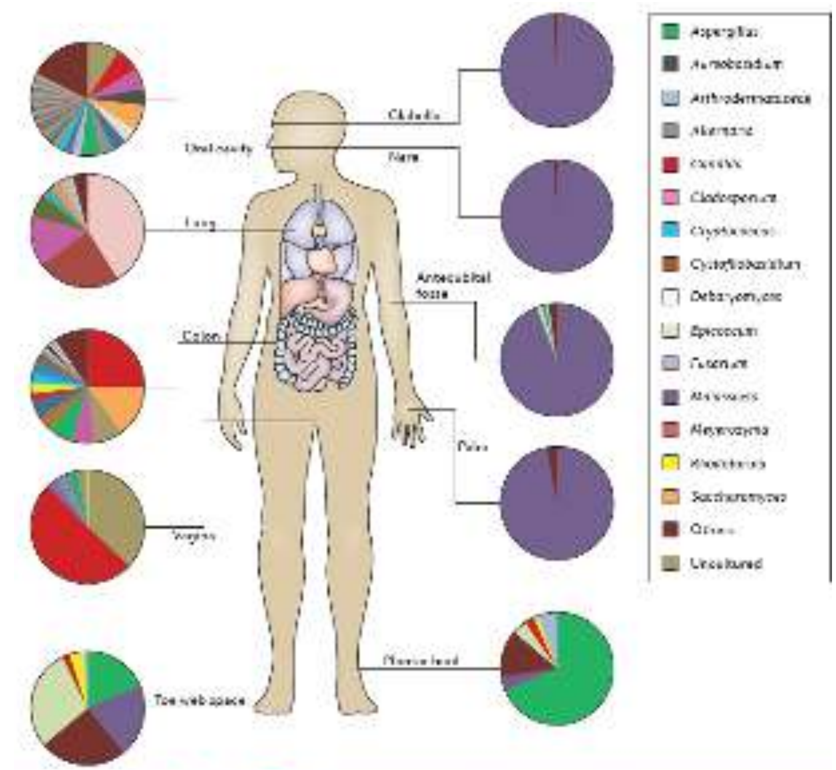

Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection: The Ochsner Experience

Arnab Ray, MD,[1] Robert Smith, MD,[1] Jacob Breaux, MD[2]

Ochsner J 2014;14: 538

# Mikrobiyotada sadece bağırsakta bulunmaz ve sadece bakterileri içermez…

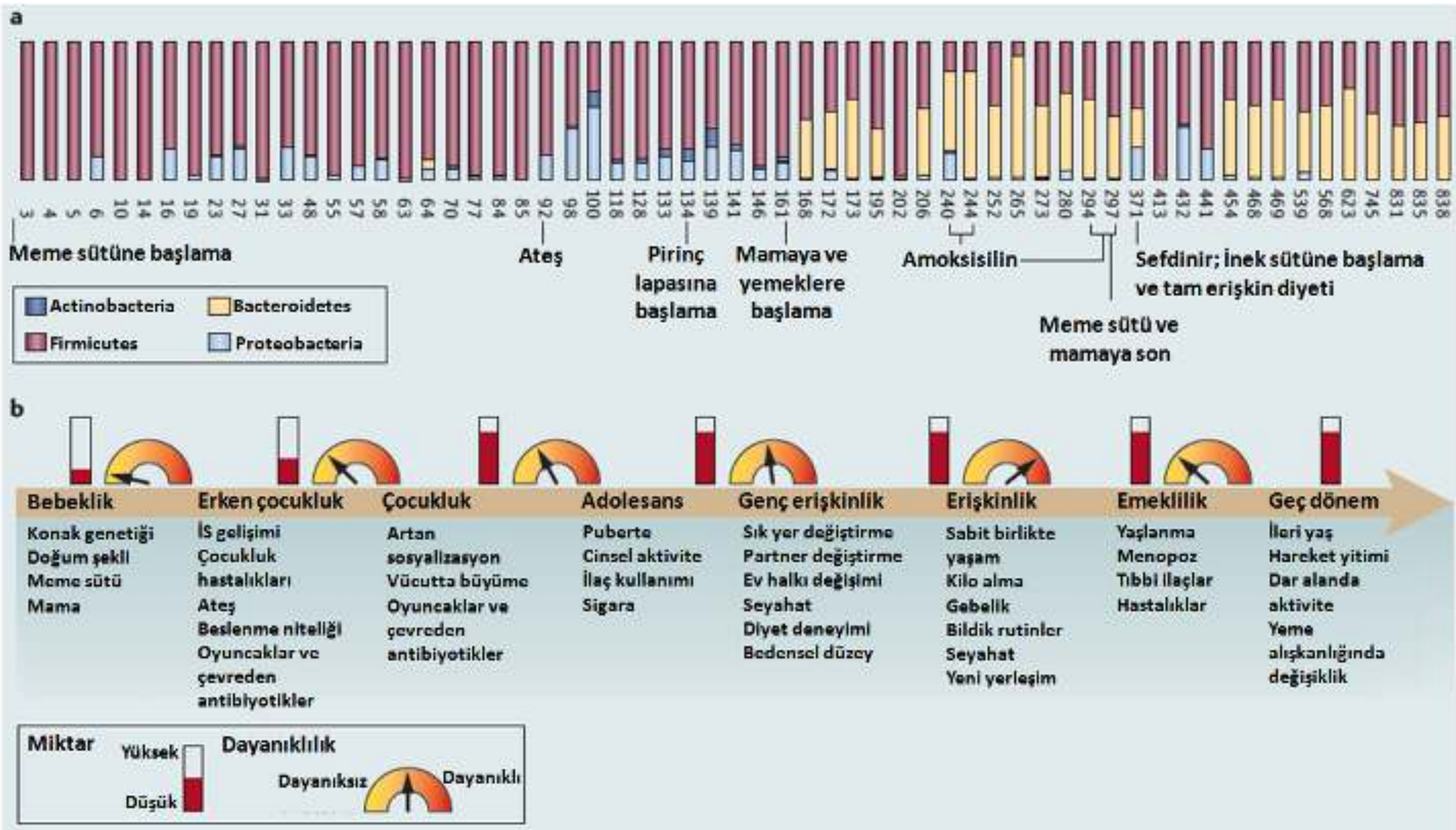



Front. Cell. Infect. Microbiol., 02 November 2012 | doi: 10.3389/fcimb.2012.00136

Nature Rev Immunol 2014;14: 405

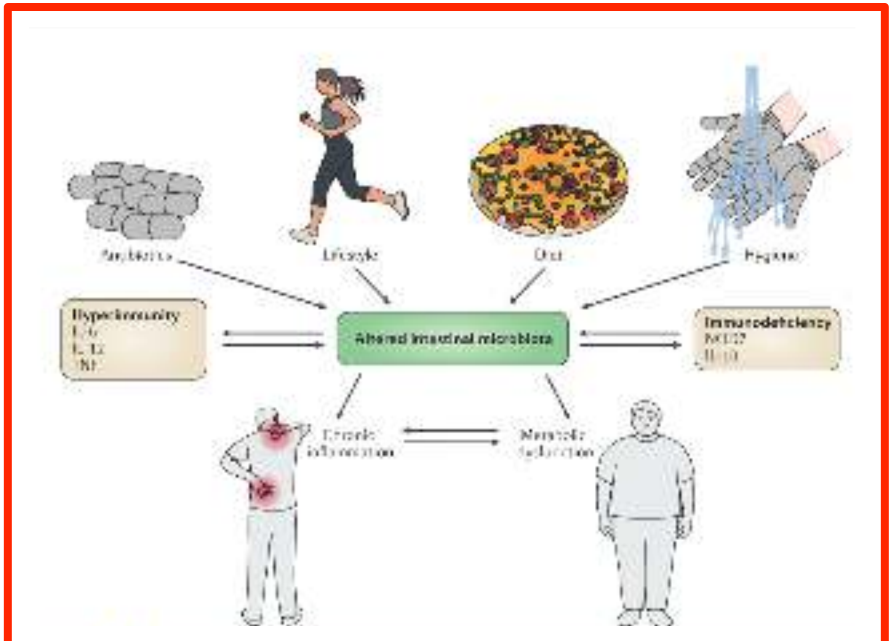
# Mikrobiyotanın Gelişimi ve Barsak Mikrobiyomunu Yaşam Boyu Etkileyen Faktörler




Nature Rev Microbiol 2011;9: 279

# Mikrobiyota İçeriğini Etkileyen Faktörler:

* Maternal kolonizasyon
* Yaş
* Diyet
* Çevresel faktörler
* Antimikrobiyal tedaviler




Nature Rev Microbiol 2013;11: 227

# Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa

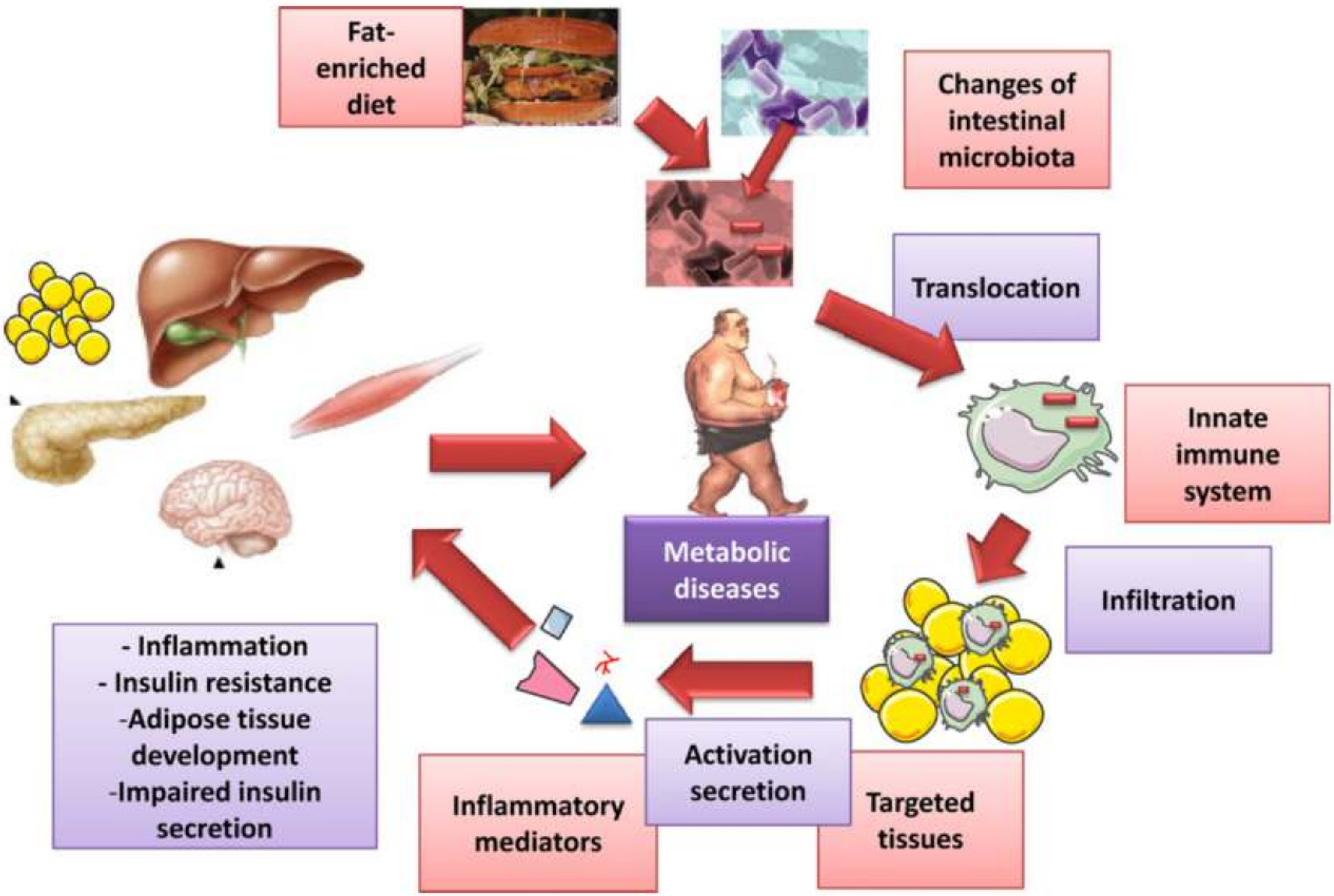
Carlotta De Filippo[a], Duccio Cavalieri[a], Monica Di Paola[b], Matteo Ramazzotti[c], Jean Baptiste Poullet[d], Sebastien Massart[d], Silvia Collini[b], Giuseppe Pieraccini[e], and Paolo Lionetti[b,1]

Gut microbial composition depends on different dietary habits just as health depends on microbial metabolism, but the association of microbiota with different diets in human populations has not yet been shown. In this work, we compared the fecal microbiota of European children (EU) and that of children from a rural African village of Burkina Faso (BF), where the diet, high in fiber content, is similar to that of early human settlements at the time of the birth of agriculture. By using high-throughput 16S rDNA sequencing and biochemical analyses, we found significant differences in gut microbiota between the two groups. BF children showed a significant enrichment in Bacteroidetes and depletion in Firmicutes ($P < 0.001$), with a unique abundance of bacteria from the genus *Prevotella* and *Xylanibacter*, known to contain a set of bacterial genes for cellulose and xylan hydrolysis, completely lacking in the EU children. In addition, we found significantly more short-chain fatty acids ($P < 0.001$) in BF than in EU children. Also, *Enterobacteriaceae* (*Shigella* and *Escherichia)* were significantly underrepresented in BF than in EU children ($P < 0.05$). We hypothesize that gut microbiota coevolved with the polysaccharide-rich diet of BF individuals, allowing them to maximize energy intake from fibers while also protecting them from inflammations and noninfectious colonic diseases. This study investigates and compares human intestinal microbiota from children characterized by a modern western diet and a rural diet, indicating the importance of preserving this treasure of microbial diversity from ancient rural communities worldwide.


PNAS 2010;107: 14691

# Immuno-microbiota cross and talk: The new paradigm of metabolic diseases

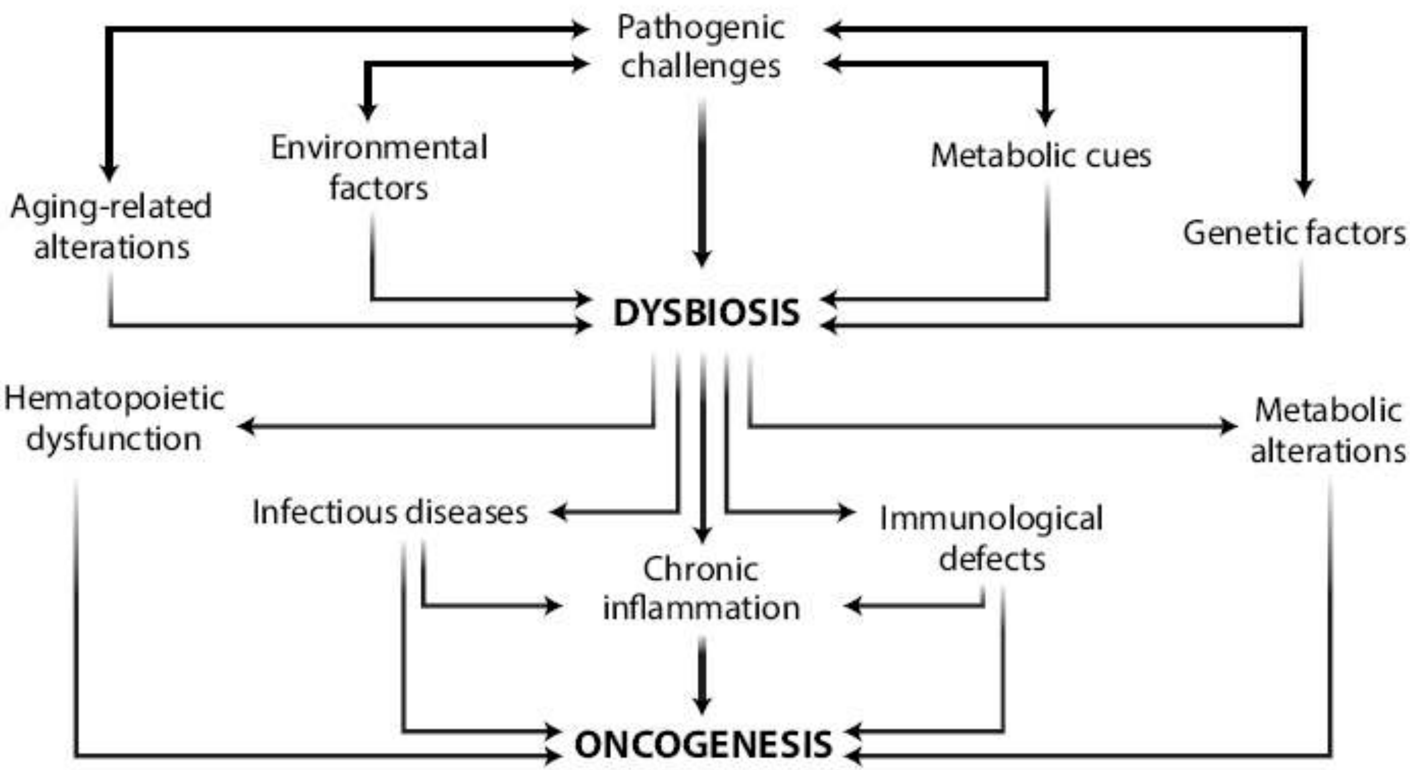
Rémy Burcelin[a,b,*], Lucile Garidou[a,b], Céline Pomié[a,b]




Sem Immunol 2012;24: 67

# Cancer and the gut microbiota: An unexpected link

Laurence Zitvogel,[1,2*†] Lorenzo Galluzzi,[1,3,4,5*] Sophie Viaud,[1,2]
Marie Vétizou,[1,2] Romain Daillère,[1,2] Miriam Merad,[6] Guido Kroemer[3]



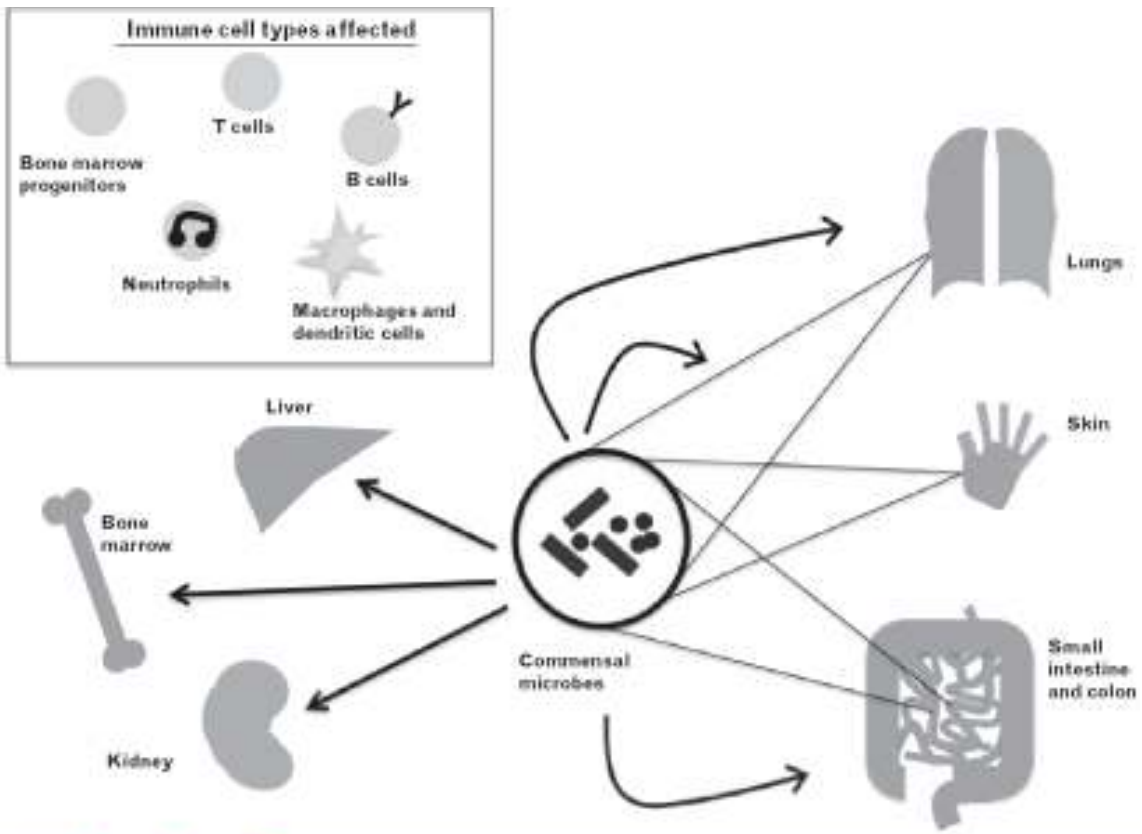

Sci Trans Med 2015;7: 271ps1

# The influence of the microbiota on the immune response to transplantation

Caroline Bartman[a,b], Anita S. Chong[c], and Maria-Luisa Alegre[d]

**Summary**

Commensal microbes may alter immune responses to organ transplantation, but direct experiments are only beginning in the field to identify species and immune pathways responsible for these putative effects.

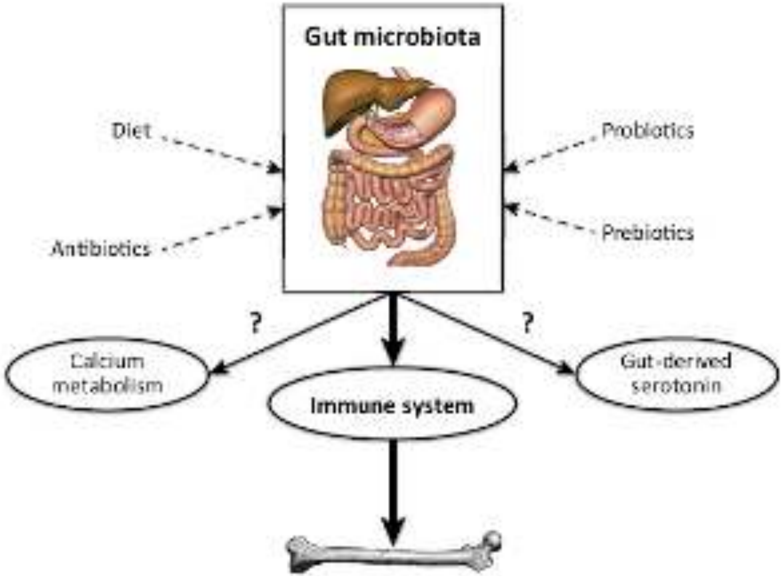



Curr Opinion Organ Transplant 2015;20:1

# Effects of the gut microbiota on bone mass

Claes Ohlsson and Klara Sjögren

The gut microbiota (GM), the commensal bacteria living in our intestine, performs numerous useful functions, including modulating host metabolism and immune status. Recent studies demonstrate that the GM is also a regulator of bone mass and it is proposed that the effect of the GM on bone mass is mediated via effects on the immune system, which in turn regulates osteoclastogenesis. Under normal conditions, the skeleton is constantly remodeled by bone-forming osteoblasts (OBs) and bone-resorbing osteoclasts (OCLs), and imbalances in this process may lead to osteoporosis. Here we review current knowledge on the possible role for the GM in the regulation of bone metabolism and propose that the GM might be a novel therapeutic target for osteoporosis and fracture prevention.

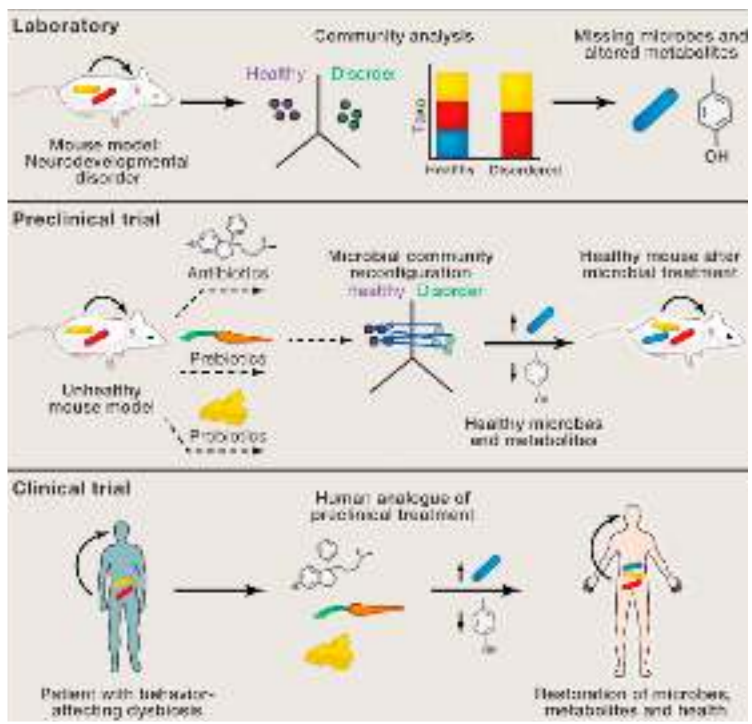



Trends Endocrin Metabolism 2014;

# Toward Effective Probiotics for Autism and Other Neurodevelopmental Disorders

Jack A. Gilbert,[1,2] Rosa Krajmalnik-Brown,[3,4] Dorota L. Porazinska,[5] Sophie J. Weiss,[5] and Rob Knight[5]

Hsaio and colleagues link gut microbes to autism spectrum disorders (ASD) in a mouse model. They show that ASD symptoms are triggered by compositional and structural shifts of microbes and associated metabolites, but symptoms are relieved by a *Bacteroides fragilis* probiotic. Thus probiotics may provide therapeutic strategies for neurodevelopmental disorders.




Cell 2013;155: 1446

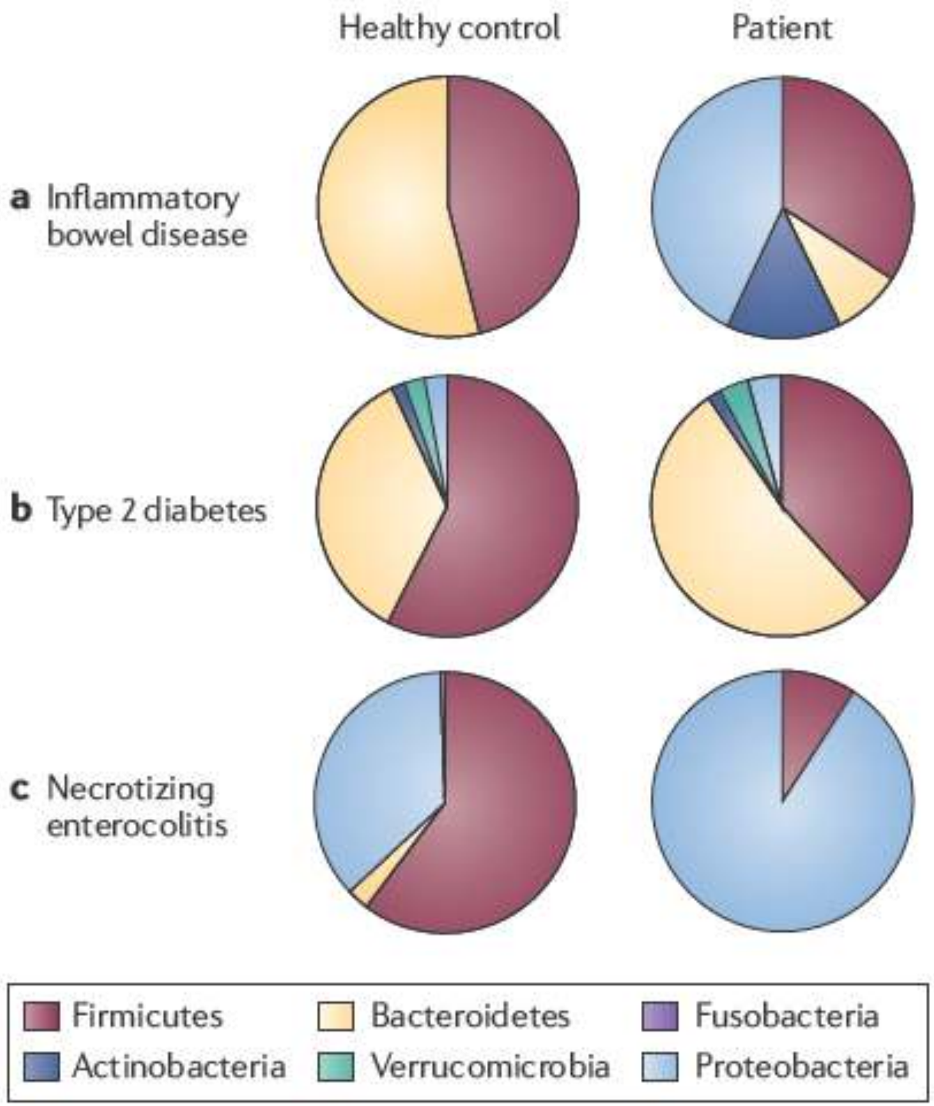
**The mosquito microbiota influences vector competence for human pathogens**

Nathan J Dennison, Natapong Jupatanakul and George Dimopoulos

The midgut of insect vectors of human disease contains not only pathogens harmful to human health, but also a diverse microbiota. This microbiota can influence insects' susceptibility to human pathogens, and the capacity to transmit them, through different mechanisms. Understanding the interaction between the vector, its microbiota and transmitted pathogens will provide novel opportunities to limit disease transmission.

Curr Opinion Insect Sci 2014;3: 6

# Hastalıklarla İlintili Bağırsakda Mikrobiyal Disbiozis



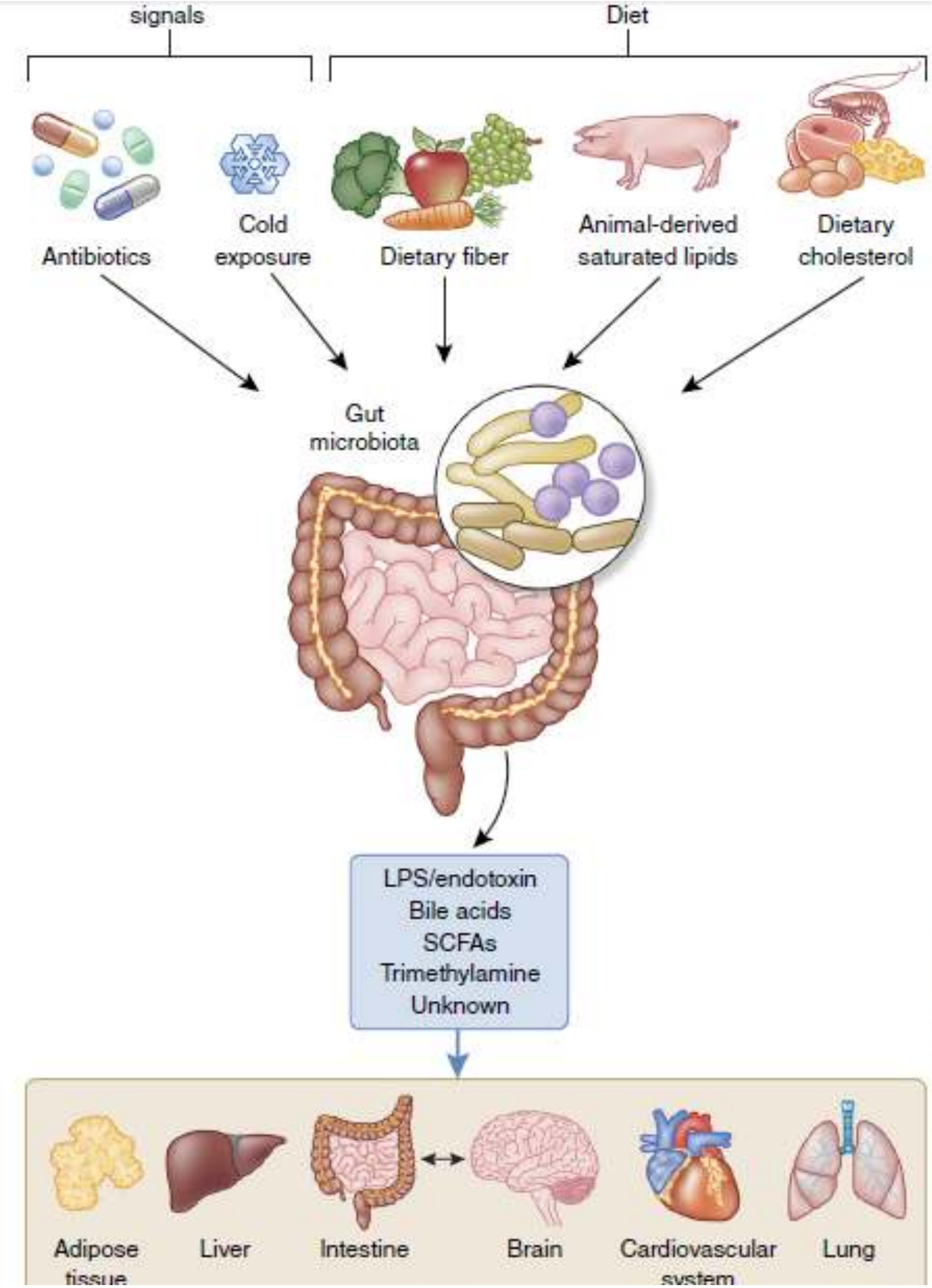

Nature Rev Microbiol 2011;9: 279

MİKROBİYOTA:

- Birçok organa müdahale eder

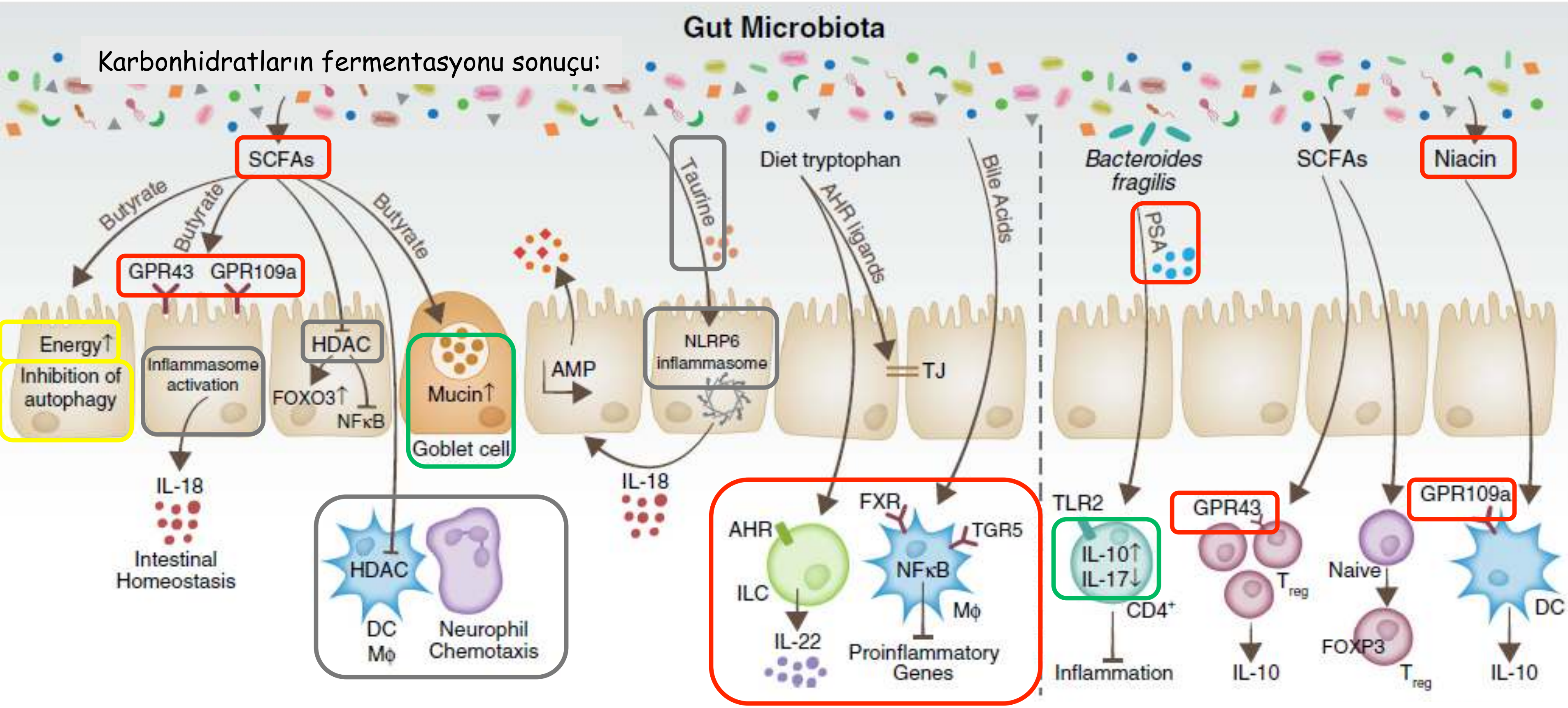
- Bu durum metabolitlerce oluşturulan sinyaller ile gerçekleşir

- Birçok hastalığın kökeninde mikrobiyota içeriğinin farklılaşması, mikrobiyal metabolitlerin değişime uğraması sonucu oluşacak yeni ve farklı sinyallerin etkisi var




Nature Med 2016;22: 1079

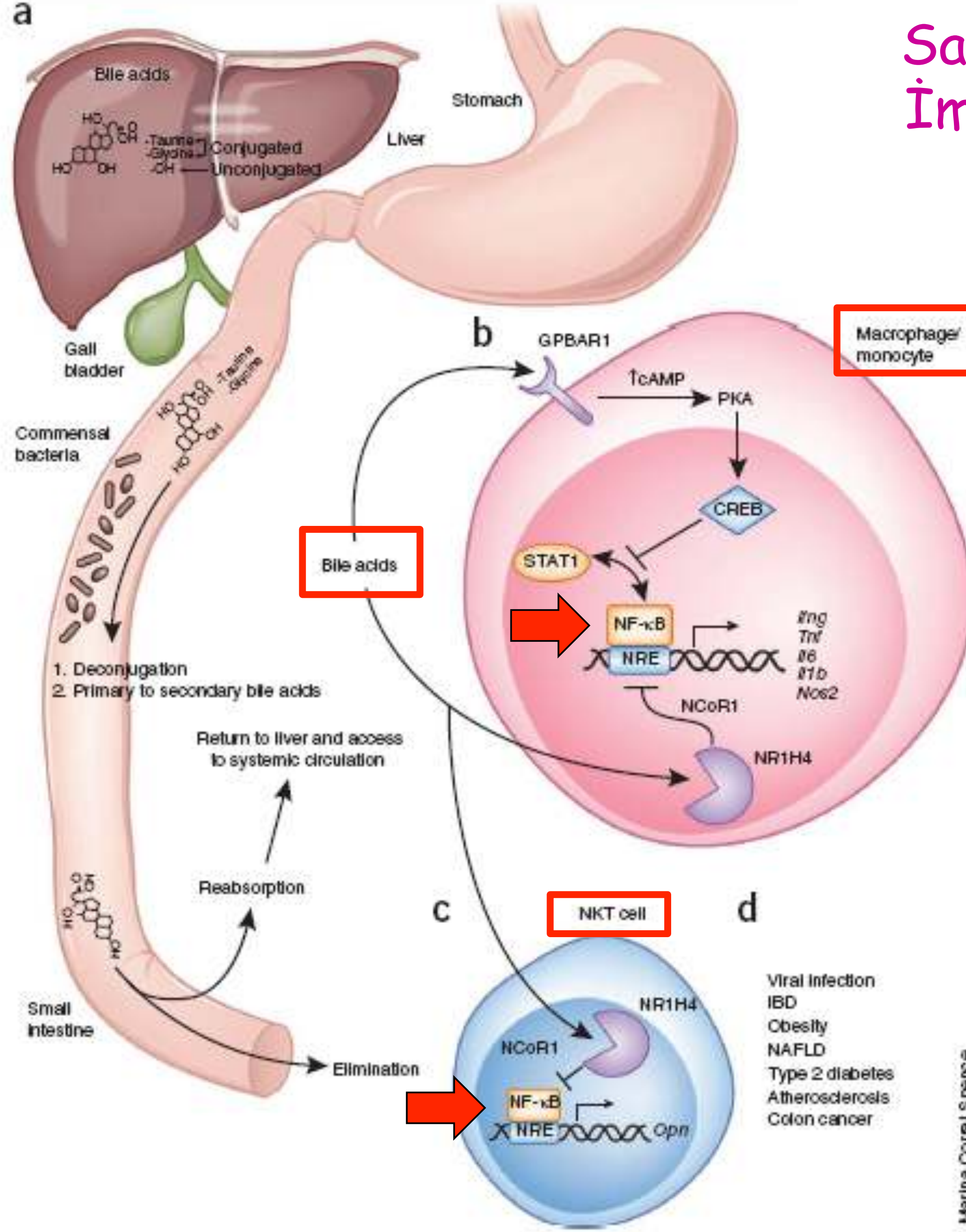
# Mikrobiyota Tarafından Üretilen veya Değişime Uğratılan Metabolitler ve Bunların İmmün Yanıt Üzerine Etkileri




HDAC: histon deasetilaz inhibitörü
AHR: Aril hidrokarbon inhibitörü
FXR: Farnesoid X reseptörü

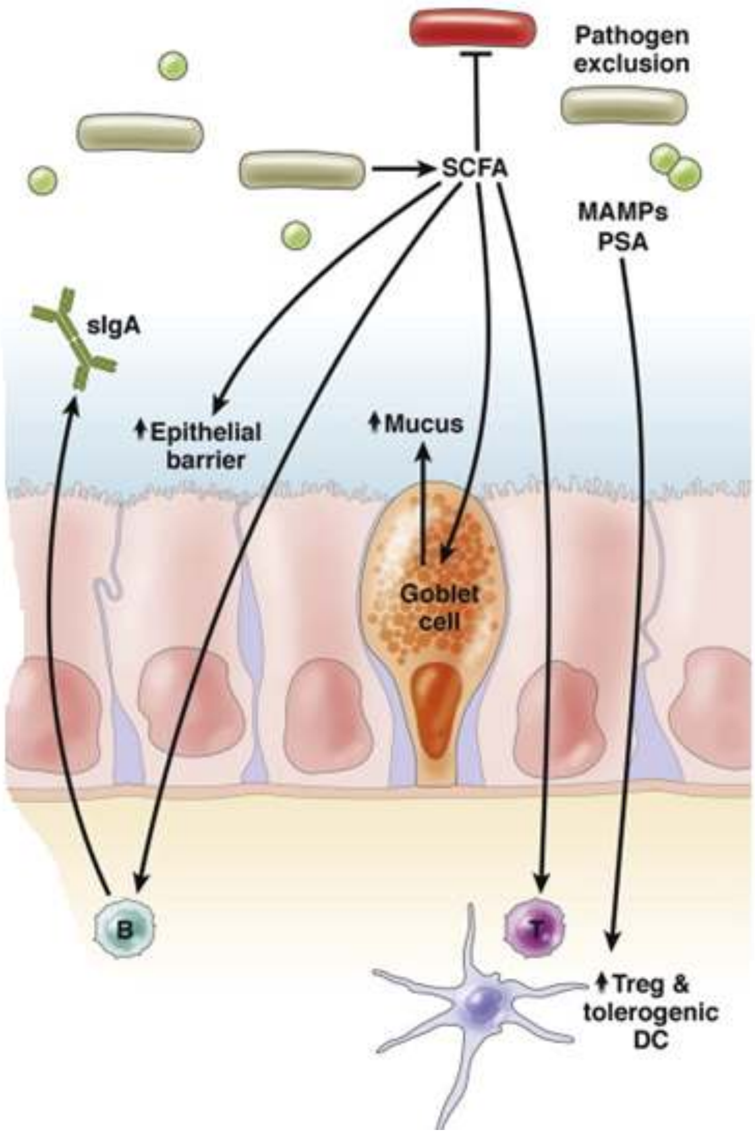
Curr Opinion Microbiol 2017;35: 8

# Safra Asitlerinin İmmünomodülatör Etkileri




Nat Immunol 2013;14: 676

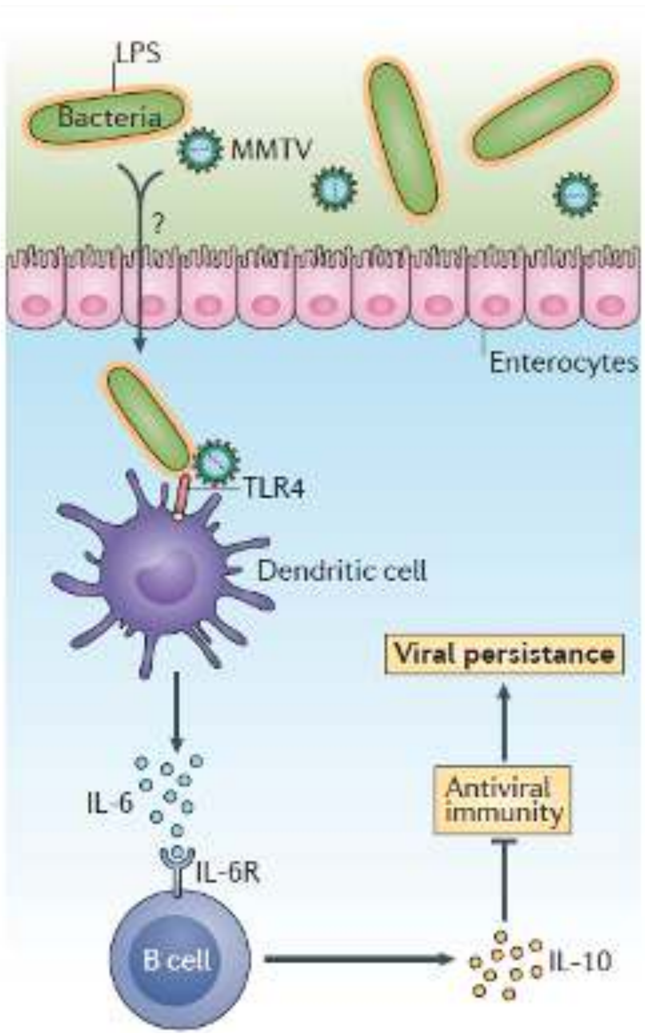
# Kısa Zincirli yağ asitlerinin (SCFA' ler) İmmünomodülatör Etkileri

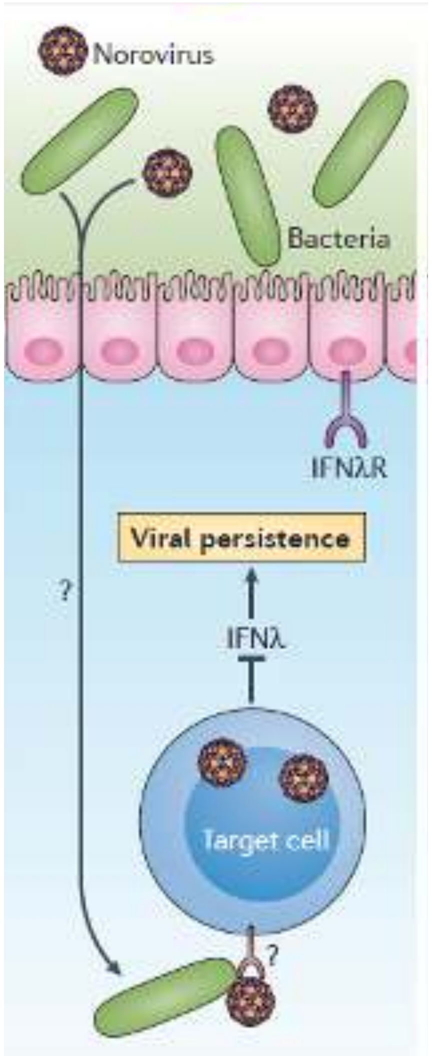



- Mukus salınımını tetikler.
- Epitel bütünlüğüne katkıda bulunur.
- sIgA yapımını uyarır: (immun homeostaz)
- Nötrofil kemotaksisini arttırır
- Treg aktivasyonu

Cell Mol Gastroenterol Hepatol 2015;1:28–40

# 1. Örnek: Kommensal bakterilerin, enterik viral enfeksiyonlara etkisi




MMTV: mouse mammary tumour virus

Nature Rev Microbiol 2016;14. 197

# 2. Örnek: Mikrobiyota- Solunum Yolları Enfeksiyonları İlişkisi

- Nazofarengeal mikrobiyota hastalığın seyrini etkiliyor: ağır grip olgularında mikrobiyota çeşitliliği yüksek
- Mikrobiyota içeriği akut solunum yolları enfeksiyonlarının seyrini/ağırlığını değiştiriyor

**Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection**

Takeshi Ichinohe[a,b,1], Iris K. Pang[a,1], Yosuke Kumamoto[a], David R. Peaper[c], John H. Ho[a], Thomas S. Murray[c,d], and Akiko Iwasaki[a,2]

PNAS 2011;108: 5354

# İMMÜN SİSTEM-MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ

- Karşılıklı etkileşim:
  - **İMMÜN SİSTEM** ➡ Mikrobiyotayı
  - **MİKROBİYOTA** ➡ İmmün Sistemi

- Mikrobiyota-Aşıya Yanıt ilişkisi

# Sindirim sisteminde İmmün Yanıt Oluşumunda ve İşleyişinde Mikrobiyotanın Önemi

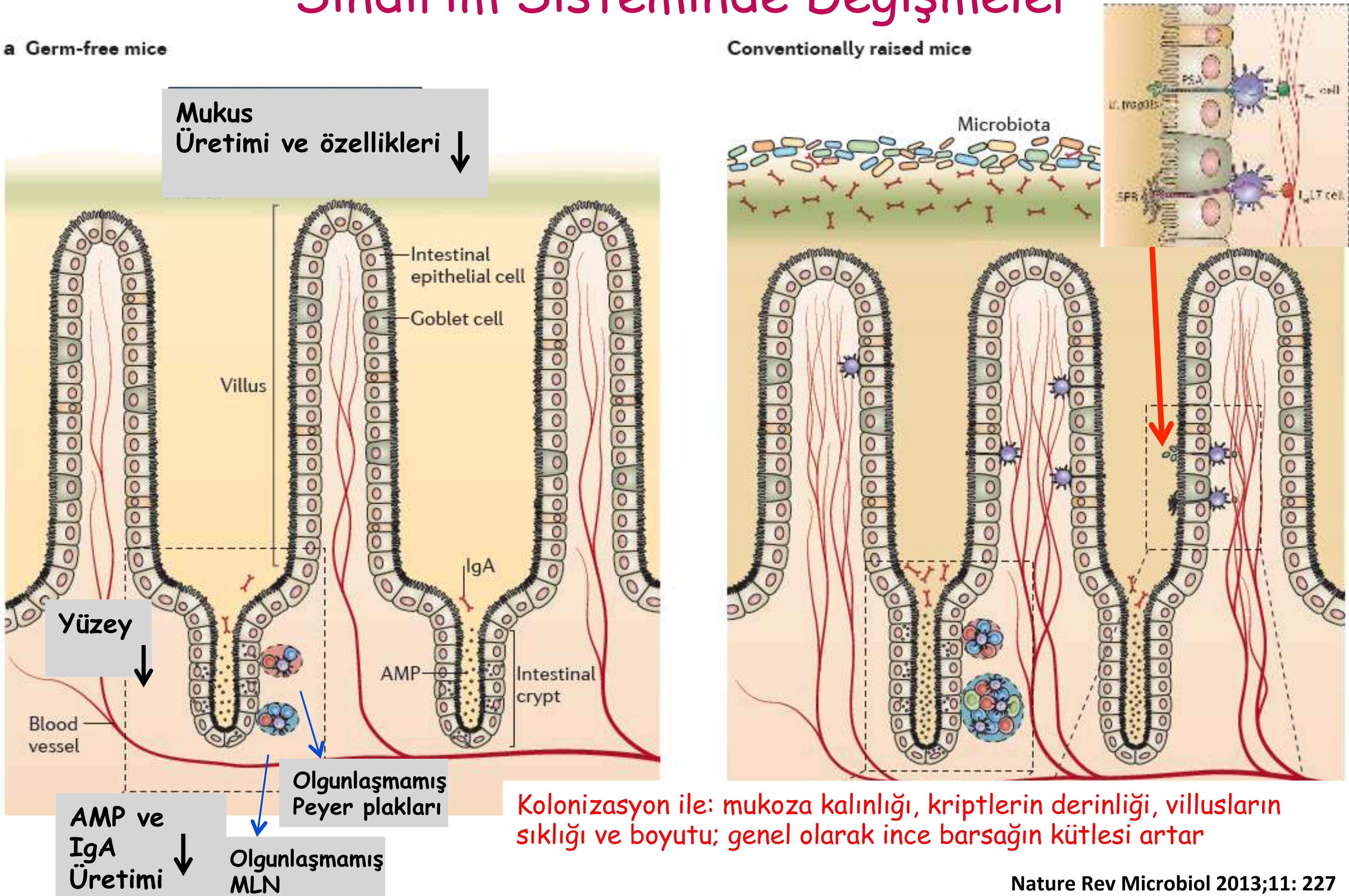
1- Düzenleyici Özellikleri

*Germ-free* Modeller

2- Doğal Bağışıklığa etkisi

3- Edinsel Bağışıklığa etkisi

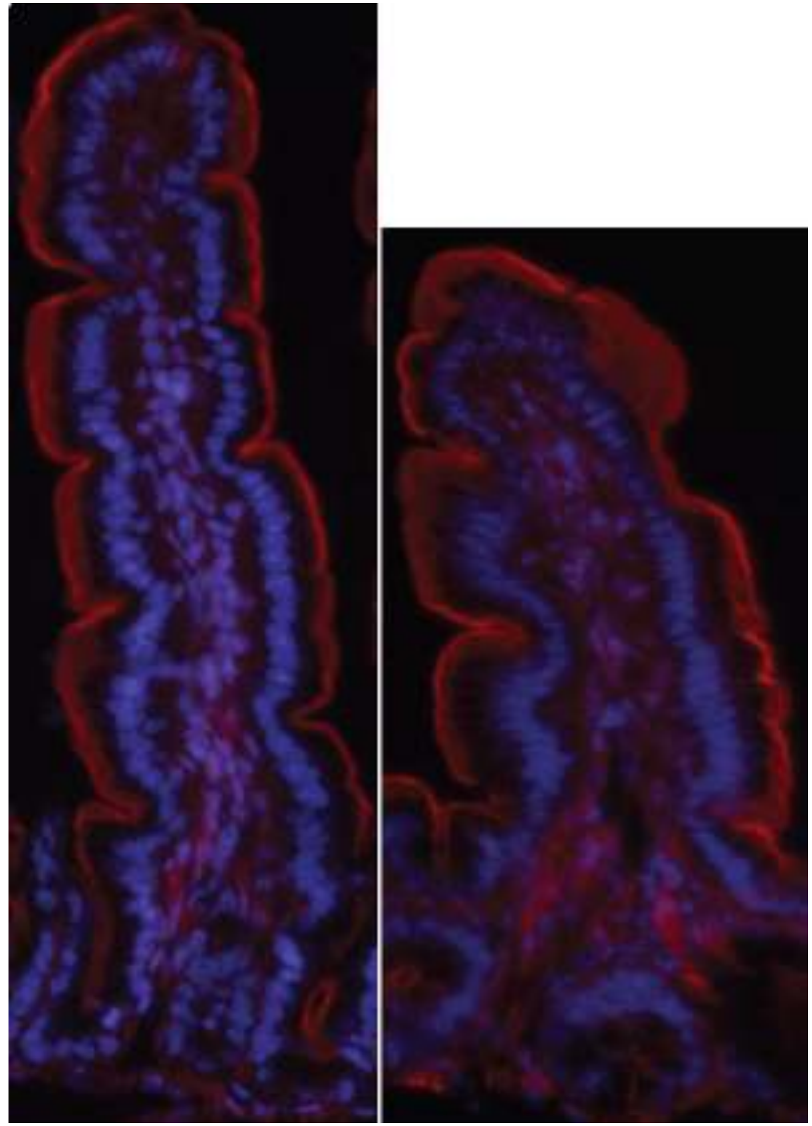
# Mikrobiyota Etkisi ile
# Sindirim Sisteminde Değişmeler




Kolonizasyon ile: mukoza kalınlığı, kriptlerin derinliği, villusların sıklığı ve boyutu; genel olarak ince barsağın kütlesi artar

Nature Rev Microbiol 2013;11: 227

Mikropsuz ortamda yetiştirilmiş fare



Klasik koşullarda yetiştirilmiş kolonize fare

İnce bağırsak villus morfolojisi

***(Bäckhed F: 2012)***

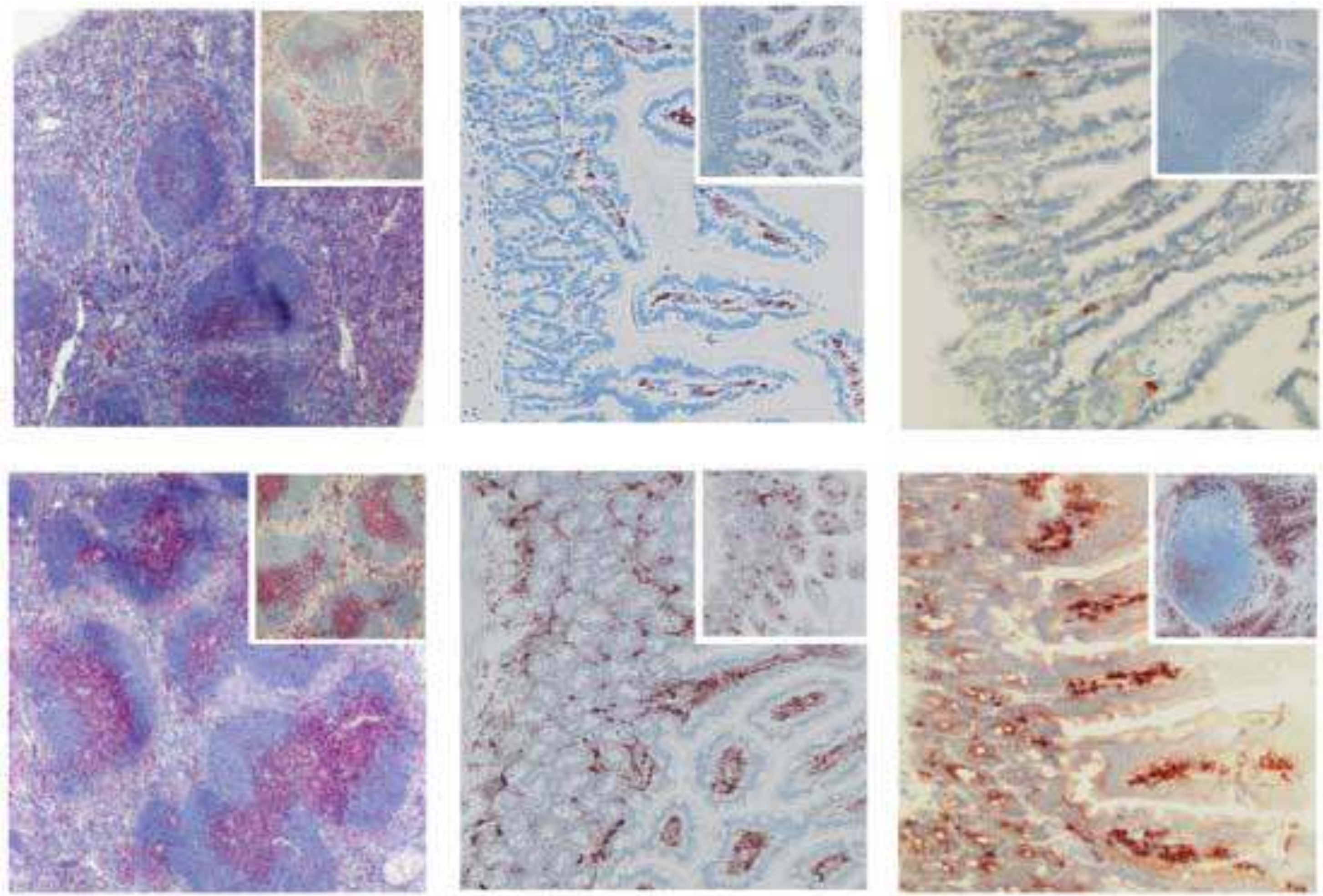
Dalakta CD4
İç resim: Dalakta CD8

Bağırsakta CD4
İç resim: CD8

Bağırsakta IgA
İç resim: Peyer plağında IgA

Mikropsuz fare

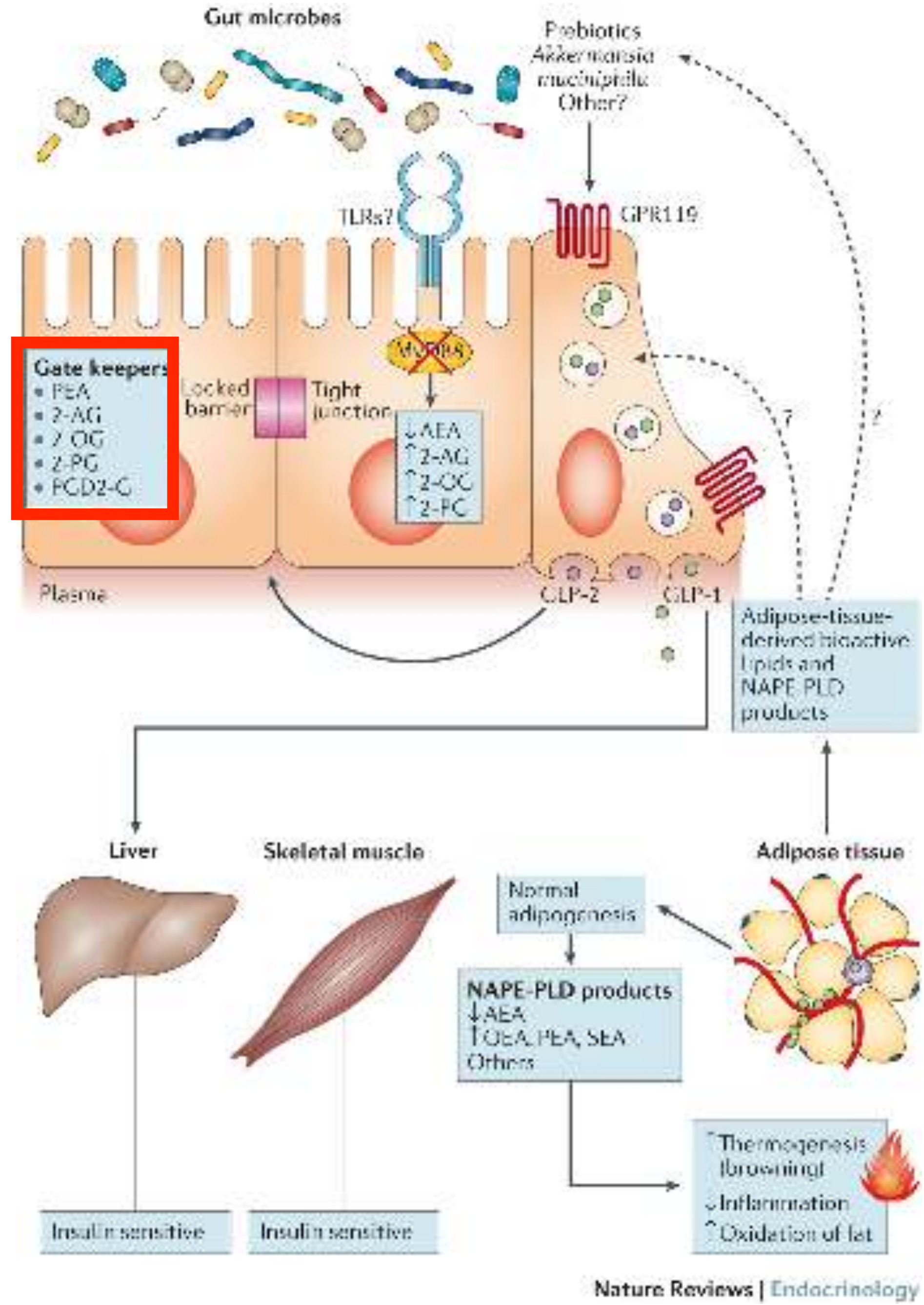
Bağırsak bakterileriyle kolonize fare



**Bağırsak bakterilerinin varlığı lenfoid yapılar üzerinde önemli etkiye sahiptir**

Macpherson AJ, Harris NL: 2004

- Mikrobiyotanın “***tight junction***” proteinleri üzerine etkisi.




*Nat. Rev. Endocrinol.* doi:10.1038/nrendo.2015.211

# Sindirim sisteminde İmmün Yanıt Oluşumunda ve İşleyişinde Mikrobiyotanın Önemi

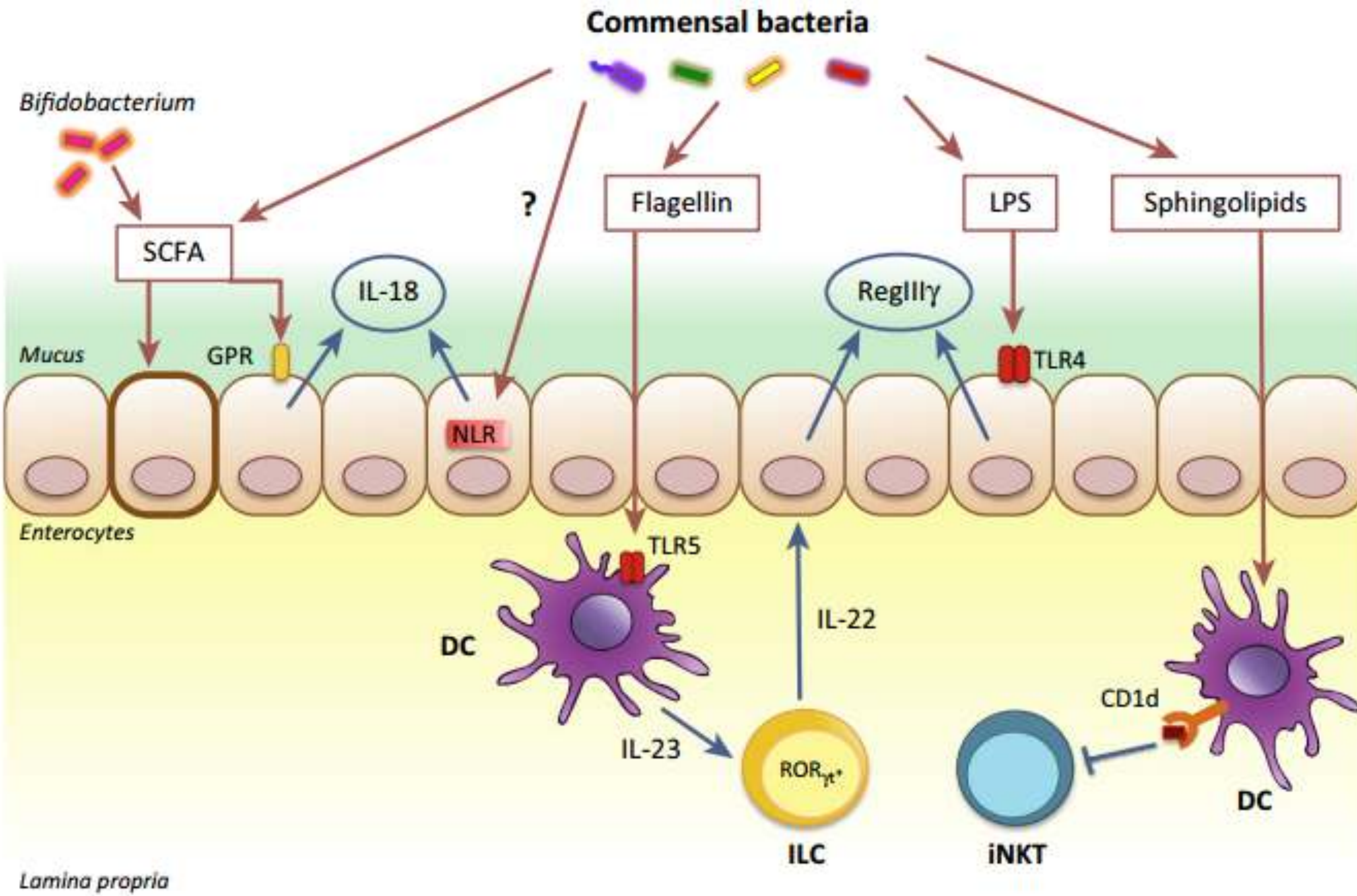
1- Düzenleyici Özellikleri

2- Doğal Bağışıklığa etkisi

NKT, DH, ILC, nötrofil

3- Edinsel bağışıklığa etkisi

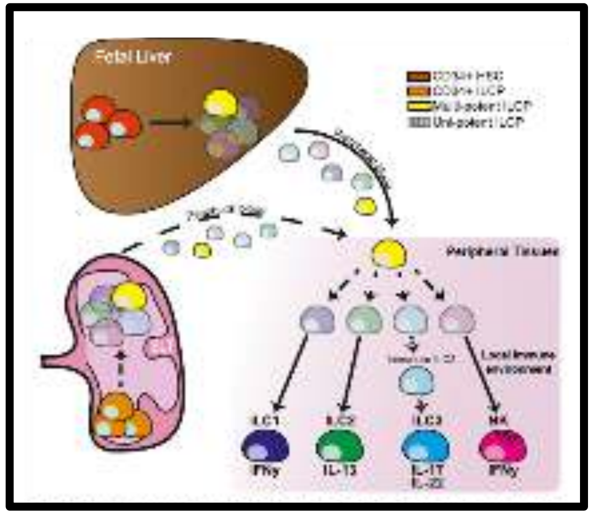
# Mikrobiyota Doğal Bağışık Yanıtı uyarır...




Trends in Immunology, 2014, 35: 507-517

# Doğal Lenfoid Hücreler (ILC )

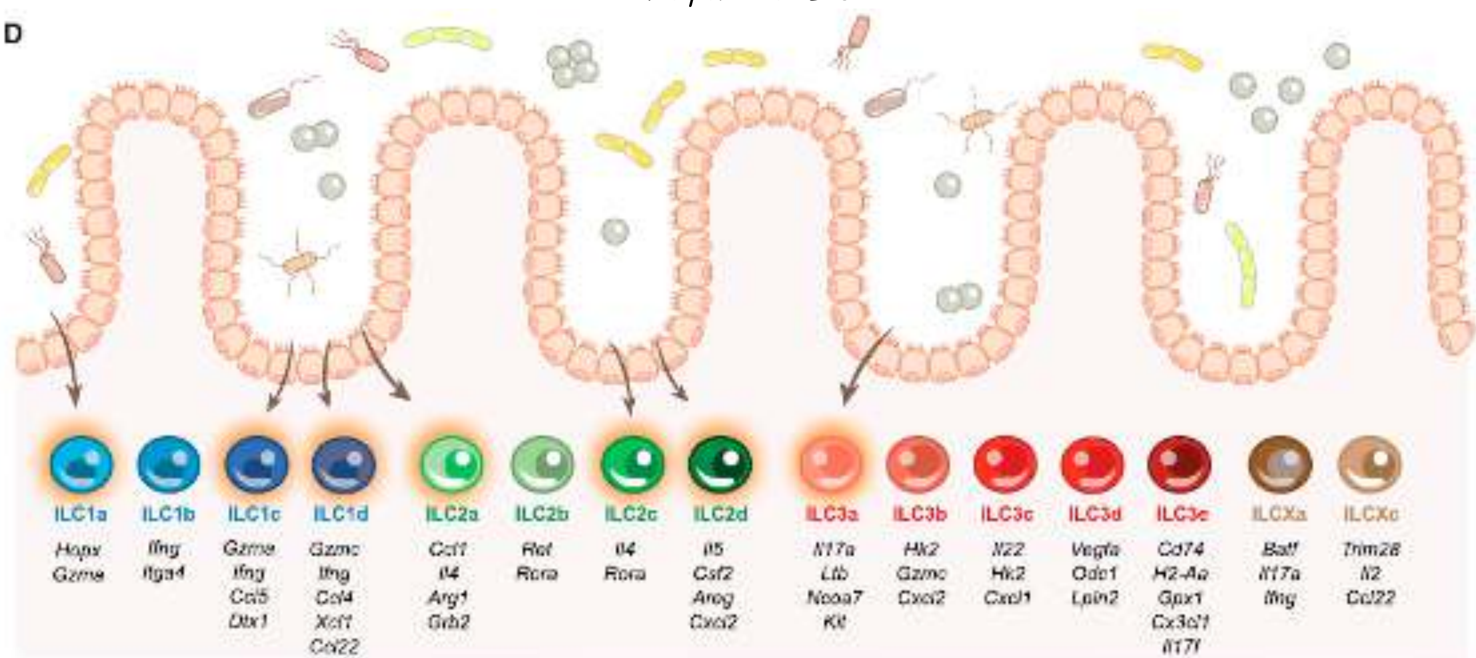
Common lymphoid progenitor (CLP),




Cell 2016;166: 1231

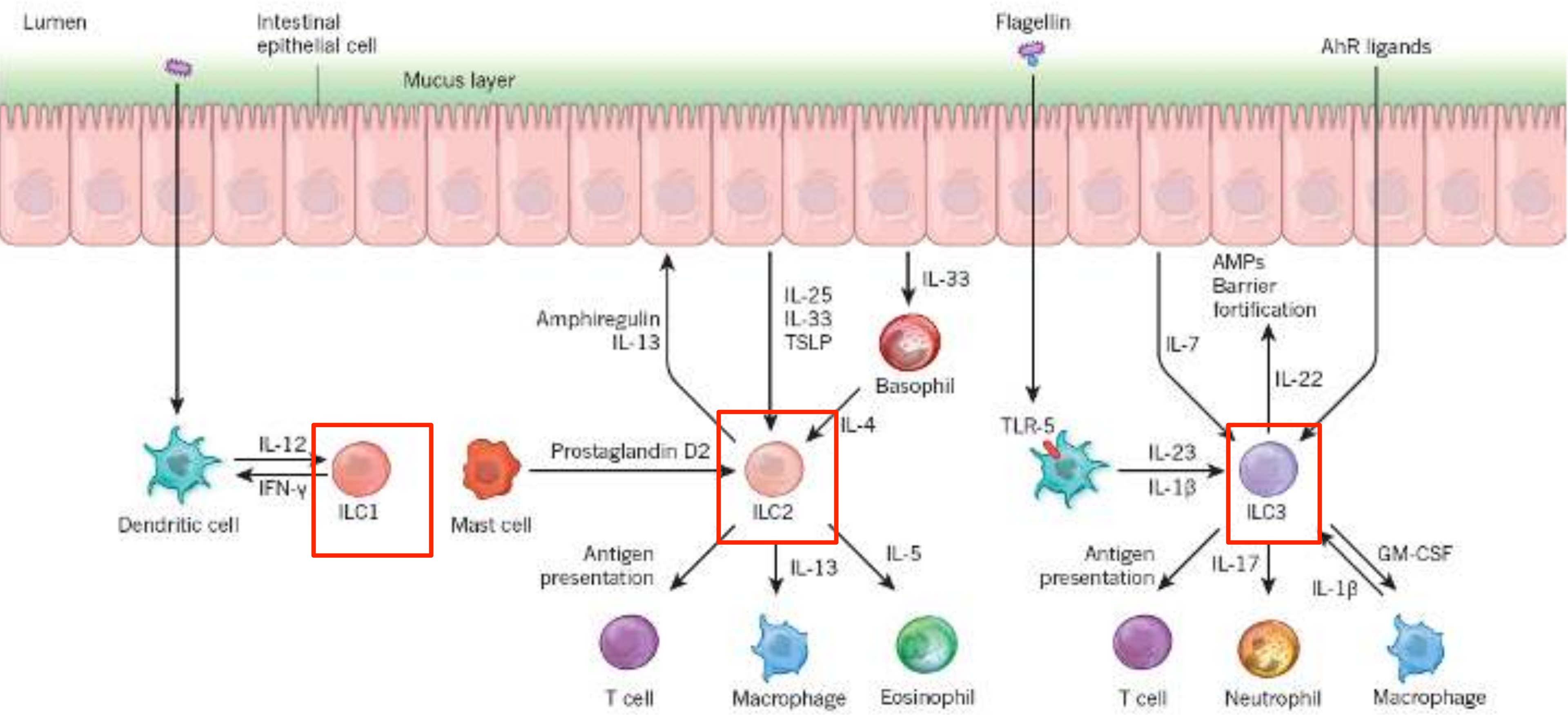
*Helper-like* ILCs

D




Immunity 2017;46: 344

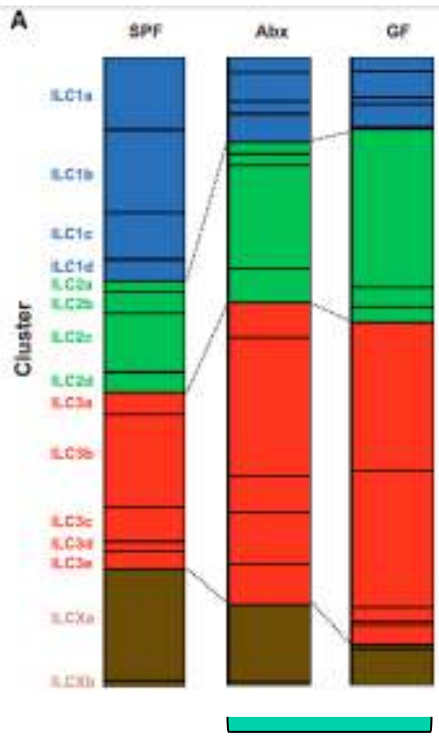
# Mikrobiyotanın ILC'ler Üzerine Etkisi




Nature 2016;535: 65

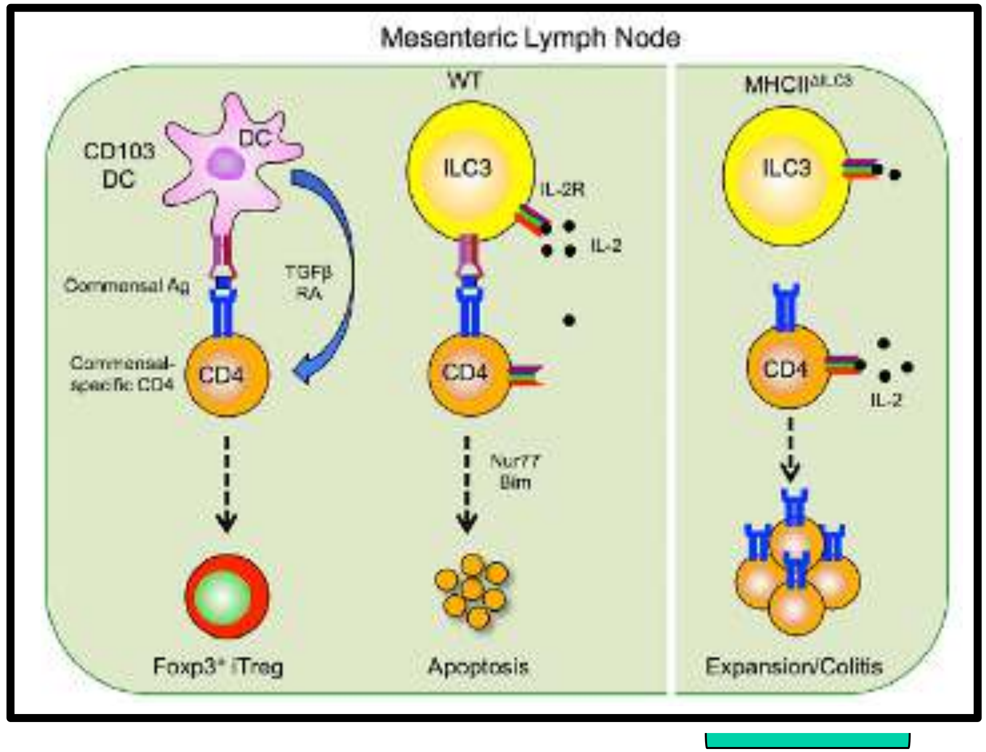
# ILC -Mikrobiyata Arasındaki Karşılıklı Etkileşim

Mikrobiyotanın ILC'lere etkisi




Mikrobiyotası "bozulmuş" farelerde ILC alt-grupları oranları değişiyor

ILC'lerin Mikrobiyotaya etkisi

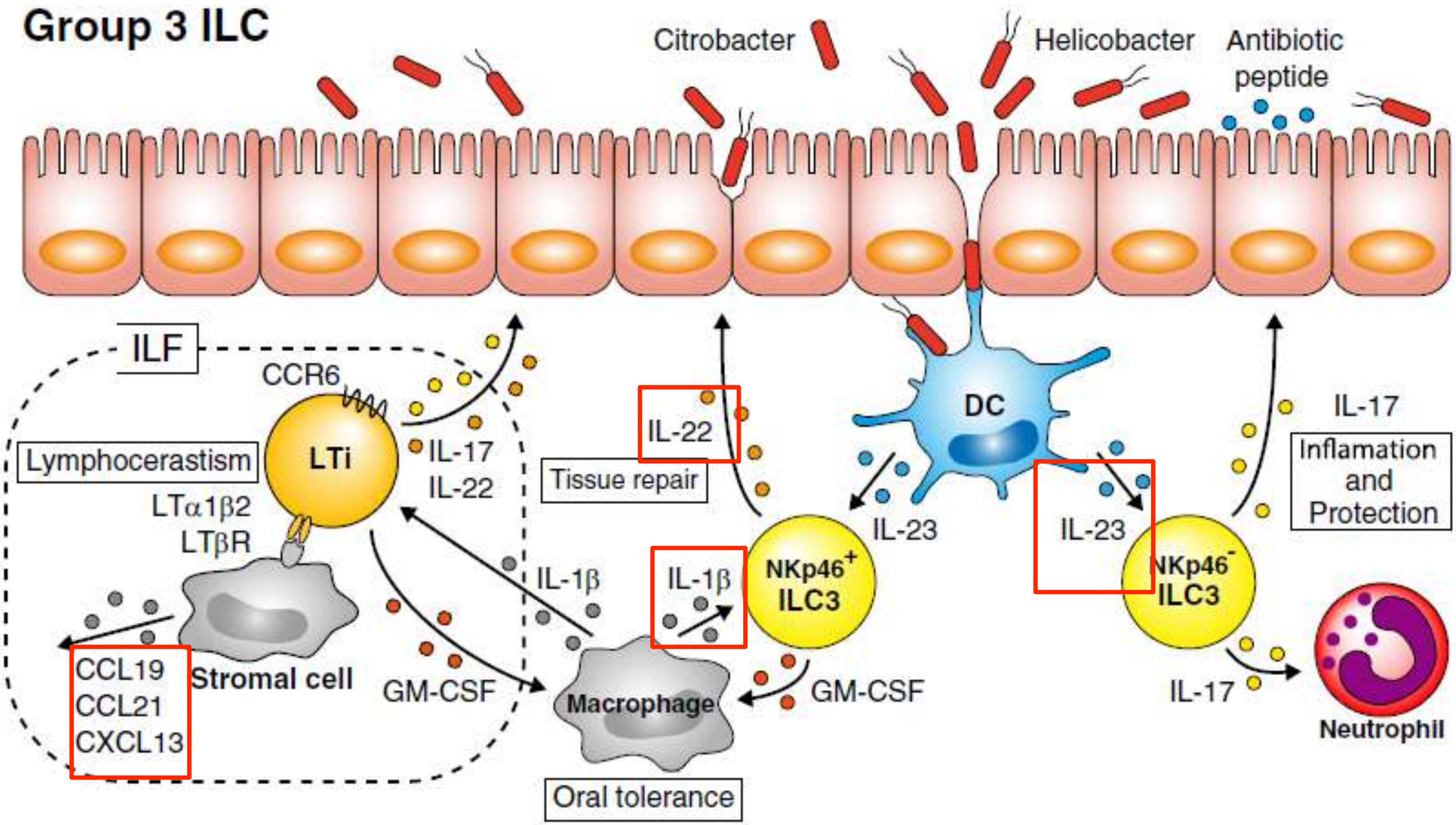



ILC3'ler üzerindeki MHC-II molekülünün delesyonu, kommensal bakterilere spesifik CD4 T hücrelerinin çoğalmasına yol açar

Cell 2016;166: 1231

Immunity 2015;43: 12

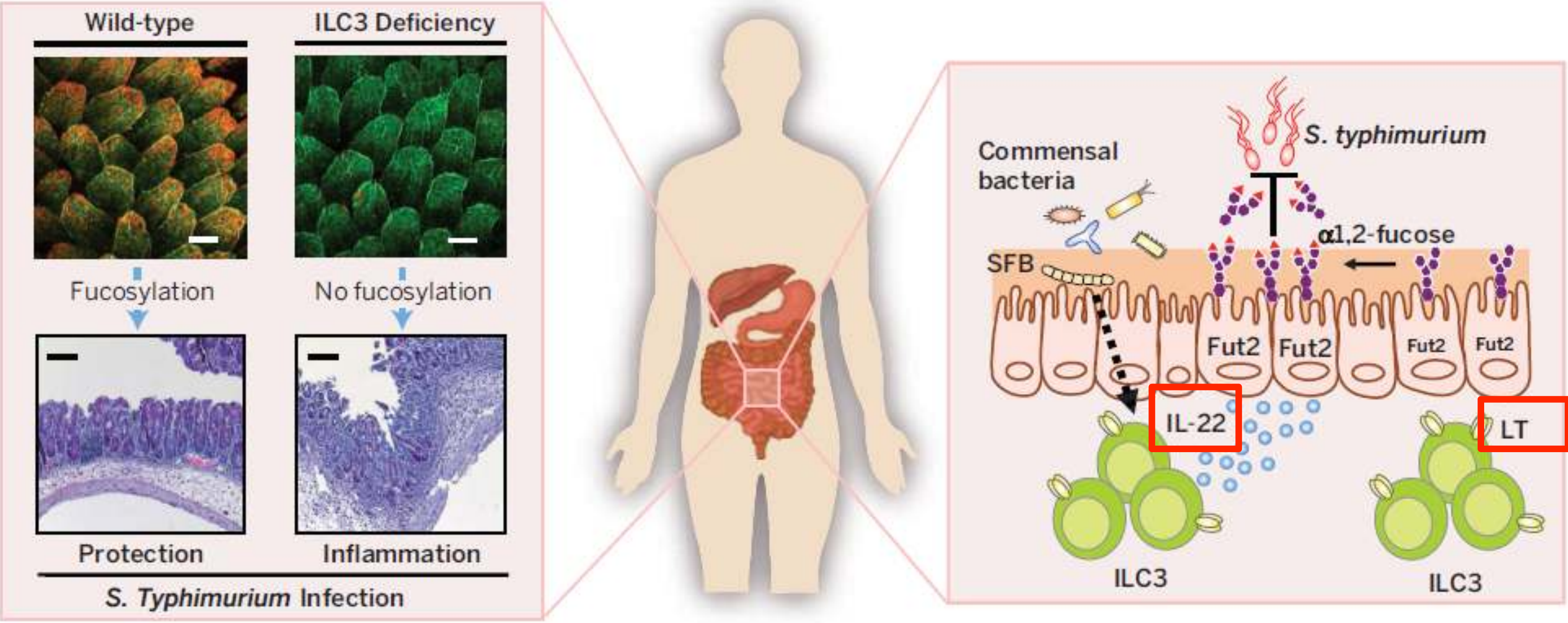
# Grup 3-ILC' lerin İşlevi




Semin Immunopathol 2015;37: 27

# Mikrobiyotanın Salmonella Enf. Etkisi


***Segmented filamentous bacteria***




(Fut2: fükoziltransferaz 2)

Science 2014;345: 1310

# Nötrofillerin “yaşlanması” mikrobiyota Tarafından Düzenlenir

- Nötrofil yaşlanması TLR ve MyD-88 üzerinden mikrobiyota tarafından gerçekleştiriliyor.
- Mikrobiyotanın ortadan kaldırılması
  - Endotoksine bağlı septik şok riskini,
  - Orak hücre hastalığı modellerinde patogenez ve organ hasarını önemli oranda azaltıyor.

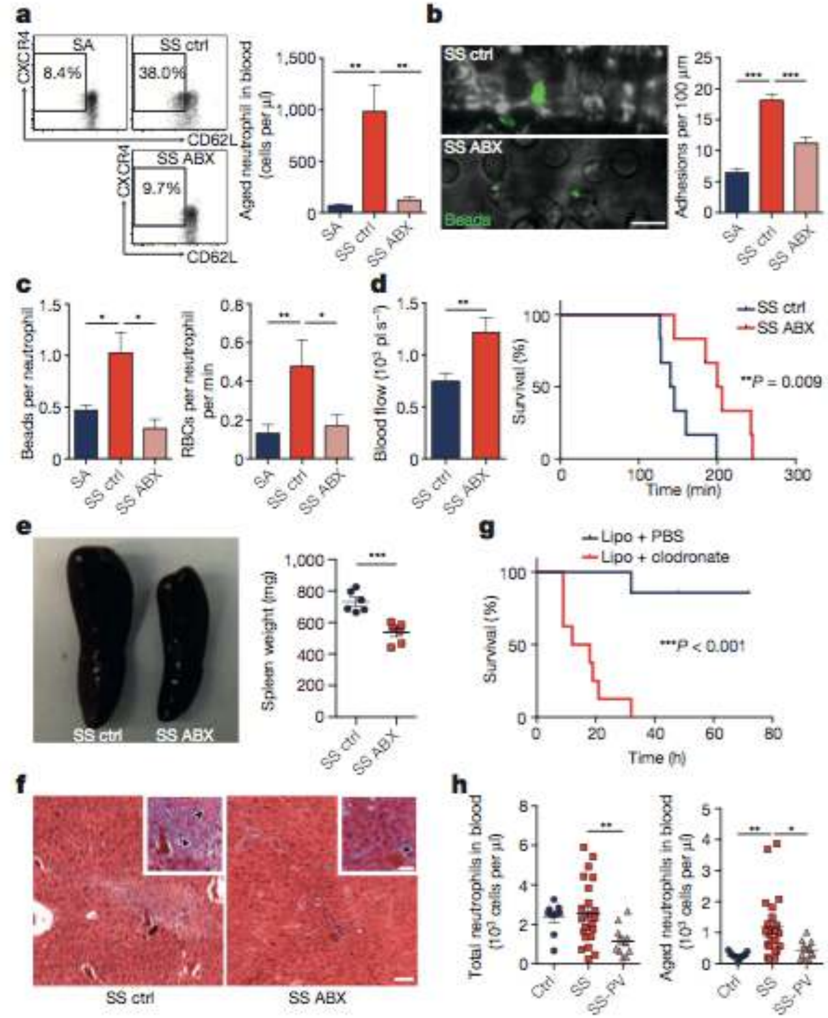


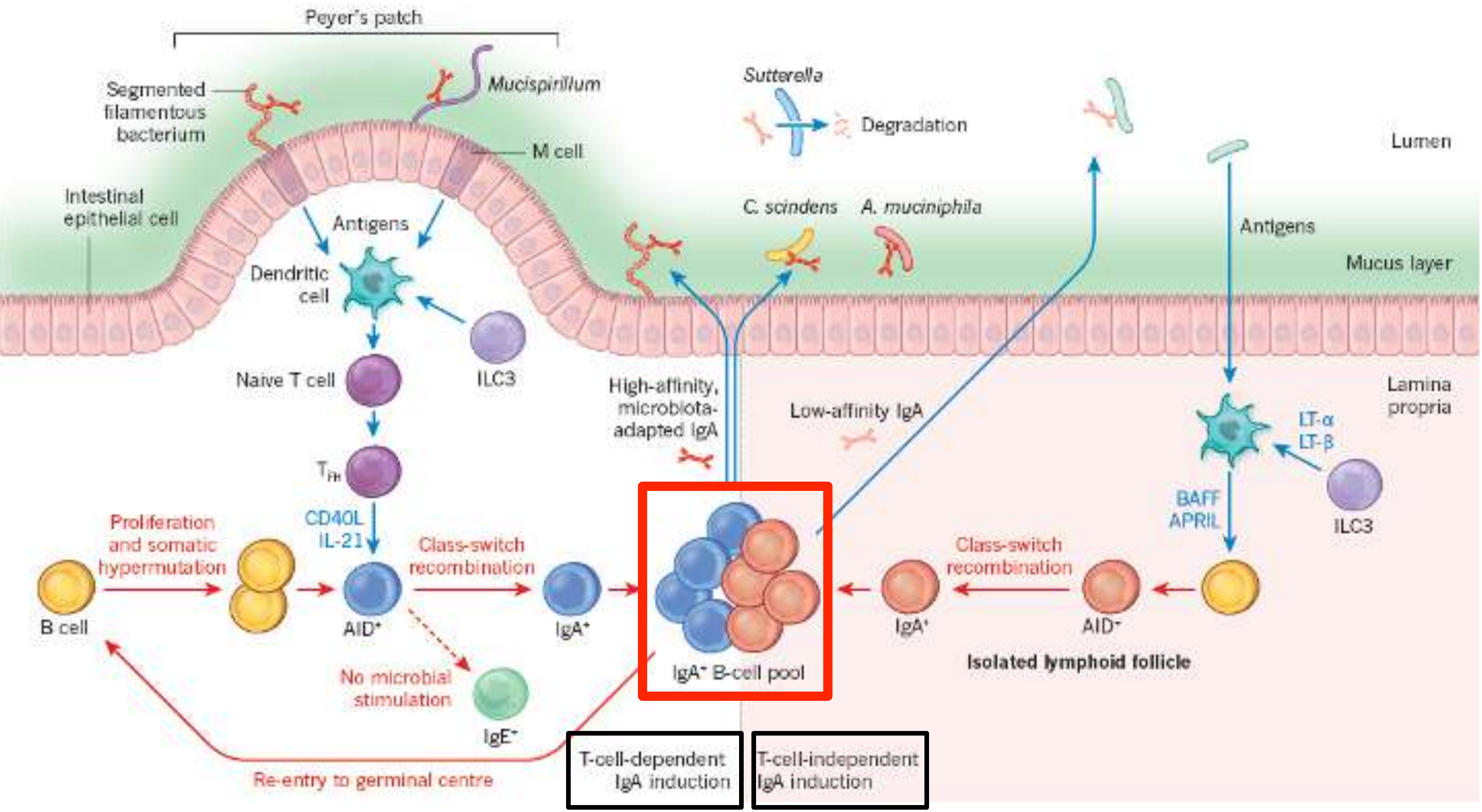

**Figure 4 | Microbiota depletion reduces vaso-occlusive events in sickle-cell disease.** **a,** Flow cytometry analysis of aged neutrophils in hemizygous control

# Sindirim sisteminde İmmün Yanıt Oluşumunda ve İşleyişinde Mikrobiyotanın Önemi

1- Düzenleyici Özellikleri
2- Doğal Bağışıklığa etkisi
3- Edinsel bağışıklığa etkisi

IgA, $Th_{17}$, $T_{reg}$

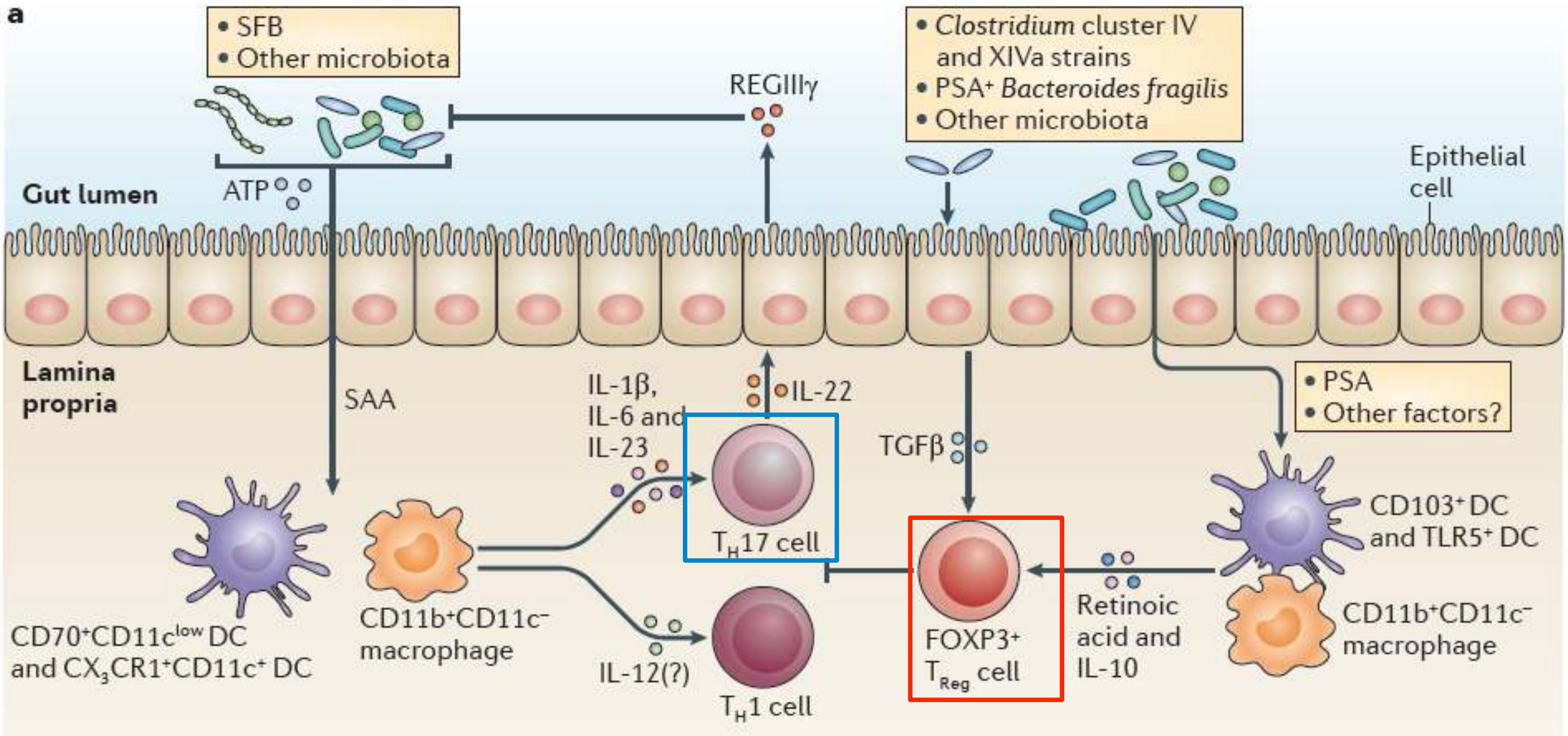
# Mikrobiyotanın IgA Sentezindeki Rolü




AID: *Activation-induced cytidine deaminase*
BAFF: *B-cell activating factor*

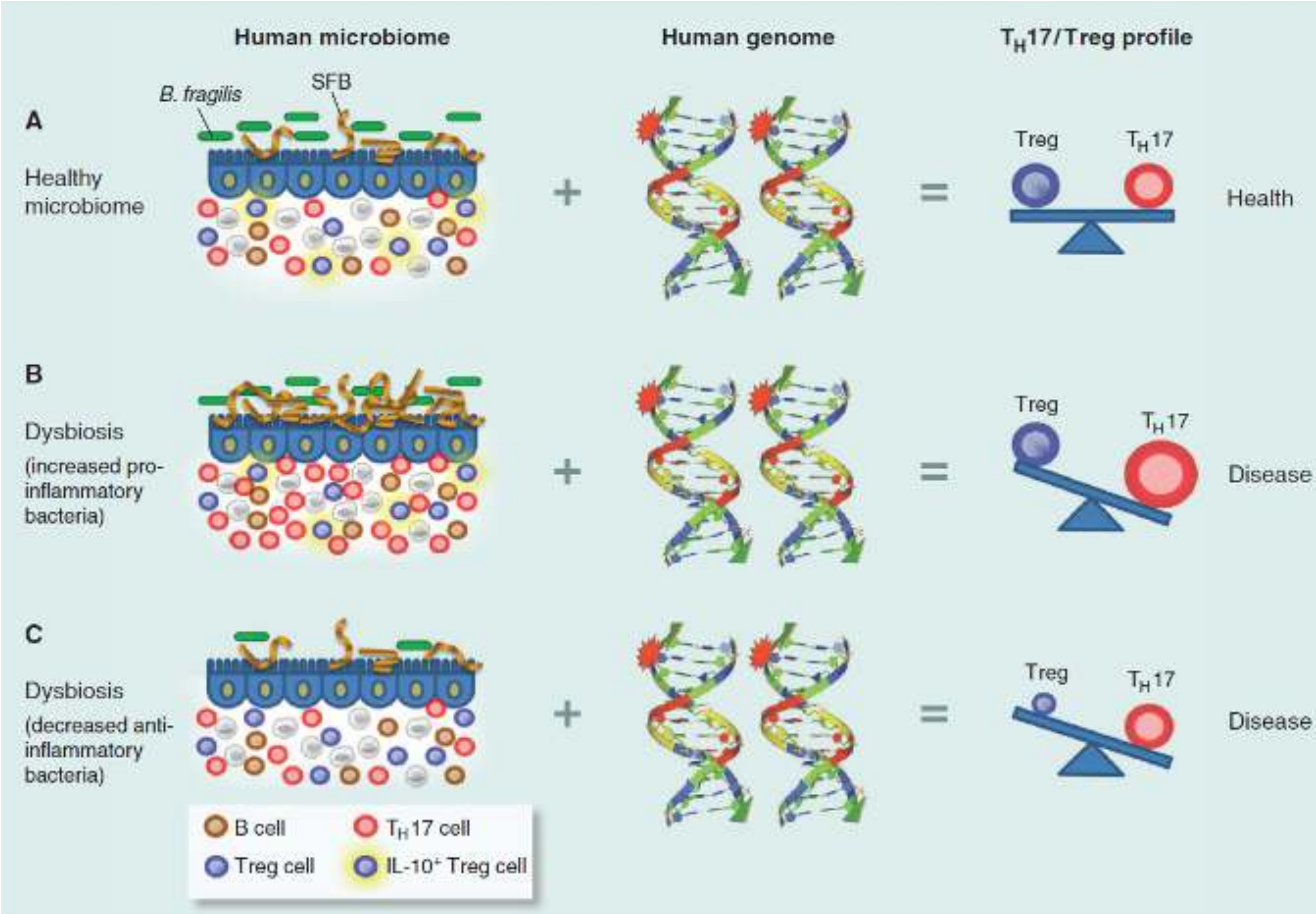
Nature 2016;535: 75

# Mikrobiyotanın Th17/Treg Oluşumundaki Rolü



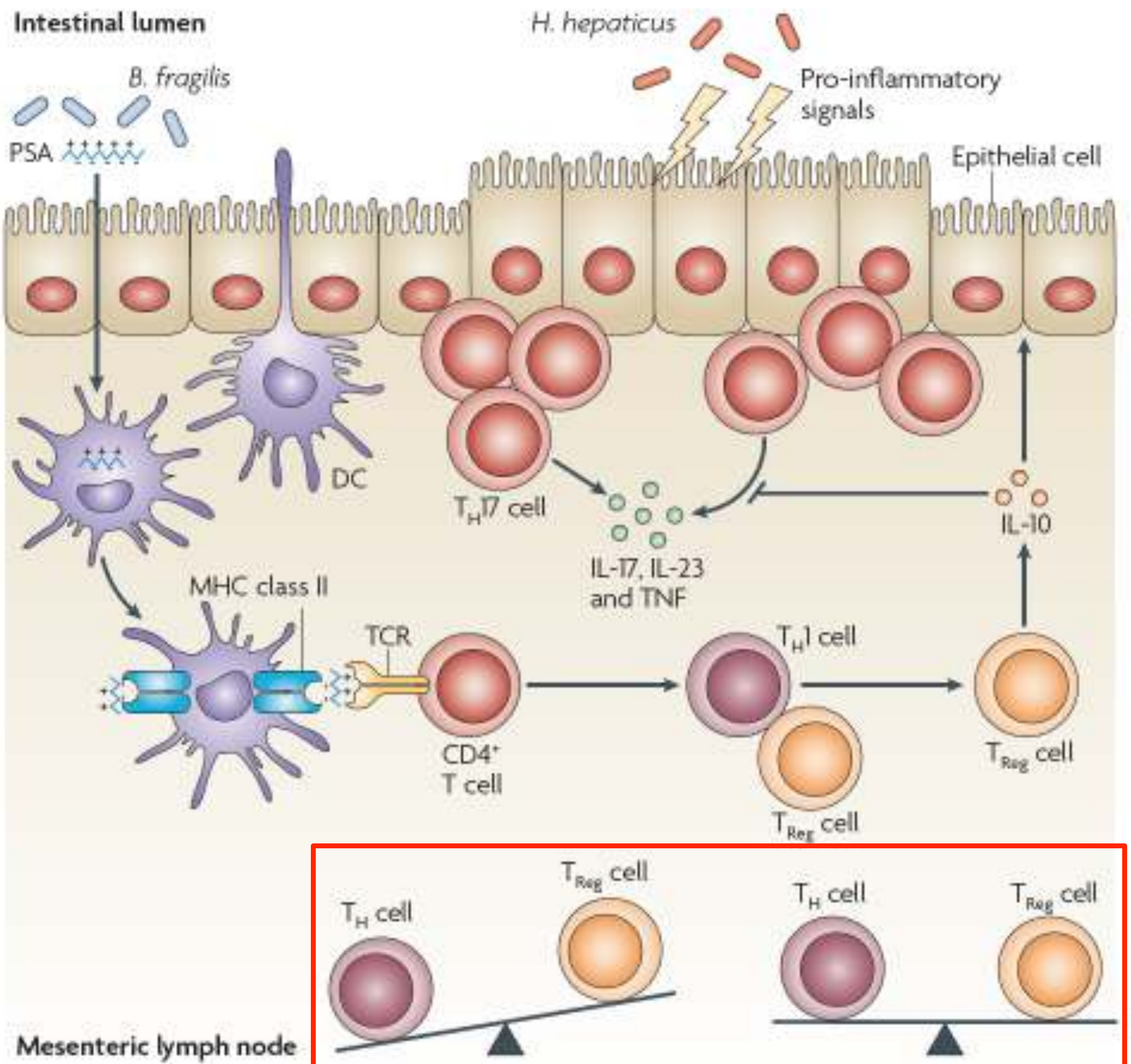

Nature Rev Immunol 2013;13. 321

# Th17/Treg Oranı Önemli....



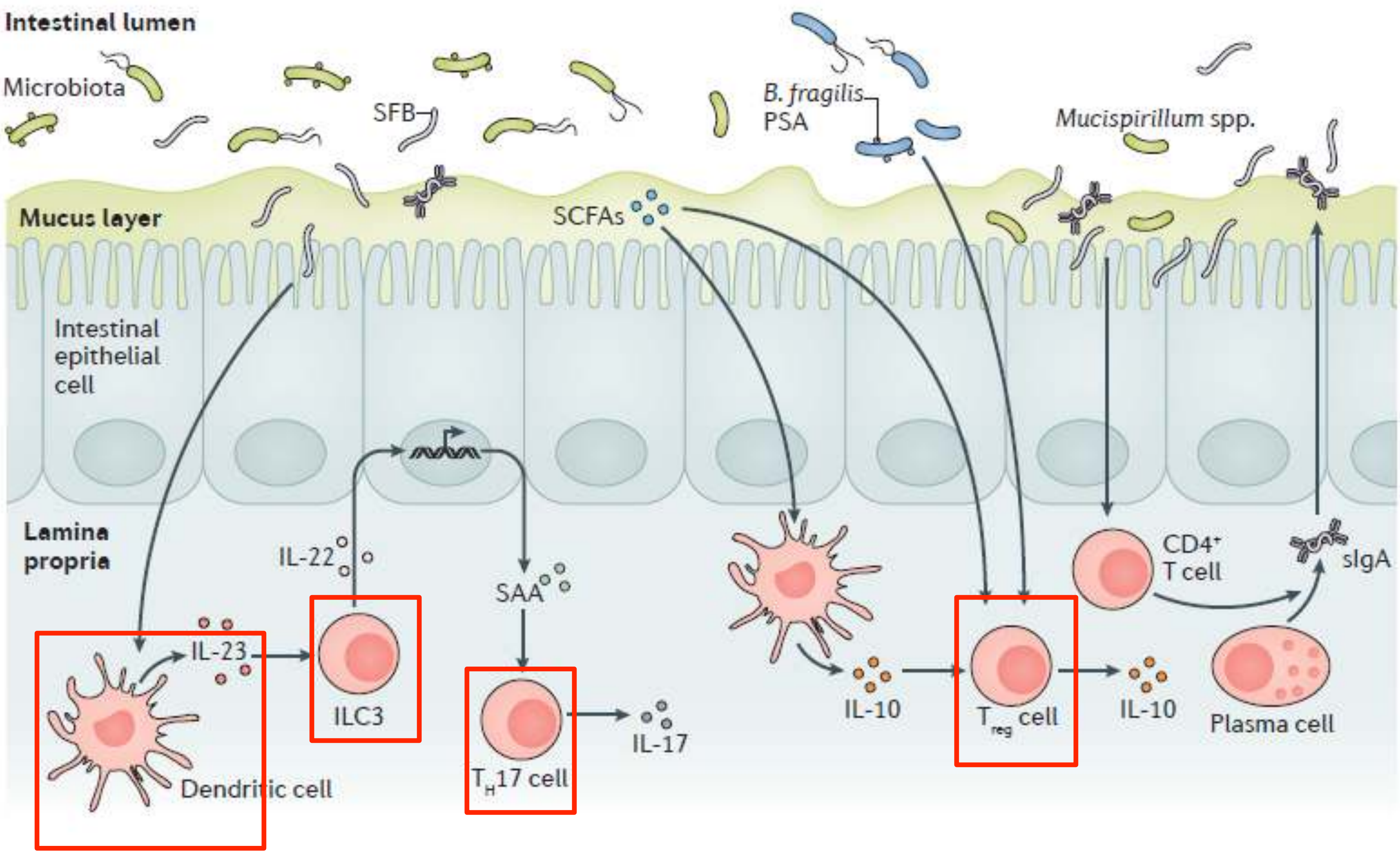

Science 2010;330: 1768

# Örnek: *B. fragilis'* in, *H. hepaticus'* un Neden Olacağı Hastalıktan Koruma Mekanizması



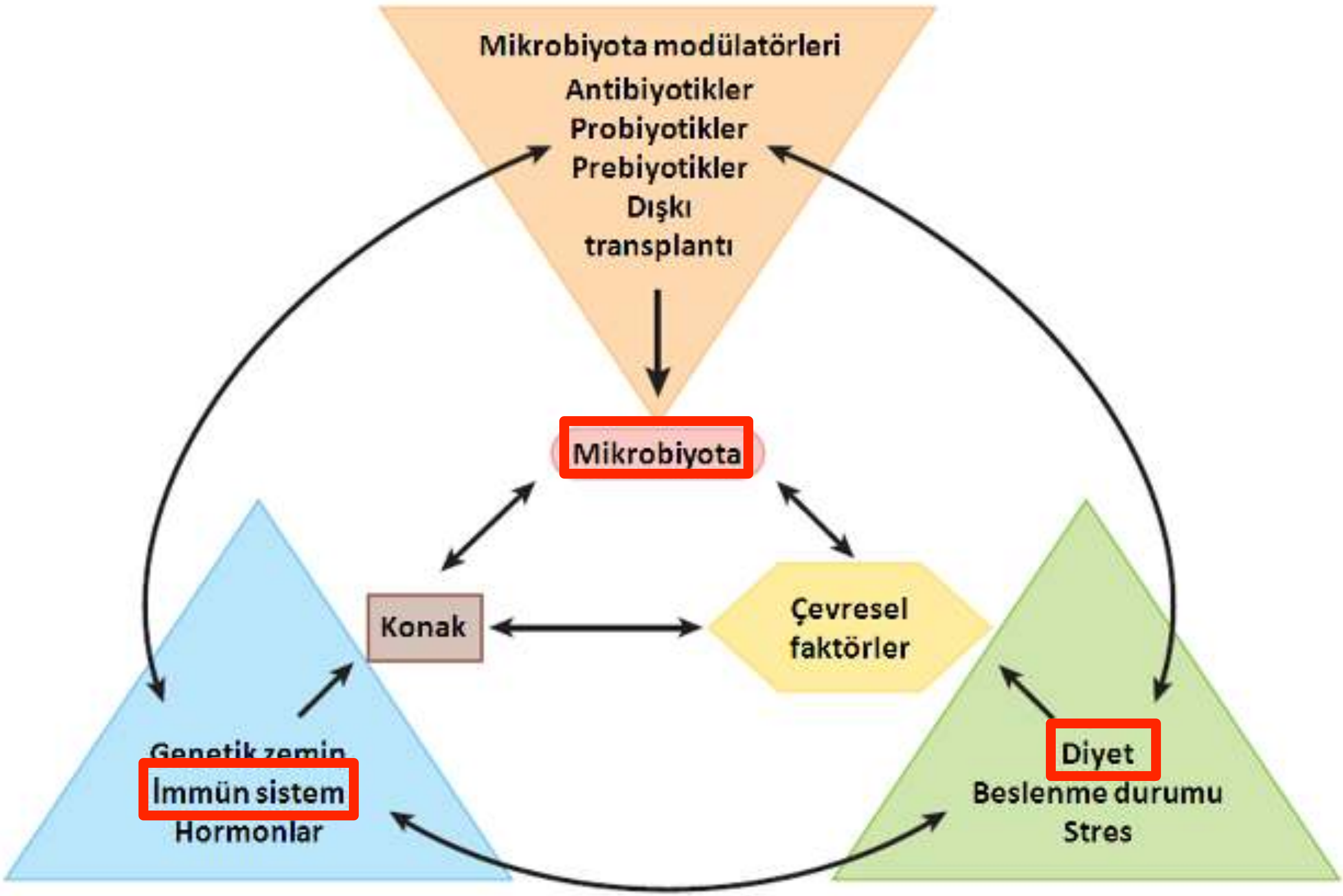

Nature Rev Immunol 2009;9: 313

# KISACASI: Mikrobiyota, Doğal ve Edinsel Yanıt Hücreleri ile karşılıklı Etkileşim İçindedir




Levy M et al; Nature Rev Immunol 2017

# Konak, mikrobiyota ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimler



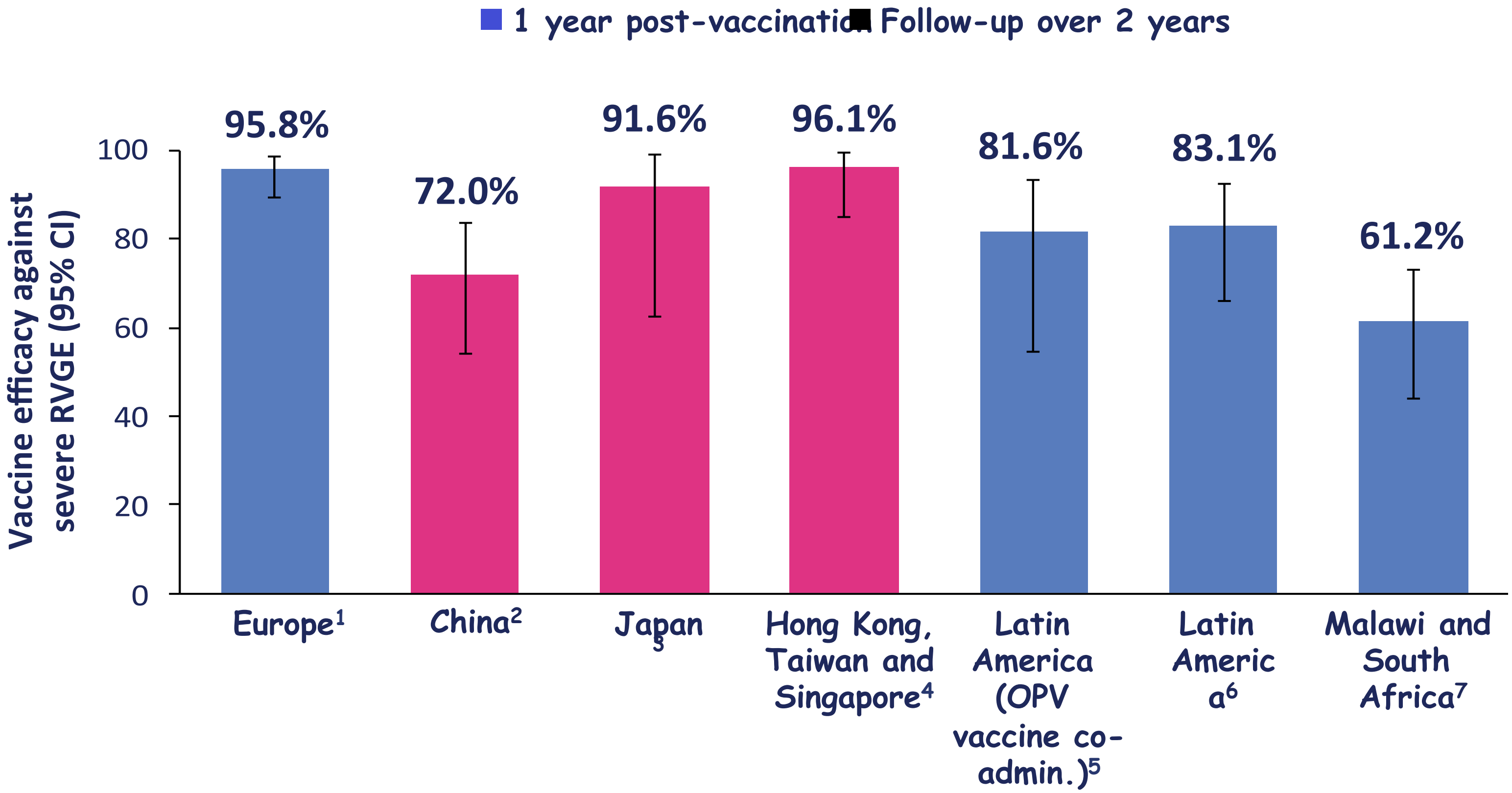

Ann Rev Med 2013;64: 145

# Sunum Akışı

- Mikrobiyota-immün sistem ilişkisi
  - immün sistemin yapılanması
  - doğal bağışıklık yapıtaşlarına etki
  - edinsel yanıt parametrelerine etki
- Aşı etkinliğe ait yeni parametreler
  - mikrobiyota
  - genetik faktörler vb...

# *Rotavirus* Aşısının Farklı Ülkelerde Etkinliği

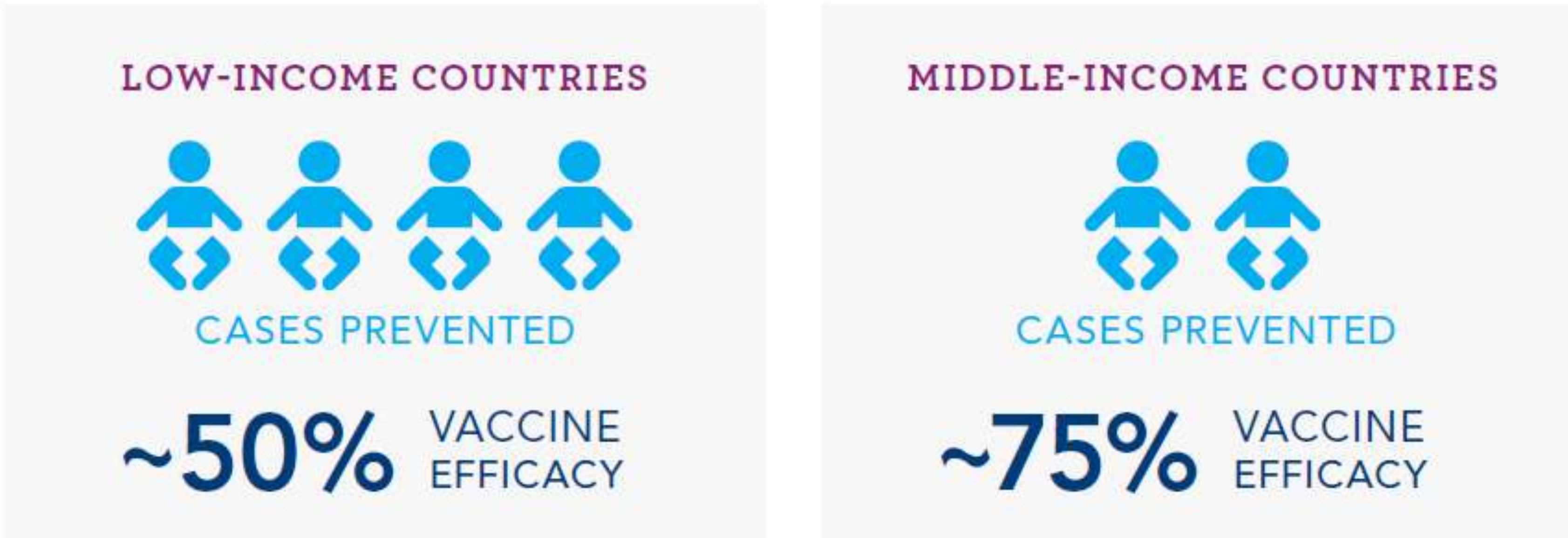
## Variable levels of vaccine efficacy against severe RVGE* in diverse settings




***Severe RVGE defined as ≥11 on the Vesikari scale (requiring hospitalisation and/or rehydration therapy at a medical facility).**


1. Vesikari , *et al. Lancet* 2007; **370**: 1757–63; 2. Li, *et al. Hum Vacc Immunotherapy* 2014; **10**: 11–18;
3. Kawamura, *et al. Vaccine* 2011: **29**: 6335–41; 4. Phua, *et al. Vaccine* 2009; **27**: 5936–41; 5. Tregnaghi, *et al. Pediatr Infect Dis J* 2011; **30**: e103–8; 6. Linhares, *et al. Lancet* 2008: **371**: 1181–9; 7. Madhi, *et al. N Engl J Med* 2010; **362**: 289–98.

# Farklı Gelir Düzeyine Sahip Ülkelerde Aşı Etkinliği




- Aşı öncesi serumda IgG miktarının aşırı yüksek olması
- Diğer enteropatojenlerin varlığı
- Maternal antikorların etkisi (IgG ve IgA)
- Malnütrisyon sorunu
- Diğer ölüm nedenleri (HIV, sıtma, vb..)
- Oral aşıların birlikte kullanımına bağlı interferans
- MİKROBİYOTA Farkı

ROTA Council, Rotavirus Commun, Sever  Devasting Preventable Disease Report February, 2016

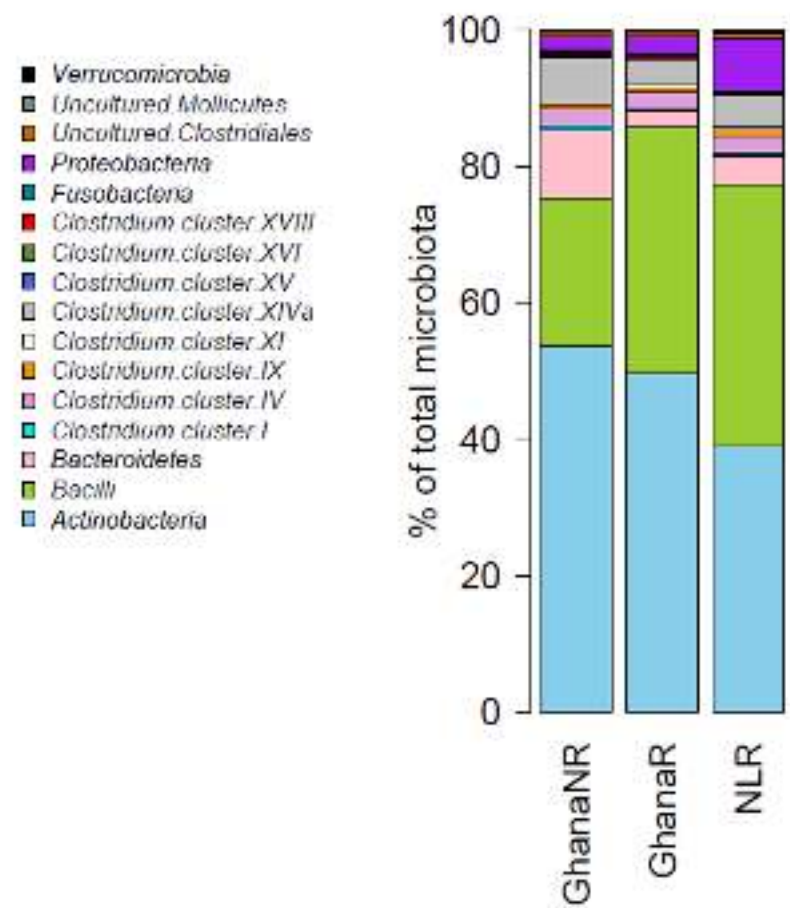
# The infant gut microbiome correlates significantly with rotavirus vaccine response in rural Ghana

- RV Aşısına yanıt veren ve vermeyen Gana'lı ve aşıya yanıt veren Hollandalı çocuklarda MİKROBİYOTA kıyaslaması yapılmış

- Yanıt verenlerde: *S: bovis* artmış, *Bacteroidetes* filumu azalmış

- *Bacteroidetes* filumununun eksprese ettiği LPS işlevsel ve yapısal olarak farklı: doğal bağışıklığa immünosüpressör etkisi fazla

- Yanıtsızlarda: inflamatuvar sitokinleri uyarma yetileri kısıtlı / baskılayıcı.




Harris VC, J Infect Dis, 2016

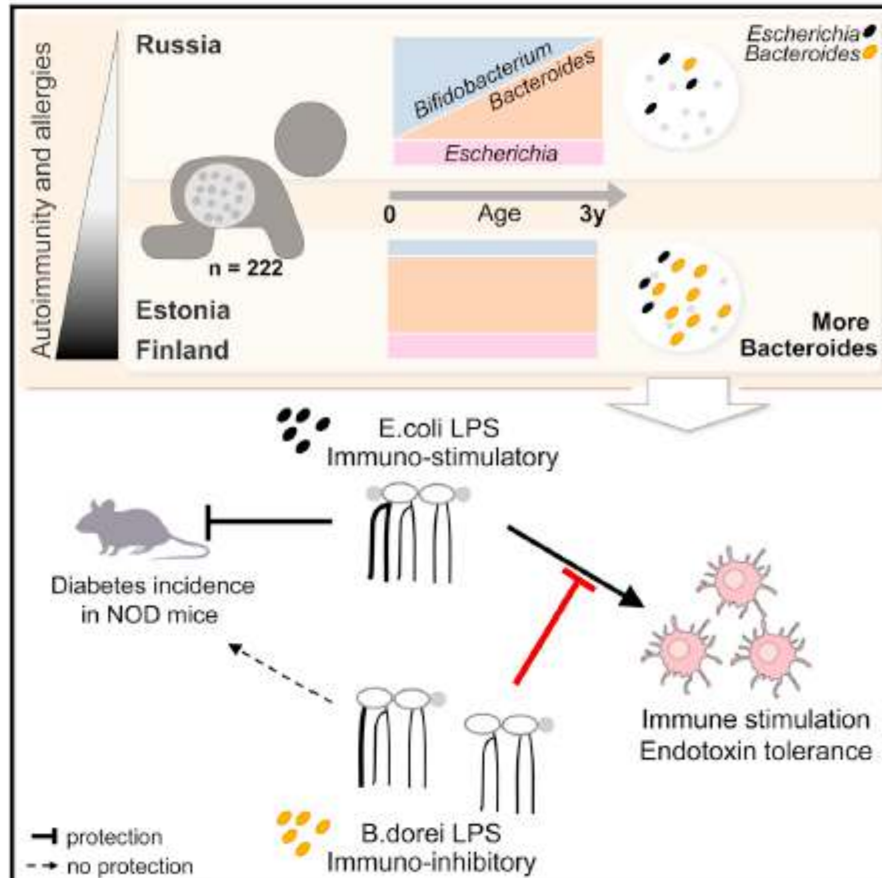
# 1 - Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans

Tommi Vatanen, Aleksandar D. Kostic,
Eva d'Hennezel, ..., Thomas W. Cullen,
Mikael Knip, Ramnik J. Xavier

•Finlandiya, Estonya ve Rusya daki çocuklarda mikrobiyota incelenmiş

• Rus çocuklarda *Bacteroides* türü az, diğerlerinde çok

•Mikrobiyota içeriğindeki *Bacteroides* türüne ait LPS immün sistemi baskılayıcı etkiye sahip ve otoimmün sorunlara duyarlığı arttırıyor

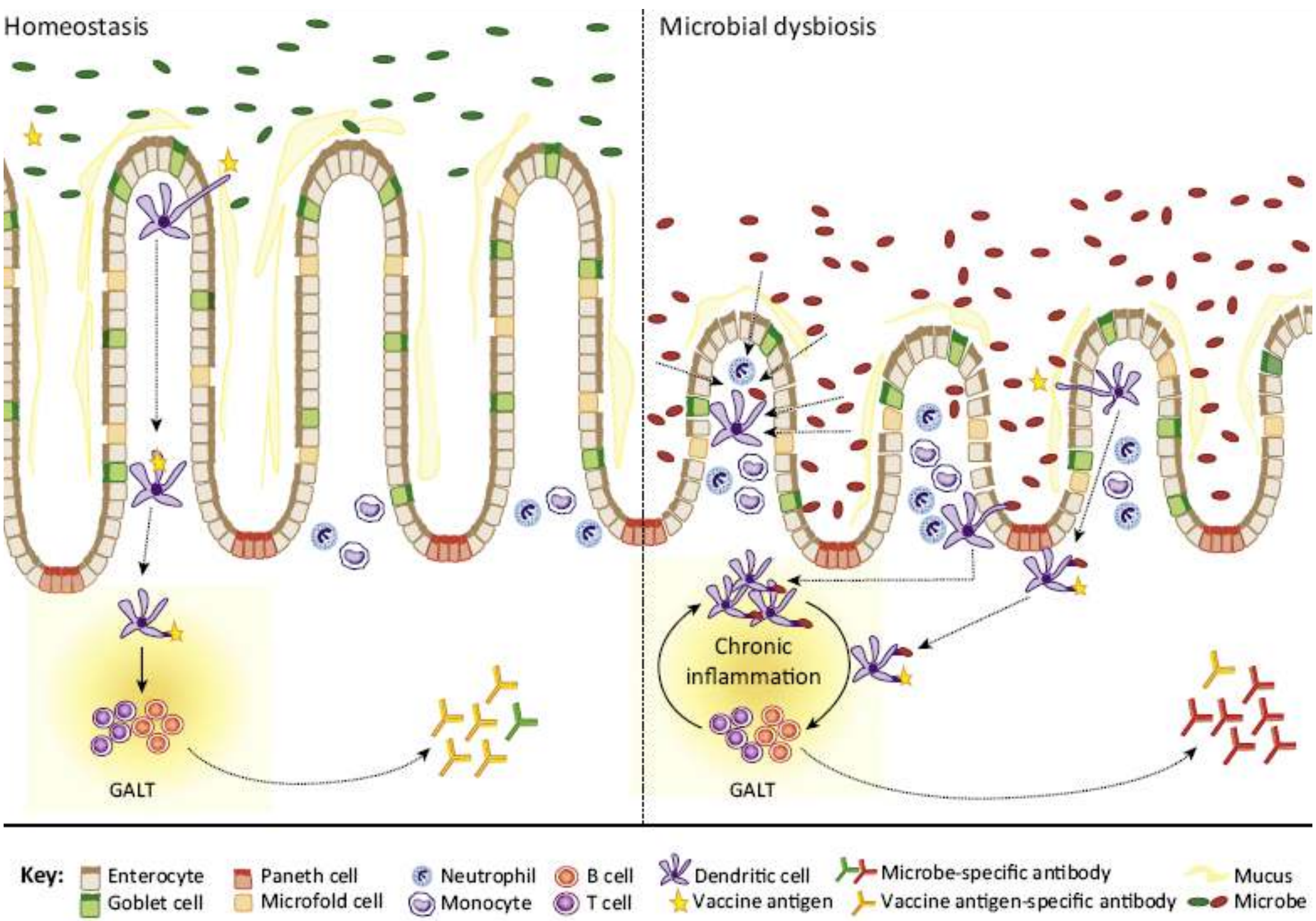



Cell 2016;165,: 842

2-

# Influence of the microbiota on vaccine effectiveness

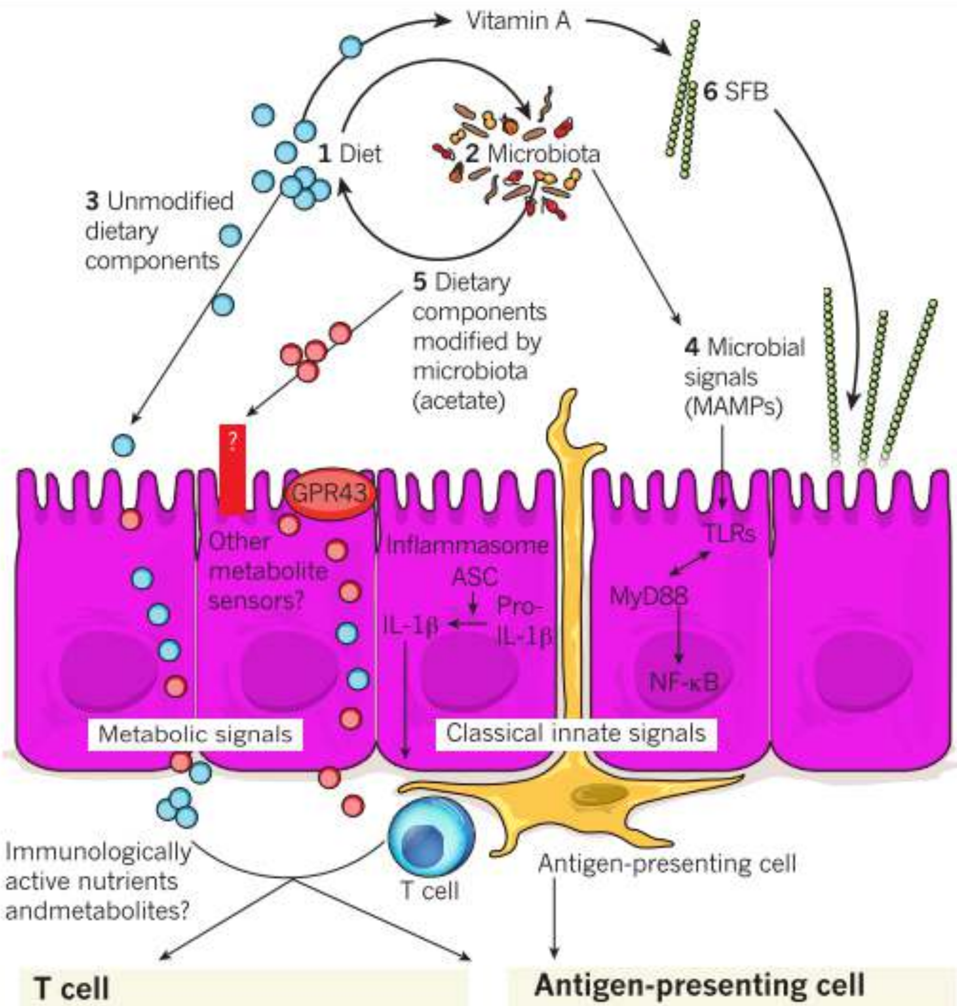
Yanet Valdez[1], Eric M. Brown[1,2], and B. Brett Finlay[1,2,3]




Trends Immunol 2014;35: 526

# Human nutrition, the gut microbiome and the immune system

Andrew L. Kau[1]*, Philip P. Ahern[1]*, Nicholas W. Griffin[1], Andrew L. Goodman[1]† & Jeffrey I. Gordon[1]




**T cell**

**mTOR**
Promotes $T_H1$, $T_H2$, $T_H17$ cell differentiation; inhibits $T_{reg}$ cell differentiation

**RAR–RXR**
Promotes intestinal T-cell homing; promotes $T_H2$ and $T_{reg}$ cell differentiation

**VDR–RXR**
Promotes $T_{reg}$ cell differentiation; inhibits $T_H1$ and $T_H17$ cell differentiation

**AHR**
Promotes $T_H17$ and $T_{reg}$ cell differentiation

**LXR and PPAR**
Control T-cell differentiation

**Antigen-presenting cell**

**TLRs**

**Inflammasomes**

**mTOR**
Modulates DC function and differentiation

**RAR–RXR and VDR–RXR**

**AHR**
Modulates DC differentiation

**PKR**
Regulates inflammatory responses

**GPR120**
Inhibits inflammatory responses in macrophages

**Nature 2011;474: 3**

# Mikrobiyotanın Aşıya Yanıta Etkisi ve Konunun Pratik Yönü

- Probiyotik kullanımının aşıya yanıta olumlu etkisi tartışılmakta

**Enhancement of Microbiota in Healthy Macaques Results in Beneficial Modulation of Mucosal and Systemic Immune Function**

Jennifer A. Manuzak,[*,†] Tiffany Hensley-McBain,[*,†] Alexander S. Zevin,[*,†] Charlene Miller,[*,†] Rafael Cubas,[‡] Brian Agricola,[†] Jill Gile,[*,†] Laura Richert-Spuhler,[*,†] Gabriela Patilea,[*] Jacob D. Estes,[§] Stanley Langevin,[¶] R. Keith Reeves,[‖] Elias K. Haddad,[#] and Nichole R. Klatt[*,†]

J Immunol 2016;196: 2401

# Diverse microbial exposure – Consequences for vaccine development

Bengt Björkstén*

| Study | N | Age group | Vaccine | Probiotic strain(s) | Dose | Titer | Seroconversion (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Youngster [31] | 47 | Infants | Mumps, measles, R, V | *L. acidophilus, B. bifum, B. longum, B. infantis* | $3 \times 10^9$ each | n.s. | 92% vs 83%, $p = 0.052$ |
| Kukkonen [35] | 87 | Infants | DTPHib | *L. rhamnosus* (2 strains), *B. breve, P. freudenrichi* | $2–5 \times 10^9$ each | n.s. | – |
| Soh [38] | 202 | Infants | Hepatitis B | *B. longum, L. rhamnosus* | $3 \times 10^8$ | n.s. | n.s. |
| West [39] | 179 | Infants | DTP, oral polio, Hib | *L. paracasei* | $10^{8–10}$ | n.s. | – |
| Matsuda [36] | 128 | Children <5 years | Cholera | *B. breve* | $4 \times 10^9$ | n.s. | $p < 0.05$ |
| Pèrez [37] | 140 | 9 months–10 years | Pn T | *L. casei, L. acidophilus* | $10^8$ each | n.s. | – |
| De Vrese [41] | 64 | 20–30 years | Oral polio | *L. rhamnosus, L. acidophilus* | $10^{10}$ | 2–4× higher, $p < 0.05$ | – |
| Davidson [40] | 39 | 18–49 years | Influenza | *L. rhamnosus* | $10^{10}$ | | 84% vs 55%, $p < 0.05$ |
| Boge [42] | 222 | Elderly | Influenza | *L. casei* | | $p < 0.05$ | – |

D, diphteria; HiB, *Haemophilus influenzae* type B; P, pertussis; Pn, pneumococcal; R, rubella; T, tetanus; and V, varicella.

- Probiyotik kullanımı RV aşısının serokonversiyon oranını arttırıyor (Finlandiya)
- Probiyotik ve çinko kullanımı RV1 aşısı sonrası IgA serokonversiyonunu arttırıyor (Hindistan)

Vaccine 2012;30: 4336

Hümoral


Hücresel