



KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi
e-ISSN: 2980 – 0005
<https://dergipark.org.tr/tr/pub/sbdfdergisi/board>



Derleme/Review Article

Geliş Tarihi/Received:
05/11/2023

Kabul Tarihi/Accepted:
30/04/2024

Yayınlanma Tarihi/
Publication Date:
31/08/2024

Atıf/ Reference: AKARSU,
R., YILDIRIM, İ.G. (2024).
Probiyotiklerin Alerjik
Hastalıklar Üzerindeki
Etkisi, Kastamonu
Üniversitesi Sağlık
Bilimleri Fakültesi Dergisi
(KÜSBFD), 3 (2), s 93-105.
DOI:

<https://doi.org/10.59778/sbdfdergisi.1386499>

PROBİYOTİKLERİN ALERJİK HASTALIKLAR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ / THE EFFECT OF PROBIOTICS ON ALLERGIC DISEASES

Rana AKARSU^{1*}, İ. Gökçe YILDIRIM²

¹ Ankara Medipol Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Dyt. 

² Ankara Medipol Üniversitesi, Dr. Öğr. Üyesi, gokce.yildirim@ankaramedipol.edu.tr 

*Sorumlu Yazar: Rana AKARSU. Ankara Medipol Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Diyetisyen.

Özet:

Alerjiler, özellikle çocuklar ve şehirde yaşayan insanlar için artan; bireylerin yaşam kalitesini olumsuz etkileyen küresel bir halk sağlığı sorunudur. Bu nedenle alerjik hastalıkların tedavisi ve semptomlarının azaltılması için alternatifler aranmaktadır. Yakın zamanda bağırsak mikrobiyomu disbiyozisinin artmış atopi riski ile ilişkili olabileceği gösterilmiş ve bunu düzeltmek için probiyotikler (iyi bakteriler) kullanılmıştır. Probiyotiklerin antiinflamatuar etkileri nedeniyle alerjik yanıtı önleyebileceği öne sürülse de bu alan tartışmalıdır. Probiyotiklerin faydalı etkisinin gösterildiği ve en çok çalışılan alerjik hastalıklar: Atopik dermatit(AD), alerjik astım, alerjik rinit(AR) ve besin alerjileridir. Çoğu çalışma, Lactobacillus ve Bifidobacterium türlerinin uygulanmasını incelemiştir. Ancak aynı probiyotik bakterinin hastalar üzerindeki farklı etkileri; probiyotiklerin etkinliğinin mikrobiyal türlere, suşa, bunların türetilmiş metabolitlerine, yan ürünlerine ve hastanın bağırsak mikrobiyota öbiyozuna bağlı olduğu fikrini güçlendirmektedir. Bu derlemenin amacı; mikrobiyota ve bağışıklık arasındaki ilişkiyi açıklamak, bağışıklık sistemi ve alerjik hastalıklar arasındaki ilişki çerçevesinde bir tedavi olarak düşünülen probiyotiklerin alerjik hastalıklar üzerindeki olası etkilerini aydınlatmak ve gelecekteki araştırmalar için temel sağlamaktır.

Anahtar Kelimeler: Alerji, Bağışıklık, Mikrobiyota, Probiyotik

Abstract:

Allergies are increasing, especially for children and people living in cities; Negative effects of life are a global public health problem. Alternatives are being sought to reduce the distribution of the severity of this disease. It has recently been shown that growth of outlet microbiome dysbiosis can transmit the risk of atopy, and probiotics (good bacteria) have been used to correct this. Although it has been suggested that probiotics may prevent the form due to their anti-inflammatory effects, this is the predominance of

this area. The beneficial effects of probiotics have been demonstrated and the most studied diseases are: Atopic dermatitis(AD), allergic asthma, allergic rhinitis(AR) and food allergies. Most studies have examined potentiation of Lactobacillus and Bifidobacterium species. However, different effects on the same probiotic bacteria; It strengthens the formation that the effectiveness of probiotics depends on the microbial species, strain, their derived metabolites, by-products and output microbiota eubiosis. The purpose of this review; Providing the basis for elucidating and finding out that changes between the microbiota and health status are likely to influence the transmission of probiotics taken as a treatment within the framework of the relationship between the disease system and their disease.

Keywords: Allergy, İmmunity, Microbiota, Probiotic

1.Giriş

Alerjik hastalıklar, prevalansı dünya çapında gittikçe artan hem ekonomik hem de psikososyal açıdan toplum üzerinde önemli bir yük oluşturan hastalıklardandır. Son yıllarda, dünya nüfusunun %30-40'ının bir veya daha fazla alerjik hastalıkla mücadele ettiği bildirilmiştir (Lopez-Santamarina, 2021). Bu hastalıklar öncelikli olarak çocukları ve gençleri etkilese de yetişkinler üzerindeki ciddiyeti de artmaktadır. Genel olarak baktığımızda dünyada yaklaşık 200-250 milyon insan gıda alerjisi, 400 milyon insan rinit, 300 milyon insan ise astım ile mücadele etmektedir ve bu sayıların 2025 yılına kadar toplamda 100 milyon daha artması beklenmektedir (Huang J, 2022). Alerjiler için belirli bir risk faktörü tanımlanmamıştır ancak sigara kullanımı, hava kirliliği ve alerjenlere maruz kalma gibi çevresel faktörlerin, alerjik hastalıkların prevalansında etkili olduğu bilinmektedir (Yazdanbakhsh ve ark., 2002). Bunun yanında hayvanlarla azalan temas ve hijyenik koşulların iyileşmesi, diyet değişiklikleri veya artan antibiyotik kullanımı nedeniyle azalan mikrobiyal maruziyet, işlenmiş gıda tüketimindeki artış alerjik hastalıkların görülme sıklığını artırmıştır (Lopez-Santamarina, 2021). Probiyotikler, morbiditeyi azaltan immünomodülatör ajanlar ve konakçı savunma yollarının aktivatörleri gibi çok sayıda sağlık etkisi gösterir. Alerjik hastalık bağlamında, probiyotiklerin mikrobiyomu, konakçı bağışıklık tepkilerinin gelişimi için gereklidir (Wang ve ark., 2019).

2.Alerji

2.1. Alerji Nedir?

Alerji; alerjen olarak bilinen bir antijene karşı immünolojik yanıtın neden olduğu, spesifik hücre veya antikör aracılı bağışıklık mekanizmaları tarafından tetiklenen aşırı duyarlılık reaksiyonudur (Wang ve ark., 2019). Alerjenler doğuştan gelen bağışıklık hücrelerini etkiler ve adaptif bağışıklığın T-helper2 hücrelerinin (Th2) artışına, alerjene özgü immünoglobülin E (IgE) üretimine ve efektör hücre duyarlılığına neden olur (Spacova ve ark., 2018). Alerjik reaksiyonlar ani gelişen reaksiyonlar ve geç gelişen reaksiyonlar olmak üzere temelde iki farklı mekanizma ile gerçekleşir. Ani gelişen reaksiyonlarda alerjenlere karşı IgE yapısında antikörler rol oynar. Bu tip reaksiyonlarda antijenle karşılaşıldıktan sonra dakikalar içerisinde bulgular görülmeye başlanır (Wang ve ark., 2019). Geç gelişen alerjik reaksiyonlarda ise T lenfosit hücreleri görev alır ve IgE aracılı değildir. Semptomlar alerjenle karşılaşılmadan saatler sonra ortaya çıkmaktadır (Lopez-Santamarina, 2021). Polen, ev tozu akarları, hayvan kepeği veya belirli gıdalar gibi yaygın

alerjiler genellikle IgE aracılıdır (Akdis ve Agache, 2014). Alerjenle gerçekleşen temas mast hücreleri ve bazofilleri aktive eder, alerjik mediatörlerin salınmasını tetikleyerek hapsirme, kaşınma, döküntülü deri, ciddi nefes darlığı ve anafilaksiye kadar değişen semptomlara neden olur (Lopez-Santamarina, 2021). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından bildirilen alerjik hastalıklar alerjik astım, alerjik rinit, konjonktivit, rinosinüzit, anafilaksi, atopik egzama, kurdeşen ve anjiyoödem ile ilaçlar, besinler veya böceklerin neden olduğu ikincil reaksiyonları içerir (Milwaukee, 2013).

2.2. Bağışıklık Sistemi ve Alerji

İnsanlarda bağışıklık sistemi, mikroorganizmalar üzerindeki yabancı antijenleri tanıyan ve elimine eden birkaç organ ve çeşitli hücrelerden oluşur (Huang. ve ark., 2022). Vücutta doğal bağışıklık ve adaptif başıklık olmak üzere iki şekilde immün yanıt oluşturulur. Bağışıklık sistemi organları kemik iliği, dalak, timus ve lenf bezleridir. Beyaz kan hücreleri ve lökositler ise bağışıklıkta görevli hücrelerdir. Lökositler; nötrofil, monosit ve makrofajları içeren fagositler ile spesifik bağışıklığı sağlayan lenfositler olmak üzere ikiye ayrılır. Lenfositler ise timusta T lenfosit ve kemik iliğinde B lenfosit olarak gruplanır. Antijene karşı verilen ilk yanıt doğal bağışıklıkta yer alan fagositik hücrelerin inflamatuvar yanıtıdır. Vücut antijenlere karşı spesifik olarak iki şekilde yanıt verir: Humoral bağışıklık B lenfositleri ile hücresel bağışıklık T lenfositleri ile sağlanır. B lenfositler enfeksiyona karşı spesifik olarak antikor (IgG, IgM, IgA, IgD, IgE) üretir. Immünoglobulin A bağırsak bağışıklığında önemli rol oynamaktadır. T lenfositler ise yüzeyinde antijenik peptidleri tanıyabilen spesifik reseptörleri ile bağışıklık yanıtında görev almaktadır (Akalin, 2005).

Alerjik hastalıklarda Th1 ve Th2 lenfositler arasındaki dengede Th2 lenfositler lehine bozulma olur (Huang ve ark.,2022). T helper 1 lenfositleri, vücudu birincil olarak hücre içi mikroplara karşı savunmak için makrofajları aktive eder. T helper 2 lenfositler ise eozinofilleri ve mast hücrelerini aktive ederek alerjiden sorumlu olan IgE üretimini indükler. Th2'nin artmış fenotipi daha yüksek immünoglobulin E (IgE) seviyelerine ve mast hücre aktivasyonuna yol açarak alerjik hastalıklara yatkınlığı artırır (Sharma, 2018). Bu durum da, Th2 lenfositlerin çevresel veya gıda antijenleri dahil olmak üzere farklı antijenlere uygun olmayan bir bağışıklık tepkisiyle sonuçlanır. Bu yanıtın aktivasyonu interlökinlerin (IL-4, IL-5 ve IL-13) salgılanmasına ve alerjik inflamasyona neden olan alerjene özgü bir IgE üretimine yol açar. İnterferon (INF)- γ , bu sitokin yanıtlarını indükleyerek Th1 aktivitesini inhibe eder ve böylece alerjik bir fenotipi oluşur (Eslami M. ve ark., 2020). Alerjik yanıtın genel patogenezi alerjenlere karşı duyarlılık, geçici inflamatuvar yanıtın oluşması, alerjene özgü IgE üretimi ve T hücreleri, mast hücreleri ve eozinofillerin bölgeye transferi aşamalarını içermektedir (Sharma, 2018).

3. Alerjik Hastalıklar

3.1. Alerjik Rinit

Alerjik rinit; astım ve konjonktivit ile birlikte ortaya çıkan, en sık görülen alerjik hastalıkların başında gelir. Toplam nüfusun %10-20'sini etkiler ve bu nedenle dünyadaki en yaygın bulaşıcı olmayan kronik hastalıktır (Greiner ve ark., 2011). Alerjik riniti tetikleyen en

önemli alerjenler polenlerdir. Alerjik rinit; kaşıntı, hapşırma ,burun akıntısı ve burun tıkanıklığı ile karakterize edilen burun mukozasının IgE aracılı iltihaplanmasından kaynaklanır (Lopez-Santamarina A, 2021). Hastalığın ana tedavi yöntemi alerjen immünoterapisidir. Diğer tedaviler arasında alerjenlerden kaçınma, antihistaminikler veya intranazal kortikosteroid ilaç tedavisi ve alerjene özgü immünoterapi (AIT) yer alır. Ancak bu tedavi yöntemlerinin istenmeyen yan etkilere sahip olması probiyotiklerin alerjik rinit için alternatif tedavi olarak kullanılmasını gündeme getirmiştir (Sharma, 2018).

3.2. Alerjik Astım

Alerjik astım, solunum yollarında iltihaplanmanın meydana geldiği; hırıltı, göğüste sıkışma ve öksürük gibi semptomların yanı sıra süresi ve yoğunluğu değişen nefes darlığına sebep olan alerjik bir hastalıktır (Lai ve ark., 2009). Patofizyolojisi tam anlaşılmamakla birlikte genetik ve çevresel etmenlerin neden olabileceği bilinmektedir (Huang ve ark., 2022). Şu anda astım tedavisinde inhale kortikosteroidler, oral kortikosteroidler veya glukokortikoidler gibi hormon tedavisi kullanılmaktadır ancak bunlar tedavide yeterince etkili değildir ve maliyetleri fazladır (Arrieta ve ark., 2015). Bu nedenle yeni tedavi yöntemleri geliştirmek için araştırmalar yapılmış; probiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasını ve bağırsak mikrobiyotasının sistemik bağışıklık tepkisini düzenleyebildiği belirtilmiş, astım gelişiminde önemli bir rol oynadığı ve semptomları hafifletebileceği gösterilmiştir (Fung ve ark., 2017). Doğum öncesi ve sonrası dönemlerde probiyotik takviyesinin astımın önlenmesinde stratejik bir tedavi yöntemi olabileceği ortaya atılmıştır (Arrieta ve ark., 2015).

3.3. Besin Alerjisi

Bir besine maruz kalındığında tekrarlanabilir şekilde ortaya çıkan spesifik bir bağışıklık tepkisinden kaynaklanan IgE aracılı gıda alerjisi; deriyi, solunumu, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemleri etkileyen nispeten ani semptomları kapsayan alerjik bir hastalıktır (Homayouni ve ark., 2021). Besinlere karşı geliştirilen reaksiyonlar, besin alerjisi ve besin intoleransı olmak üzere iki şekildedir. Besin alerjisi, belirli gıdaya karşı bağışıklık tepkilerinden oluşurken, intolerans immünolojik olmayan bir reaksiyondur. Besinlere karşı gelişen en yaygın gıda alerjileri, IgE aracılı ani aşırı duyarlılık reaksiyonları diğeri ise IgE aracılı olmayan gecikmiş tip reaksiyonlardır (Sharma ve Im, 2018). Besin alerjilerinin gelişmesine neden olan başlıca risk faktörleri genetik, çevre ve bağışıklık toleransındaki başarısızlıkla ilişkilendirilmektedir. Pediatrik hastalarda alerjiye neden olan en yaygın gıdalar inek sütü ve yumurta, yetişkinlerde ise baklagiller, kabuklu yemişler ve meyvelerdir (Homayouni ve ark., 2021). Türk Gıda Kodeksi yönetmeliğine göre ise süt ve süt ürünleri, yumurta, balık, kabuklu deniz ürünleri (yengeç, istakoz, karides), sert kabuklular (badem, ceviz), yer fıstığı, buğday, soya fasulyesi, hardal ve susam tohumu alerjiye neden olan besinlerdir (TGK,2017).

Bağırsak mikrobiyomu, gıda antijenlerine karşı oral tolerans ve duyarlılığın gelişimini de etkileyebilir. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyota öbiyozisi, gıda alerjilerini önlemede anahtar bir faktör olarak kabul edilmektedir (Cionci ve ark., 2018).

3.4. Atopik Dermatit

Atopik egzama olarak da bilinen atopik dermatit, aşırı kaşıntı, eritem ve ödem ile karakterize; genellikle bebeklik ve çocukluk döneminde kendini gösteren en yaygın kronik

inflatuar deri hastalığıdır (Lopez-Santamarina, 2021). Genellikle gıda alerjileri, astım, alerjik rinit, kardiyovasküler hastalıklar ve obezite gibi diğer alerjik veya metabolik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Huang ve ark., 2022). Son 30 yılda bu hastalığın prevalansı çocuklarda %10-20'ye, erişkinlerde ise %1-3'e yükselmiştir (Lopez-Santamarina, 2021). Atopik dermatit, IgE aracılı ve IgE aracılı olmayan farklı mekanizmalara sahiptir. Klasik olarak AD, sırasıyla Th2 ve Th1 yanıtlarının baskın olduğu, akut ve kronik aşamaları gösteren bifazik bir hastalık olarak kabul edilmiştir. T hücrelerinin immün düzenleyici bir alt kümesi olan yardımcı Th hücrelerinin AD hastalarında cilt lezyonlarının periferik kanında arttığı ve bu hastaların Th hücrelerinde fonksiyonel kusurlar olduğu bildirilmiştir (Sharma ve Im, 2018).

4. Mikrobiyata ve Bağışıklık

Bağırsak mikrobiyotası; insan bağırsağında kolonize olan, vücutla simbiyotik bir ilişki içinde, çeşitli ve bol miktarda bulunan mikroorganizmalardır (Sharma ve Im, 2018). Mikrobiyota, bakterilere ek olarak mantarlar, arkealar, virüsler ve protozoaları da içeren kompleks bir ekosistemdir. Bakteri konsantrasyonu mideden duodenuma doğru artar ve bu konsantrasyon kalın bağırsakta en yüksek seviyelere ulaşır. Kalın bağırsakta en az 1800 cins ve 15.000 ile 36.000 arasında bakteri türü olduğu tahmin edilmektedir (Cionci ve ark., 2018). Esas olarak Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria ve Actinobacteria'dan oluşur. Kolonizasyonu doğumdan önce başlar ve yaklaşık 3 yaşına kadar gelişmeye devam eder. Mikrobiyal çeşitlilik, doğum şekli, beslenme düzeni, hijyen, antibiyotik kullanımı ve yaşam tarzı dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenir (Huang ve ark., 2022). Bağırsak mikrobiyotasının düzensizliği, Th1 ve Th2 arasındaki homeostatik düzenleyici mekanizmaları bozar, immün tolerans gelişimini olumsuz yönde etkiler, alerjik süreci aktive ederek alerjik hastalıkları tetikler ve şiddetlendirir (Stiemsma ve Turvey, 2017). Bağırsak mikrobiyotası ve metabolitleri, Th hücrelerini indükleyerek mukozal immün tolerans oluşumuna katkıda bulunur, IgA sekresyonunu uyararak mukozal bariyer etkisini artırabilir, hem doğal hem de adaptif bağışıklık üzerinde etki göstererek konağı alerjik reaksiyonlardan korur (Huang ve ark., 2022).

Bağırsak mikrobiyotasındaki bozukluklar, solunum mukozasında bağışıklık toleransının gelişimini de etkiler. Bazı çalışmalarda pulmoner bağışıklık, mukozal bağışıklık ve bağırsak mikrobiyota sistemi arasındaki ilişki belirtilmiştir (Spacova ve ark. 2018). Bağırsak mikrobiyotası, pulmoner bağışıklığı artırabilir, pulmoner patojenleri ve metabolitlerini temizleyerek pulmoner hastalıkların gelişimini azaltabilir. Tersine akciğer hastalıkları bağırsak mikrobiyotasının yapısal bileşimini ve çeşitliliğini etkileyerek ilgili bağırsak semptomlarına da neden olabilir (Zhou ve ark., 2021). Bu ilişki bağırsak mikrobiyotası ile akciğeri etkileyen alerjik hastalıklar arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamamıza yardımcı olur.

Mikrobiyotanın başlıca rolü, bağırsağın homeostazına ve özellikle yaşamın ilk yıllarında bağışıklığına katkıda bulunmaktır. Bağırsak mikrobiyotası, insan sağlığında çok önemli bir rol oynar çünkü bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyoz sıklıkla hastalık varlığında ortaya çıkar. Çünkü bağırsak bakteriyel antijenleri ile bağışıklık sisteminin bağırsakla ilişkili kısmı arasındaki temas, insan bağışıklık sisteminin önemli bir bileşenini temsil eder (Cionci ve ark., 2018). Mikrobiyotanın iyileştirdiği düşünülen antialerjenik prosesler şu şekildedir.

- T1 hücrelerinin aktivasyonu
- Alerjik iltihaplanmaya neden olan T2 hücrelerinin baskılanması
- Mukozal bağışıklık savunmasında yer alan IgA üretimi (Akalin, 2005).

Bağışıklık toleransını geliştirmek ve alerjik hastalıkları önlemek veya tedavi etmek için mikrobiyom ile doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimin daha derin bir şekilde aydınlatılmalıdır.

5. Probiyotikler

Probiyotik 'yaşam için' anlamına gelir ve Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre "konakçı üzerinde yararlı etki sağlayan canlı mikroorganizmalar" olarak tanımlanmaktadır (Cionci ve ark., 2018). Bu tanım 2014 yılında Uluslararası Probiyotikler ve Prebiyotikler Bilimsel Derneği tarafından düzeltilmiş ve probiyotikler için "güvenlik ve etkinliğine dair bilimsel kanıt bulunan mikroorganizmalar" olarak tanımlama yapılmıştır (Hill ve ark., 2014). Probiyotiklerin, enfeksiyonlara karşı koruma, irritabl bağırsak semptomlarını azaltma, *Helicobacter pylori* büyümesinin ve viral enfeksiyonların inhibisyonu, kanserin önlenmesi, protein ve vitamin metabolizmasını iyileştirme, ishal ve kabızlığı önleme, bağırsak inflamatuvar yanıtında azalma, önleme ve tedavisi gibi bulaşıcı veya bulaşıcı olamayan birçok hastalık üzerinde yararlı etkileri görülmüştür (Yazdanbakhsh ve ark., 2002).

5.1. Bağışıklık Sistemi ve Probiyotikler

Probiyotikler bağırsakta kolonize olur ve çoğalır. Bağırsağın epitel bütünlüğünü geliştirir, bağırsak epiteline yapışır, mukozaya yapışmayı artırır, patojenik mikroorganizmalarla rekabet eder ve bakteriler tarafından üretilen maddelerin üretimine direnç göstererek bağırsak mikrobiyomunun ekolojik dengesini korur (Martens ve ark., 2018). Doğal bağışıklık sistemine aracılık eden probiyotikler bağırsak mikrobiyotasının bileşimini değiştirerek Th1 hücrelerini aktive veya inhibe edebilir; inflamatuvar yanıtı baskılayan IL-10'u uyarabilirler. Ayrıca, probiyotikler serumdaki antijene özgü IgE seviyelerini azaltabilir, Th2 hücre yanıtının inhibisyonu ve plazma hücrelerinden artmış IgA salınımını düzenlerler (Lopez-Santamarina, 2021). *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus plantarum* ve *Escherichia coli* Nissle gibi birkaç probiyotik suşun epitelyal hücre gen ekspresyonundaki örüntü tanıma reseptörlerini güçlendirerek epitelyal bariyerin bütünlüğünü arttırdığı gösterilmiştir (Hoyte ve Nelson, 2018). Probiyotik kullanımı, patolojik duruma göre bağışıklık yanıtını tetikler ve adaptif bağışıklık hücreleri tarafından salgılanan pro- ve anti-inflamatuvar sitokinler arasında bir denge sağlayarak vücudun savunmasını geliştirir (Lopez-Santamarina, 2021). Bağışıklık sistemi gelişimi açısından en umut verici probiyotikler, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* cinsine ait olanlardır (Liu ve ark., 2017). Birçok çalışma, bağırsak mikrobiyotası ve probiyotik kullanımının, konakçıdaki farklı fizyolojik ve metabolik reaksiyonlar nedeniyle yaşamın ilk yıllarında bağışıklık sisteminin olgunlaşmasını desteklediğini göstermiştir. Yaşamın ilk aşamasında mikrobiyota hala gelişmekte olduğundan, probiyotiklerin uygulanması sağlıklı bir mikrobiyal kolonizasyon oluşmasına katkı sağlar ve hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde

daha büyük bir etkinlikle sonuçlanır (Cionci ve ark.,2018). Etkili probiyotikler safra tuzlarına, gastrik enzimlere ve düşük pH'a dirençli olmalıdır. Ayrıca mukozal inflamasyona veya enfeksiyona neden olmazlar (Eslami ve ark., 2020). Probiyotikler ayrıca doğuştan gelen bağışıklık sistemini, antijen sunan hücreleri (APC) ve doğal öldürücü (NK) hücreleri uyarabilir. Probiyotiklere maruz kalan APC'ler, T hücrelerine zararsız peptitler sunar ve Th2 hücrelerini IL-10 gibi anti-enflamatuar sitokinler üretmesi için indükler. Azalmış veya yetersiz probiyotik bakteri, bağışıklık sisteminin invaziv patojenler tarafından uyarılmasıyla birlikte AA ve AR gibi bir dizi immünopatojenik hastalığa yol açmaktadır (Huang ve ark., 2022).

5.2. Alerjik Hastalıklarda Probiyotik Kullanımı

Alerjik hastalıklarda probiyotiklerin terapötik potansiyeli, bağışıklık yanıtının modülasyonu, bağırsaktaki istilacı floranın rekabetçi inhibisyonu, patojenik toksinlerin ve konakçı ürünlerin modifikasyonu ve artmış epitelyal bariyer fonksiyonu gibi çeşitli etki mekanizmaları ile açıklanmaktadır (Huang ve ark., 2022). Probiyotiklerin potansiyel olarak bağırsak homeostazını iyileştirebileceği, bağışıklık sistemini düzenleyebileceği ve bağırsak bağışıklık hücreleriyle etkileşime girerek alerjileri önleyebileceği veya hafifletebileceği bunların yanı sıra bağışıklık sistemi mukozasındaki T ve B hücrelerindeki IgA seviyelerini uyardıkları için alerjik hastalıklar üzerinde yararlı etkileri olduğu açıkça belirtilmiştir (Eslami ve ark., 2020).

Probiyotiklerin etkinliği, mikrobiyal türlere, türlerin sayısına, türetilmiş metabolitlere, metabolitlerin yan ürünlerine (postbiyotikler), probiyotik taşıyıcı tipine, kullanılan suşa ve doza bağlıdır (Homayouni ve ark., 2021). Besin ve solunum alerjileri incelenmiş ve bu çalışmalarda bulunan probiyotiklerin faydalı etkileri; inflammatuar hücrelerde azalma , hiperreaktivite , interlökinlerde azalma, Tümör nekrozis faktör alfa (TNF) ve interferonda (INF) azalma olarak belirlenmiştir. Hepsinden önemlisi, bu alerjilerden muzdarip insanların semptomlarında azalma ve yaşam kalitesinde iyileşme olmuştur (Hill ve ark., 2014).

Staphylococcal aureus, AD lezyonlarında bulunan en yaygın patojendir ve hastalığın şiddeti, besin alerjisi ve gelişmiş IgE yanıtları ile doğrudan ilişkilidir. Ayrıca, disbiyozis ile deri ve bağırsakta azalan mikrobiyal çeşitliliğin de AD alevlenmesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Sharma ve Im, 2018). Çeşitli araştırmalar, AD'li çocukların daha düşük Bifidobakteri seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir (Lopez-Santamarina, 2021). 5 yıl veya daha uzun süren çalışmalar, probiyotiklerin AD'ye karşı en büyük koruyucu etkisinin erken çocukluk döneminde ortaya çıktığını ancak bu etkinin okul çağına kadar sürme olasılığının düşük olduğunu göstermiştir (Simpson ve ark., 2015). Abrahamsson ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada 2 yaşında AD geliştiren bebeklerde, 1 aylıkken daha düşük Bacteroidetes çeşitliliği keşfedilmiş ve doğumdan sonra atopik egzama geliştiren bebeklerin annelerinde hamilelik sürecinde daha düşük Bacteroidetes çeşitliliği gözlenmiştir (West ve ark., 2015). Yakın tarihli bir meta-analizde 1.955 hasta ile yapılan 6 çalışmada yaşamın erken dönemlerinde probiyotik kullanmanın ilerleyen yaşlarda AD'yi önleyebileceği öne sürülmüştür (Cao ve ark., 2015). Bu çalışma sonuçlarından probiyotiklerin, alerjik hastalarda Th1 ve Th2 hücrelerinin bağışıklık yanıtları ile mikrobiyal kompozisyon arasındaki dengeyi düzenlediği anlaşılmaktadır. Bu çalışmalar, mikrobiyal disbiyozisi alerjik hastalıklarla ilişkilendiren ikna edici kanıtlar sağlasa da probiyotik tedavisi,

klirik çalışmalarda tutarsız sonuçlar da göstermektedir (Sharma & Im, 2018). Lin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada *L. rhamnosus* GG'nin etkililiğini değerlendirilmiş ve yaşamın ilk 6 ayında LGG takviyesinin, 2 yaşındaki yüksek riskli bebeklerde çocukluk egzamasını önlemediği sonucuna varılmıştır (Cabana ve ark., 2017). alışmalar arasındaki önemli tutarsızlık nedeniyle probiyotiklerin AD zerindeki etkinliğini genelleştirmek zordur.

alışmalar, astım oluşumuyla ilişkili solunum veya gastrointestinal yolların mikrobiyota ile ilişkisini tanımlamıştır ancak disbiyozisin astıma duyarlılığı nasıl etkilediği hala netleştirilememiştir (Sharma ve Im, 2018). Probiyotikler, oral tolerans ve mukozal bağışıklıkta görevli olan bağışsakra ilişkili lenfoid dokular (GALT) ile etkileşime girer, gastrointestinal ve sistemik sağlığı korumak için epitel tabaka üzerinde etki göstererek bir dizi olumlu etki sağlar (Cabana ve ark., 2017). Bağışsak mikrobiyotasının astım üzerindeki etkilerinde görevli olan bakteriyel metabolit, insan solunum yollarının iltihaplanmasında koruyucu özelliği olan kısa zincirli yağ asitleridir (SCFA). Kommensaller tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitleri, alerjik hava yolu tepkilerini baskılamak yüksek serum SCFA'sı, (zellikle propiyonat) akciğerlerde Th2 tepkilerinin indüklenmesini baskılamaktadır. SCFA'lar arasında bütiratın, en güçlü immün düzenleyici metabolit olduğu bilinmektedir (Sharma ve Im, 2018). Yapılan bir çalışmada 1 yaşında dışkısında yüksek bütirat ve propiyonat seviyeleri olan çocukların atopik alerjilere sahip olma ve 3-6 yaşlarında astım geliştirme olasılığının önemli ölçüde daha düşük olduğu belirtilmiştir (Arrieta ve ark., 2015). Son araştırmalar, insan bağışsak mikrobiyotasının, biyogenik aminler (histamin dahil) gibi pro ve antiinflamatuvar metabolitleri üretebildiğini göstermiş, astımlı hastaların dışkı örnekleri incelendiğinde histamin salgılayan bakteri sayısının astımlı olmayan bireylere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Cait ve ark., 2018). Yine başka bir alışma LGG takviyesinin astım insidansını azalttığını ve doğumdan önce ve sonra probiyotik takviyesinin astımı önlemede önemli bir stratejik rol oynayabileceğini göstermiştir (Zhang ve ark., 2018). Chen ve arkadaşları 6 ila 12 yaşındaki astımlı çocuklarda 2 ay boyunca günlük *Lactobacillus* dozlarının klinik semptomlar ve sitokin seviyeleri üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu ortaya koymuşlardır (Du ve ark., 2019). Ancak bu çalışmalara rağmen probiyotiklerin astım hastalarında terapötik etkileri iyi belirlenememiştir.

Alerjik rinitte bağışsak mikrobiyotası, çocukluk ağı atopik hastalıklarına erken müdahalede yeni bir yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır. Son araştırmalar, fırsat bir patojen olan *Klebsiella* ve *Bifidobacterium* arasındaki artan oranının alerjik hastalıklara neden olabileceğini, daha ileri çalışmalar ise bebeklerde probiyotik kullanımının bu oranı olumlu yönde değiştirebileceğini ve alerjik hastalıkların gelişmesini önleyebileceğini ne srmştir (Huang ve ark., 2022). AR hastalarının dışkısında incelenen bakteri dizilimi hastaların bağışsak mikrobiyotasındaki bakteri çeşitliliğinin önemli derecede azaldığını göstermiştir. Yapılan bir çalışmaya 40 ocuk dahil edilmiş ve probiyotik ile tedavi edilen çocuklarda alerjik rinit semptomlarında ve yaşam kalitesinde önemli gelişmeler olduğu keşfedilmiştir (Choi ve ark., 2018). Prospektif bir deneme çalışmasında, *Enterococcus faecalis* ile adjuvan konvansiyonel tedavinin çocuklarda ve ergenlerde rinit ataklarının sayısını ve süresini azalttığı bulunmuştur (Huang ve ark., 2022). şu anda, probiyotiklerin alerjik rinit gelişimi üzerinde bir etkisi olduğuna dair güçlü bir kanıt yoktur, bazı çalışmalar perinatal ve bebeklik döneminde probiyotik kullananlarda alerjik rino-konjonktivit prevalansının artabileceğini gösterirken bazı çalışmalarda

hiçbir etki gözlenmemiştir (Wang ve ark., 2019; Zhang ve ark., 2016).

Bağırsak mikrobiyomu, gıda antijenlerine karşı oral tolerans ve duyarlılığın gelişimini de etkileyebilir (Sharma ve Im, 2018). Gıda alerjisinin etiyojisi, antijene maruz kalma, kommensal mikrobiyota ve bunların etkileşimleri tarafından yönlendirilen immün toleransın dengesizliği ile açıklanmaktadır. Artan kanıtlar, gıda alerjisinin patogenezinde ve seyrinde bağırsak mikrobiyomunun potansiyel bir rolü olduğunu desteklemektedir (del Giudice ve ark., 2010). Gıda alerjisi çalışmalarından elde edilen bulgular, bağırsak disbiyozunun gıda alerjisinin gelişiminden önce gelişebileceğini düşündürmüştür. ABD’de yapılan bir çalışmada süt, yumurta, fıstık, soya ve buğday alerjisi olan bebeklerin 3-6 aylıkken toplanan dışkı örneklerinde *Haemophilus*, *dialister*, *dorea* ve *clostridium*’un daha düşük yoğunlukta olduğunu ortaya koymuştur (Bunyavanich ve ark., 2016). Zhang ve diğerleri tarafından yayınlanan bir meta-analizde yalnızca hamilelikte anne desteği ve doğumdan sonra bebek takviyesi şeklinde kombine probiyotik takviyesinin gıda duyarlılığı riskini azalttığı bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2016). Yine bir başka çalışmada artmış *clostridia* ve *firmicutes* bolluğunun, bebeklerde inek sütü alerjisi ile ilişkili olduğu öne sürülmüş ve inek sütü alerjisi olan bebeklerde LGG katkılı kazein formüllerinin uygulanmasının, bağırsaklılığı artıran ve bütirat üreten taksonların zenginleşmesini sağladığı belirtilmiştir (Sharma ve Im, 2018). Erken bağırsak mikrobiyom bileşimi ile yaşamın ilerleyen dönemlerinde gıda alerjisi duyarlılığı ve gıda alerjisi arasındaki bu ilişkiler, gıda alerjisinin gelişiminde bağırsak disbiyozunun olası bir rolünü düşündürmüştür. Antijene özgü oral toleransın indüklenmesi, tolerojenik bir mikro ortam gerektirdiğinden, gelecekte alerji ve otoimmüniteyi tedavi etmek için probiyotik suşlar kullanılabilir. Halen gıda alerjilerini önlemek veya tedavi etmek amacıyla probiyotik kullanılması yönünde kanıtlar azdır ve probiyotikler şu anda gıda alerjisinin önlenmesinde rutin kullanım için önerilmemektedir (Wang ve ark., 2019).

5.3. Probiyotik Kullanımının Güvenilirliği

Probiyotiklerin tüketimi genellikle güvenli kabul edilir. Ancak birçok kanıt, probiyotiklerin güvenliğini genelleştirme konusundaki soruları artırmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Birleşmiş Milletler ve Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) tarafından yayınlanan ortak bir raporda probiyotiklerin 4 tür yan etkisi olabileceği belirtilmiştir. Bunlar: sistemik enfeksiyonlar, zararlı metabolik aktiviteler, duyarlı bireylerde aşırı bağırsaklık yanıtı ve gen transferidir (Sharma ve Im, 2018). *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* genellikle güvenli kabul edilir ve bu nedenle ticari probiyotik formüllerine hakimdir. *Bifidobacterium* türleri Th hücrelerinin aktivasyonu ile ilişkili olduğu bilinmesine rağmen mevcut kanıtlar *Bifidobacterium adolescentis* gibi zararsız bir probiyotik suşun hastalık koşullarında ters etki gösterebileceğini belirtmiştir (Zhang ve ark., 2016). Bu sonuçlar, probiyotiklerin ticarileştirmeden önce klinik güvenliğine yönelik bir araştırmaların artırılması gerektiğini göstermektedir.

6.Sonuç

Yukarıda açıklandığı gibi alerjik hastalıklarda probiyotik kullanmanın sağlık yararları bildirilmiş olsa da genel bir sonuca varmak için henüz erkendir. Amerikan Pediatri Akademisi, Ulusal Alerji ve Bulaşıcı Hastalıklar Enstitüsü, Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi, Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği, Dünya Alerji Örgütü’nün

(WAO) ve Birleşmiş Milletler gibi önde gelen kuruluşlar, 2015 yılında alerjik hastalıkların önlenmesinde probiyotik kullanımına yönelik kanıta dayalı öneriler geliştirmek için önerilerin derecelendirilmesi, değerlendirme ve geliştirme amacıyla bir panel düzenlemiş ve sonuç olarak alerjik hastalıkların birincil tedavisinde probiyotiklerin kullanılması tavsiyesini desteklemek için yeterli kanıt olmadığı belirtilmiştir. Ancak ailede alerjik hastalık öyküsü olan hamile/emziren kadınlarda ve bebeklerde probiyotik kullanımı önerilebilmektedir. Alerjik hastalıklarda probiyotik uygulamasının yararlı etkileri, küçük kohort boyutu ve çalışmalar arasındaki tutarsızlık nedeniyle hala tartışılmaktadır. İlginç bir şekilde, 1-18 yaş aralığında Asyalı çocuklar probiyotik tedavisine yanıt verirken, Avrupalı çocuklar hiçbir etki göstermediğinden, diferansiyel etkinin coğrafi veya ırksal-genetik etkilere de bağlı olabileceği anlaşılmıştır (Cionci ve ark., 2018). Bu nedenle, klinik araştırmalar farklı coğrafi bölgeleri içerecek şekilde genişletilmelidir. Ayrıca suşa özgü farklı etkiler de gözlemlenmiştir. Örneğin, *L. sakei* ve *L. fermentum* etkili olurken *L. Plantarum*'nın alerjiye karşı etkisi olmamıştır (Sharma ve Im, 2018). Seçilen probiyotiklerin özgüllüğünü ve etkinliğini sağlamak için yüksek verimli tarama yöntemleri tasarlamaya ihtiyaç vardır. Probiyotiklerin alerjiler üzerindeki etkileri konusundaki yaklaşımlar, probiyotik suşun moleküler ve hücresel kimliği, tam genom dizileri hastalık koşullarında etki mekanizmaları gibi pek çok önemli konuyu kapsamamaktadır. Bu nedenle, probiyotiklerin güvenlik ve efektör molekülleri iyi tanımlanmadıkça hastalarda probiyotik suşların uygulanmasına izin verilmemelidir. Çoğu çalışma, kullanılan suşlarda önemli bir heterojenlik gösterdiğinden ve hangi suşun en etkili olduğu konusunda bir sonuca varamadığından, şu anda belirli bir probiyotik türü için herhangi bir tavsiye bulunmadığına dikkat etmek önemlidir. Probiyotikler için hastalıkla ilgili sağlık iddialarının çoğu, destekleyici veri eksikliği nedeniyle reddedilmiştir.

Sonuç olarak, mevcut kanıtlar yüksek riskli bebeklerde egzama dışında, herhangi bir alerjik hastalığı önleme müdahalesi olarak probiyotiklerin rutin kullanımını desteklememektedir. Probiyotik uygulamasının optimal suşları, dozajları, zamanlaması ve süresi bilinmemektedir. Bu nedenle bu alandaki araştırmalar devam etmeli ve probiyotiklerin atopik hastalıkların önlenmesine veya tedavisine nasıl katkıda bulunabileceğine dair daha güvenilir bilgiler sağlanmalıdır.

Bildiriler: Önceden kısmen veya tamamı sunulmamış ve/veya yayınlanmamıştır, tezden türetilmemiştir, başka bir çalışmanın parçası değildir. Herhangi bir kurum veya kuruluş tarafından eğitim veya finansal olarak desteklenmemiştir. Etik kurul onayı gerektirmemektedir. Herhangi bir toplantıda sözlü/poster bildiri olarak sunulmamış, bildiri kitabında tam metin ve/veya özet basılmamıştır.

Kaynaklar

- Akalın, A. S., G. Ü. (2005). Probiotics and allergy. 30, 43-48.
- Akdis, C. A., Agache, I. (2014). Global atlas of allergy: European Academy of Allergy and Clinical Immunology.
- Arrieta, M. C., Stiemsma, L. T., Dimitriu, P. A., Thorson, L., Russell, S., Yurist-Doutsch, S., Lefebvre, D. L. (2015). Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Science translational medicine*, 7(307), 307ra152-307ra152.

- Bozzi Cionci, N., Baffoni, L., Gaggia, F., Di Gioia, D. (2018). Therapeutic Microbiology: The Role of *Bifidobacterium breve* as Food Supplement for the Prevention/Treatment of Paediatric Diseases. *Nutrients*, 10(11). doi:10.3390/nu10111723
- Bunyavanich, S., Shen, N., Grishin, A., Wood, R., Burks, W., Dawson, P., Clemente, J. C. (2016). Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol*, 138(4), 1122-1130. doi:10.1016/j.jaci.2016.03.041
- Cabana, M. D., McKean, M., Caughey, A. B., Fong, L., Lynch, S., Wong, A., Hilton, J. F. (2017). Early probiotic supplementation for eczema and asthma prevention: a randomized controlled trial. *Pediatrics*, 140(3).
- Cait, A., Hughes, M., Antignano, F., Cait, J., Dimitriu, P., Maas, K., Finlay, B. (2018). Microbiome-driven allergic lung inflammation is ameliorated by short-chain fatty acids. *Mucosal immunology*, 11(3), 785-795.
- Cao, L., Wang, L., Yang, L., Tao, S., Xia, R., Fan, W. (2015). Long-term effect of early-life supplementation with probiotics on preventing atopic dermatitis: A meta-analysis. *Journal of Dermatological Treatment*, 26(6), 537-540.
- Choi, S. P., Oh, H. N., Choi, C. Y., Ahn, H., Yun, H., Chung, Y., Chun, T. (2018). Oral administration of *Lactobacillus plantarum* CJLP133 and CJLP243 alleviates birch pollen-induced allergic rhinitis in mice. *Journal of Applied Microbiology*, 124(3), 821-828.
- Cionci, N., Baffoni, L., Gaggia, F., Di Gioia, D. (2018). Therapeutic microbiology: The role of *Bifidobacterium breve* as food supplement for the prevention/treatment of paediatric diseases. *Nutrients*, 10 (11), 1723. In.
- Del Giudice, M. M., Leonardi, S., Maiello, N., & Brunese, F. P. (2010). Food allergy and probiotics in childhood. *Journal of clinical gastroenterology*, 44, S22-S25.
- Du, X., Wang, L., Wu, S., Yuan, L., Tang, S., Xiang, Y., Liu, C. (2019). Efficacy of probiotic supplementary therapy for asthma, allergic rhinitis, and wheeze: a meta-analysis of randomized controlled trials. Paper presented at the Allergy & Asthma Proceedings.
- Eslami, M., Bahar, A., Keikha, M., Karbalaeei, M., Kobylak, N. M., Yousefi, B. (2020). Probiotics function and modulation of the immune system in allergic diseases. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 48(6), 771-788. doi:10.1016/j.aller.2020.04.005
- Fung, T. C., Olson, C. A., & Hsiao, E. Y. (2017). Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nature neuroscience*, 20(2), 145-155.
- Greiner, A. N., Hellings, P., Rotiroti G., Scadding G. K., (2011). Allergic rhinitis. 17;378(9809):2112-22. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60130-X. Epub 2011 Jul 23. PMID: 21783242. doi:doi: 10.1016/S0140-6736(11)60130
- Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Salminen, S. (2014). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*.
- Homayouni Rad, A., Aghebati Maleki, L., Samadi Kafil, H., Abbasi, A. (2021). Postbiotics: A novel strategy in food allergy treatment. *Critical reviews in food science and nutrition*, 61(3), 492-499.

- Hoyte, F. C., Nelson, H. S. (2018). Recent advances in allergic rhinitis. *F1000Research*, 7.
- Huang, J., Zhang, J., Wang, X., Jin, Z., Zhang, P., Su, H., Sun, X. (2022). Effect of Probiotics on Respiratory Tract Allergic Disease and Gut Microbiota. *Front Nutr*, 9, 821900. doi:10.3389/fnut.2022.821900
- Lai, C. K., Beasley, R., Crane, J., Foliaki, S., Shah, J., Weiland, S., Group, I. P. T. S. (2009). Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*, 64(6), 476-483.
- Liu, M. Y., Yang, Z. Y., Dai, W. K., Huang, J. Q., Li, Y. H., Zhang, J., Sun, X. (2017). Protective effect of *Bifidobacterium infantis* CGMCC313-2 on ovalbumin-induced airway asthma and β -lactoglobulin-induced intestinal food allergy mouse models. *World Journal of Gastroenterology*, 23(12), 2149.
- Lopez-Santamarina A, Gonzalez, E. G, Lamas, A., Mondragon, A. D. C., Regal, P., Miranda J.M. (2021). Probiotics as a Possible Strategy for the Prevention and Treatment of Allergies. A Narrative Review. *Foods*. doi:doi: 10.3390/foods10040701
- Maldonado Galdeano, C., Cazorla, S. I., Lemme Dumit, J. M., Velez, E., Perdigon, G. (2019). Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System. *Ann Nutr Metab*, 74(2), 115-124. doi:10.1159/000496426
- Martens, K., Pugin, B., De Boeck, I., Spacova, I., Steelant, B., Seys, S., Hellings, P. (2018). Probiotics for the airways: potential to improve epithelial and immune homeostasis. *Allergy*, 73(10), 1954-1963.
- Milwaukee, W. (2013). World Allergy Organisation (WAO) White Book on Allergy: Update 2013. World Allergy Organization; USA: 2013. In C. G. Pawankar R., Holgate S., Lockey R., Blaiss M., editors. (Ed.).
- Prime Ministry General Directorate of Legislation Development and Publication. Turkish Food Codex Food Labeling and Consumer Information Regulation (2017). Retrieved from <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2017/01/20170126M1-5-1.pdf>
- Sharma, G., Im, S. H. (2018). Probiotics as a Potential Immunomodulating Pharmabiotics in Allergic Diseases: Current Status and Future Prospects. *Allergy Asthma Immunol Res*, 10(6), 575-590. doi:10.4168/aair.2018.10.6.575
- Simpson, M. R., Dotterud, C. K., Storrø, O., Johnsen, R., Øien, T. (2015). Perinatal probiotic supplementation in the prevention of allergy related disease: 6 year follow up of a randomised controlled trial. *BMC dermatology*, 15(1), 1-8.
- Spacova, I., Ceuppens, J. L., Seys, S. F., Petrova, M. I., Lebeer, S. (2018). Probiotics against airway allergy: host factors to consider. *Dis Model Mech*, 11(7). doi:10.1242/dmm.034314
- Stiemsma, L. T., Turvey, S. E. (2017). Asthma and the microbiome: defining the critical window in early life. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 13, 1-9.
- Wang, H. T., Anvari, S., Anagnostou, K. (2019). The Role of Probiotics in Preventing Allergic Disease. *Children (Basel)*, 6(2). doi:10.3390/children6020024
- Wang, X., Yang, Y., Huycke, M. M. (2020). Risks associated with enterococci as probiotics. *Food Research International*, 129, 108788.
- West, C. E., Rydén, P., Lundin, D., Engstrand, L., Tulic, M. K., Prescott, S. L. (2015). Gut microbiome and

- innate immune response patterns in I g E-associated eczema. *Clinical & Experimental Allergy*, 45(9), 1419-1429.
- Yazdanbakhsh, M., Kremsner, P. G., Van Ree, R. (2002). Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science*, 296(5567), 490-494. doi:10.1126/science.296.5567.490
- Zhang, G. Q., Hu, H. J., Liu, C.Y., Zhang, Q., Shakya, S., Li, Z.Y. (2016). Probiotics for prevention of atopy and food hypersensitivity in early childhood: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 95(8).
- Zhang, J., Ma, J. Y., Li, Q. H., Su, H., Sun, X. (2018). Lactobacillus rhamnosus GG induced protective effect on allergic airway inflammation is associated with gut microbiota. *Cellular immunology*, 332, 77-84.
- Zhou, A., Lei, Y., Tang, L., Hu, S., Yang, M., Wu, L., Tang, B. (2021). Gut microbiota: the emerging link to lung homeostasis and disease. *Journal of Bacteriology*, 203(4), e00454-00420.