

PROBİYOTİKLER ve ALLERJİ*

PROBIOTICS and ALLERGY

A. Sibel AKALIN¹, Gülfem ÜNAL

Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Süt Teknolojisi Bölümü, İzmir

ÖZET: Probiyotikler, yeterli miktarlarda alındığında geleneksel beslenme etkilerinin ötesinde sağlık üzerinde olumlu etki gösteren canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır. Probiyotiklerin söz konusu olumlu etkilerinden biri bağırsak metabolizmasına etki ederek mukozal bağışıklığı uyarmasıdır.

Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada atopik egzema, astım ve diğer allerjileri kapsayan atopik hastalıklar ile gıda allerjilerinin belirtilerinin tedavisinde ve bunlardan korunmada bağırsaklarda kolonize olan bakterilerin rollerinden bahsedilmektedir. Probiyotiklerin mukozal bariyer fonksiyonunu geliştirerek allerjik reaksiyon üzerinde yararlı etki gösterdiği ve bunun yanında küçük çocuklar tarafından probiyotik tüketiminin bağışıklık sisteminin gelişimini olumlu yönde etkileyebileceği bildirilmektedir.

Lactobacillus rhamnosus, *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium bifidum* gibi probiyotikler süt proteininin neden olabileceği gıda allerjilerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Örneğin *Lactobacillus rhamnosus*'un muhtemelen bu proteinleri daha küçük peptidlere ve amino asitlere parçalamak suretiyle etki ettiği belirlenmiştir. Söz konusu bakterinin diyetlerine ilave edilen çocuklarda atopik dermatit belirtilerini azalttığı da tespit edilmiştir. Yeni doğan bebeklerde probiyotik kullanımı onları çocukluk döneminde oluşabilecek allerjilerden koruyabilmektedir.

Özellikle son yıllarda allerjik hastalıkların sık görülmesi sonucu konu ile ilgili çalışmalar artmakta ve Batılı toplumlarda bu hastalıkların tedavisinde toz, jel veya kapsül formunda probiyotikler kullanılmaktadır.

Anahtar Kelime: Probiyotik, allerji, atopik dermatit

ABSTRACT: "Probiotic" is defined as live microorganisms which promote health in addition to effects of traditional nutrition when used adequately. One of the mentioned effects of probiotics is to stimulate mucosal immunity by effecting gut metabolism.

Several recent studies have suggested a role for gut-colonising bacteria in preventing and treating manifestations of food allergy and atopic disease, including atopic eczema, asthma and other allergies. It is also mentioned that probiotics have beneficial effects on allergic reactions by improving mucosal barrier function and moreover probiotic consumption by children can effect the improvement of immunity system.

Probiotics such as *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* are used in treatment of food allergies associated with milk protein. For instance it is suggested that *Lactobacillus rhamnosus* can effect probably by breaking proteins into smaller peptides and amino acids. It is also determined that adding this bacteria to the diets of children, alleviates the symptoms of atopic dermatit. Probiotic consumption by new-born infants can also prevent them from allergies that can occur during childhood.

The prevalence of allergic diseases has increased, particularly in recent years so that the number of research is increasing. In Western societies probiotics are used in powder, gel or capsule forms in the treatment of allergic diseases.

Keywords: Probiotic, allergy, atopic dermatit

* Türkiye 8. Gıda Kongresinde sunulmuştur.

¹ E-posta: akalın@ziraat.ege.edu.tr

GİRİŞ

Probiyotik terimi, yeterli miktarlarda alındığında geleneksel beslenme etkilerinin ötesinde sağlık üzerinde olumlu etki gösteren canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır (Roberfroid 1999, Marteau , Seksik ve Jian 2002). Probiyotiklerin sağlık üzerinde ; protein ve vitamin metabolizmasını iyileştirmesi, antimikrobiyal etki göstermesi, ishal ve kabızlığı önlemesi, böbrek rahatsızlıklarını gidermesi, laktoz kullanımını iyileştirmesi, serum kolesterol düzeyini azaltması ve antikanserojenik aktivite göstermesi gibi sağlık üzerinde birçok yararı bulunmaktadır. Probiyotiklerin sağlık üzerine olumlu etkilerinden biri bağırsak metabolizmasına etki ederek mukozal bağıışıklığı uyarmasıdır (Kalantzopoulos 1997). Allerjinin sözlük anlamı ise bazı canlıların birtakım gıdalara veya ilaçlara karşı hastalık derecesinde gösterdikleri ters tepkidir. Genel olarak allerji organizmada etkenin yayılmasına karşı koyan, onu saptamaya savaşı ve bağıışıklığa benzeyen direnç hali yaratan bir reaksiyondur (Dönmez 1981).

İntestinal ve mukozal mikrofloranın iyileştirilmesi, bağırsakların gastrointestinal bölgede bulunan patojen bakterilere karşı koruma sağlayan bariyer fonksiyonu için temel oluşturmaktadır (Anonymous 1999).

Probiyotiklerin mukozal bariyer fonksiyonunu geliştirerek allerjik reaksiyon üzerinde yararlı etki gösterdiği bilinmektedir. Bunun yanında küçük çocuklar tarafından probiyotik tüketimi, bağıışıklık sisteminin gelişimini olumlu yönde etkileyebilmektedir. *Lactobacillus rhamnosus* (*Lactobacillus GG*) gibi probiyotikler, süt proteinini kaynaklı gıda allerji belirtilerinin bir kısmını azaltmada yardımcı olabilmektedir. Son 40 yılda Batılı toplumlarda allerjik hastalıkların daha yaygın hale geldiği görülmekte, probiyotiklerin bu konudaki etkileri büyük önem kazanmaktadır (Anonymous 2003).

Vücudun Bağıışıklık Sistemi ve Allerji

Bağıışıklık sisteminin kompleks düzeni, birbirini etkileyen mekanizmaları içinde bulundurur. Omurgalıların bağıışıklık sisteminin; mikroorganizmalar üzerindeki yabancı antijenleri doğru olarak tanıyan ve o organizmaları elimine eden birkaç organ ve çeşitli hücre tiplerinden oluşur. Bağıışıklık sisteminin organları kemik iliği, timus, dalak ve lenf bezleridir. Sistemin hücreleri lökositler veya beyaz kan hücreleridir. Lökositler 2 gruba ayrılır: 1) Doğal bağıışıklık sisteminin parçası olan nötrofil, monosit ve makrofajları içeren fagositler, 2) Spesifik bağıışıklığı sağlayan lenfositler.

İki çeşidi bulunan lenfositler farklı fonksiyonlara sahiptir. T hücreleri timusta bulunur. B hücreleri ise kemik iliğinde farklılaşma gösterir. B hücrelerinin %15'i peritonal boşlukta, %85'i ise kanda ve bağıışıklık sistem organlarında bulunur.

Yabancı bir antijen vücuda girdiğinde bağıışıklık sisteminin hücresel interaksyonu devreye girer. Bu interaksyon; spesifik, spesifik olmayan veya her iki özelliği de taşıyan bağıışıklık tepkisine neden olabilir. Antijene karşı ilk tepki spesifik olmayan bağıışıklık tepkisinden aktif fagositik hücrelerin yer aldığı enflamatuvar tepkiye doğru gerçekleşir (Pardigon , Alvarez, Rachid, Agüera and Gobbata 1995)

Vücut antijenlere karşı spesifik olarak iki yolla cevap verir. Humoral bağıışıklık, dolaşan B lenfositleri ile sağlanır. Aktivasyon sonucu B hücreleri (lenfositleri) enfeksiyona karşı bireyin spesifik savunması ile ilgili antikorlar (immunoglobulin - IgG, IgM, IgA, IgD ve IgE) üretirler. IgA bağırsak bağıışıklığında önemli rol oynar. Çoğu plazma hücresi de IgA üretir. Hücre kaynaklı bağıışıklık ise T lenfositleri ile ilgilidir. T lenfositlerinin yüzeyinde antijenik peptidleri tanıyabilen spesifik reseptörler bulunur. Bu tür bağıışıklık sindirim sistemindeki belirli viral bakteriyel enfeksiyonların kontrolünde oldukça önemli olabilir (Akarid et vd. 2002).

Yapılan tıbbi araştırmalar, egzema ve gıda allerjisi ile bağırsak geçirgenliği veya sindirim sistemindeki bağırsak duvarının boşlukları arasında yakın bir ilişki olduğunu saptamıştır. Bu durumun da büyük gıda partiküllerinin tamamen sindirilmeyen ve küçük partiküllere parçalanmadan önce kana karışmasıyla ortaya çıktığı bildirilmiştir. Sindirilmeyen gıdanın büyük molekülleri direkt olarak kana geçtiğinde bunlar vücudun herhangi bir yerindeki çeşitli hücrelere tutunurlar. Savunma faktörleri büyük gıda partikülleri çevresinde hareket etmeye başlar ve iltihaplanmayı stimüle eder. Bu durumda deri bir hedef konumunda ise, IgE antibadisinde dolaylı gö-

rülen iltihaplanma fazla miktarda histamin ve diğer savunma maddelerini oluşturur. Bu kimyasallar kaşıntılı ve kabukları pul pul soyulan egzema çeşidi ile kendini gösteren allerjik reaksiyona neden olurlar (Angelov 2003).

Bebeklerde atopik egzema veya dermatit, bağırsak rahatsızlığı ile birlikte görülmekte ve büyüme oranının azalmasına yol açmaktadır. Bu hastalığın klasik yöntemle tedavisi gıda kaynağının (elimine edici diyetler) antijeninin elimine edilmesini kapsamaktadır. Buna ek olarak immünoterapi ve bağırsak mikroflorası ile mukozanın stabilizasyonu da uygulanmaktadır. Dermatit veya inek sütü allerjisi olan çocuklar üzerinde probiyotik LAB suşlarının allerji belirtilerinden korunmadaki ve belirtileri azaltmadaki etkilerini değerlendirmek üzere klinik çalışmalar yürütülmüş; tümör negroz faktörünün (TNF) in vivo (fokal) düzeyinin oldukça azaldığı görülmüştür. Bunun yanında immünolojik parametreler ölçülmüş ve bağırsak iltihaplanmasının zayıfladığı saptanmıştır. Ayrıca çalışmada LAB suşlarının neonatal allerjide sağlıklı etki gösterdiği ispat edilmiştir (Dugas vd. 1999) .

Gelişen ülkelerin yarısından çoğu çocuklarda allerji problemleri yaşamaktadır. Araştırmacılar allerjiden korunmada bağırsak mikroflorasındaki spesifik mikropların , arasıra meydana gelen enfeksiyonlardan daha önemli olduğunu bildirmişlerdir. Gastrointestinal mikrofloranın muhtemelen şu antiallerjik prosesleri iyileştirdiği bildirilmiştir:

- ** T1 hücreleri
- ** Allerjik iltihaplanmaya neden olan T2 hücrelerinin baskılanmasında ve oral toleransın teşvik edilmesinde önemli bir role sahip olan büyüme faktörünün dönüşümünün meydana gelmesi
- ** Mukozal bağırsaklık savunmasında önemli bir bileşik olan IgA'nın üretilmesi

Probiyotiklerin Allerjiye Etkisi

Probiyotiklerin allerjik iltihaplanmada ve gıda allerjisinde etkin olduğu kanıtlanmıştır. Gastrointestinal bölgedeki mikroorganizmalar ile onların antijenleri arasındaki ilişki doğrudan hemen sonra başlamaktadır. Bunun takiben gastrointestinal mikroorganizmalar bağırsaklardaki lenfoid dokunun gelişmesindeki en erken ve en büyük uyarıcı etken haline gelmektedir (Mombelli ve Gismondo 2000, Rautava, Kalliomäki ve Isolauri 2002, Kankaanpää, Yang, Kallio, Isolauri ve Salminen 2002, Rosenfeldt vd 2003).

Probiyotikler aynı zamanda, gıda allerjilerinde çocuklarda sıklıkla eksik olan bağırsağa özgü IgA tepkisini artırır. Bunun yanında allerjik kişilerde bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirirler ve normal bağırsak mikroekolojisini restore ederler. Bazı probiyotikler ise in vitro ve in vivo koşullarda allerjik iltihaplanmalarla ilgili problemleri azaltırlar (Salminen, Ouwehand ve Isolauri 1998, Famularo ve Giuseppe 1998, Pelto , Laitinen ve Lilius 1999, Gil ve Rueda 2002).

Probiyotiklerin allerjiden korunmadaki kullanımları, atopik çocukların oral laktobasil alımlarının b büyüme faktörünü ve interlökin üretimini arttırdığını gösteren in vivo çalışmaların sonuçları ile desteklenmiştir.

Klinik deneysel çalışmalardan elde edilen bulgular, atopi ve atopik hastalıklardan korunmada ve bunların tedavisinde söz konusu antienflamatuar sitokinlerinin önemli bir role sahip olduğunu ve muhtemelen T1 hücrelerinden daha önemli olduğunu ortaya koymuştur. Bundan dolayı bağırsak mikroflorasındaki spesifik suşların kişinin fizyolojisinde ve immünolojisinde önemli etkileri bulunmaktadır.

Bilindiği üzere doğumdan sonraki ilk 5 ay içinde ve yaşam boyunca stabil bağırsak florası oluşuncaya dek bölgede hızlı ve sürekli bir kolonizasyon meydana gelir. Eş zamanlı olarak yeni doğan bebeklerin sahip olduğu T2 hücreleri atopik kişilerde baskın hale gelir. Bu proseste bağırsak mikroflorasının önemli bir rolü de mikroflorada bifidobakterlerin Clostridium grubu bakterilere oranında meydana gelen azalmanın, atopi ve atopik hastalıkların gelişiminde öncelikli olmasıdır (Kalliomaki 2001).

L. acidophilus ve *B. bifidum* gibi probiyotikler bağırsak bölgesine kolonize olmak için bağırsak duvarının iç kısmına yapışırlar. İlk olarak bu canlı organizmalar bağırsaklar boyunca bulunan alanlara yerleşebilmek için rekabete girer ve zararlı veya patojenik mikroorganizmaları inhibe etmek üzere bağırsak duvarlarına tutunurlar. Bu yararlı bakteriler aynı zamanda bağırsak duvarında toksik etkilerin sebep olduğu sızıntı veya yarıkları doldururlar ve stabilize ederler. Nebraska ve Creighton Üniversitelerinde yapılan çalışmalar sonucu probiyotik

bakterilerin mukozal bariyerdeki deliklerin minimize edilmesine yardım ederek antijenlerin zarar verici etkilerini azaltabileceği saptanmıştır. Probiyotiklerin bu etkileri rekabete açık bağlama mekanizmalarından kaynaklanmaktadır (Mattila-Sandholm vd. 1999, Macfarlane ve Cummings 1999, He vd. 2001).

Bifidobakterlerin ve laktobasillerin aynı zamanda bağışıklık reaksiyonlarını azaltarak bağırsak mukozasının zarar görmesine neden olan antijenlere karşı koruma sağlayan bir antibadi olan IgA üretimini arttırdığı belirlenmiştir. Bunun yanında IgE antibadileri, bağışıklık sistemi, yabancı saldırı sonucu alarm durumunda iken üretilirler. Fakat yararlı bakteriler yeterli miktarlarda bulunduğu, IgE antibadilerinin üretimini azaltmak üzere bağışıklık sistemine biyokimyasal uyarılar gönderirler. Bu da derinin minimum düzeyde zarar görmesini, minimum iltihaplanma riskini ve deriye minimum histamin geçişini sağlar.

Bağırsak bölgesinde yararlı bakterilerin varolmasının, egzemaya neden olan koşulları uzaklaştırmanın en iyi yolu olduğu görülmektedir. Vücuda probiyotik desteği sonucu sindirim bölgesinde laktobasil organizmalar ve bifidobakterler gibi çok sayıda canlı bulunabilmektedir. *L. acidophilus*, *L. bulgaricus* ve *B. bifidum* gibi probiyotikler toz, jel veya kapsül şeklinde kullanılabilir.

Bazı araştırmacılar; ince bağırsakta proteinlerin parçalanması ve zararlı organizmalarla mücadele etmek üzere hidrojen peroksit üretilmesi için sadece doğru *L. acidophilus* suşu kullanılması gerektiğini düşünmektedir. Ancak egzema hastalığı bulunan bir kişinin kolondaki toksinleri temizlemek üzere *B. bifidum* bakterisine de ihtiyacı vardır. Bunun yanında *L. bulgaricus*'ta zayıflamış bir bağışıklık sistemine yeni mesaj bağlantılarının kurulmasına yardımcı olmaktadır. Bundan dolayı kişilerin bu bakterilerden sadece birini seçme şansları bulunmamaktadır çünkü hepsine ihtiyaçları vardır. Uzun süreli egzema hastası olan kişilerin bu yararlı bakterileri toz formu ile jel formunu birlikte almaları gerekmektedir. Bunun yanında sadece kapsül kullanımı da mümkün olmakta ve bu yöntem daha kolay uygulanabilmektedir.

Bilindiği gibi egzema hastalığında deri, sağlıklı deriye nazaran daha yüksek oranlarda *Staphylococcus aureus* içermektedir. Bu zararlı bakteriye karşı deriye direkt olarak probiyotik uygulaması oldukça etkili olmaktadır. *L. acidophilus*'un merhem şeklinde uygulanması ise zedelenmiş deriyi rahatlatırken aynı zamanda yeni deri hücrelerinin sağlıklı bir şekilde gelişmesini sağlamaktadır. Bu tür uygulamalarda kısa sürede sonuç alınmaktadır. Bunun yanında topikal kortizon preparatı kullanılması yerine fazla miktarda yararlı bakteri içeren iyi bir probiyotik merhem kullanımı sonucu derinin incilmesi gibi bir problemle de karşılaşmamaktadır. Vücut içindeki sindirim etkilerinin dengelenmesi ve desteklenmesi ile oluşan yeni deriye dışarıdan rahatlatıcı faktörlerin oluşturulması, egzemanın rahatsız edici ve ağrılı deri problemleri ile başetmede yeni bir başlangıç olarak sayılmaktadır (Angelov 2003).

Lactobacillus rhamnosus suşu kullanarak yapılan bir çalışma, gıda allerjisine bağlı dermatit hastalığı olan 10 çocuk üzerinde yapılmıştır. Bir aylık süre sonunda probiyotik alan çocuklarda kontrol grubundakilere nazaran önemli gelişmeler saptanmıştır. Araştırmacılar antijen oluşumunun azaltılmasına neden olan iyileştirilmiş bağırsak bariyer fonksiyonunun çocuklarda görülen klinik gelişmelerden sorumlu olduğu sonucuna varmışlardır (Wolfson, 1999). *L. rhamnosus*'un olumlu etkisi yapılan diğer çalışmalarda da belirlenmiştir (Apostolou vd. 2001, Kirjavainen 2001, Koop-Hoolihan 2001, Murch 2001, Wold 2001, Saarela, Lähteenmäki, Crittenden, Salminen ve Matilla-Sandholm 2002).

Mirkin'in (2002) yaptığı çalışma, hamile ve emziren kadınların probiyotiklerle beslenmesinin bir deri hastalığı olan atopik dermatitten korunmaya yardımcı olduğunu göstermiştir. Atopik dermatit; başta deri kıvrımlarında, çocuk bezi kullanım alanlarında ve yanıklarda meydana gelen kaşıntı yapan kızarıklık veya isilik şeklindedir. Bağırsaklarda gelişen yararlı bakteriler olan probiyotikler kolonda emilemeyen gıdaları söz konusu hastalıktan korumaya yardımcı olan kimyasal maddelere dönüştürmede etkili olmaktadır.

Son yapılan araştırmalar, yeni doğan bebeklerde ve annelerinde probiyotik uygulamasının çocukluk dönemindeki allerjilerden korunmaya yardımcı olduğunu göstermektedir. Allerji uzmanları zararsız bakterilerin çocukların bağışıklık sistemlerini allerjik reaksiyonlara karşı dayanıklı kıldığını ispat etmişlerdir.

Kalliomaki vd (2001), risk altında olan bebeklerde allerji gelişimini önlemek üzere allerjik iltihaplanma ve gıda allerjilerinin tedavilerinde etkin ve erken yaşlarda güvenilir olan, bağırsaklarda doğal olarak bulunan *Lactobacillus rhamnosus* bakterisi türünü kullanmışlardır. Araştırmacılar bir grup hamile kadına birkaç hafta boyunca her gün probiyotik kapsüllerini vermişlerdir. Doğumdan sonra 6 ay boyunca emziren kadınlar probiyotik alımına devam etmiş, süt emmeyen bebekler ise tedaviye direkt probiyotik alımı ile devam etmiştir. Çalışma için seçilen bütün bebeklerin ailelerinde veya kardeşlerinde allerji hastalığı olduğundan, bebeklerin büyük risk altında oldukları düşünülmüştür.

Bebekler 2 yaşına geldiklerinde, %35'inde deriyi zedelemiş, kırmızı ve kaşıntı yapan allerjik egzema (atopik egzema) gelişimi gözlenmiştir. Çocukların altısında astım, birinde de allerjik rinit saptanmıştır. Probiyotik alan grupta atopik egzemanın görülme sıklığının ise kontrol grubuna göre yarı yarıya olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar elde ettikleri sonuçlar doğrultusunda, çocuklarda büyük risk taşıyan atopik hastalıktan korunmada *Lactobacillus rhamnosus*'un etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bunun yanında bağırsak mikroflorasının atopik hastalıktan korunmada muhtemelen doğal immünomodülatörlerin ve probiyotiklerin fazla araştırılmamış bir kaynak olduğunu da belirtmişlerdir (Kalliomaki vd 2001).

SONUÇ

Görüldüğü üzere probiyotiklerin allerjiler üzerindeki olumlu etkisi çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiş ve yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur.

Elde edilen sonuçlar, bağırsaklarda yaşayan bakterilerin aynı zamanda bağırsıklik sistemini allerjik reaksiyonlardan uzak tutabildiğini göstermiştir. Bunun yanında bağırsık mikroflorasının henüz çok geniş çaplı araştırılmamış olmasına rağmen nadir rastlanan immünomodüler özelliklere sahip olduğu ortaya konmuş, bu özelliklerin atopik ve diğer immünolojik hastalıklara karşı savaşta vazgeçilmez olduğu vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

- Akarid K, Antoine JM, Auboiron S, Sicard RB, BraescoV, Freitas M, Meance S, Neant F, Moulay L. 2002. The three lines of defense in human intestine. Effect of probiotics on body's natural defences. Danone Nutritopics No:25, France.
- Angelov A. 2003. Eczema, Exclusive New Probiotics Magazine.
- Anonymous 1999. Scientific Concepts of Functional Foods In Europe Consensus Document. British Journal of Nutrition 81 : 1-27.
- Anonymous 2003. Probiotics-Friendly Bacteria with a Host of Benefits.
- Apostolou E, Pelto L, Kirjavainen PV, Isolauri E, Salminen SJ, Gibson GR. 2001. Differences in the gut bacterial flora of healthy and milk-hypersensitive adults, as measured by fluorescence in situ hybridization. FEMS Immunology and Medical Microbiology Vol. 30, Issue 3: 217-221.
- Dönmez F. 1981. Süt ve Süt Mamüllerinden Meydana Gelen Zehirlenmeler ve Allerjiler (Lisans Semineri). E.Ü. Ziraat Fak. Ziraat Teknolojisi Bölümü.
- Dugas B, Mercenier A, Lenoir-Wijnkoop J, Arnaud C, Dugas N, Postaire E. 1999. Immunity and probiotics. Immunology Today Vol. 20, Issue 9: 387-90.
- Famularo G, Simone CD. 1998. Oral bacteriotherapy. Immunology Today Vol. 19, Issue 10: 486-487.
- Gil A, Rueda R. 2002. Interaction of early diet and the development of the immune system. Nutrition Research Reviews 15 (2): 263-92.
- He F, Ouwehand AC, Isolauri E, Hashimoto H, Benno Y, Salminen S. 2001. Comparison of mucosal adhesion and species identification of bifidobacteria isolated from healthy and allergic infants. FEMS Immunology and Medical Microbiology Vol. 30, Issue 1 : 43-47.
- ISGNAS. 2004. http://www.isgnas.org/docs/intest_immune_syst.html
- Kalantzopoulos G. 1997. Fermented Products with Probiotics Qualities. Anaerobe Vol. 3, No: 2/3 April / June: 185-190.
- Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kera P, Koskinen P, Isolauri E, 2001. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2001 Apr 7 ;357:1076-9.

- Kankaapää PE, Yang B, Kallio HP, Isolauri E, Salminen SJ. 2002. Influence of probiotic supplemented infant formula on composition of plasma lipids in atopic infants. *Journal of Nutritional Biochemistry* 13: 364-369.
- Kirjavainen PV, Apostolou E, Arvola T, Salminen SJ, Gibson GR, Isolauri E. 2001. Characterizing the composition of intestinal microflora as a prospective treatment target in infant allergic disease. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* Vol. 32, Issue 1: 1-7.
- Kopp-Hoolihan L. 2001. Prophylactic and Therapeutic Uses of Probiotics. *Journal of American Dietetics Association*, Vol.101, Issue 2 : 229-241.
- Kurmann JA. 1982. The Development and Significance of New Cultures With Bifidobacteria as an Example Institut Agricole Grangeneuve, 1725 Poseieux, Switzerland, *Nort European Dairy Journal* No: 3/38: 65-74.
- Macfarlane G, Cummings J. 1999. Effect of probiotics on intestinal immunity. *British Medical Journal* 318: 999-1003.
- Marteau P, Seksik P, Jian R. 2002. Probiotics and health: new facts and ideas. *Current Opinion in Biotechnology*, 13:486-489.
- Mattila-Sandholm T, Blum S, Collins JK, Crittenden R, Vos W, Dunne C, Fonden R, Grenov G, Isolauri E, Kiely B, Marteau P, Morelli L, Ouwehand A, Reniero R, Saarela M, Salminen S, Saxelin M, Schiffrin E, Shanahan F, Vaughan E, Wright A, 1999, Probiotics: towards demonstrating efficacy. *Trends in Food Science & Technology* Vol. 10, Issue 12: 393-399.
- Mirkin G. 2002. Probiotics Help Prevent Eczema. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* Feb. Vol 109, No:1 : 119-121.
- Mombelli B, Gismondo MR. 2000. The use of probiotics in medical practice. *International Journal of Antimicrobial Agents*. Vol. 16, Issue 4: 531-536.
- Murch SH. 2001. Toll of allergy reduced by probiotics. *The Lancet* Vol. 357, Issue 9262: 1057-1059.
- Pardigon G, Alvarez S, Rachid M, Agüera G, Gobbata N. 1995. Immune System Stimulation by Probiotics. Symposium: Probiotic Bacteria For Humans: Clinical Systems For Evaluation of Effectiveness. *J. Dairy Sci.* 78 : 1597-1606.
- Pelto L, Laitinen I, Lilius E. 1999. Current perspectives on milk hypersensitivity. *Trends and Food Science & Technology* Vol. 10, Issue 6-7: 229-233.
- Rautava S, Kalliomäki M, Isolauri E. 2002. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* Vol. 109, Issue 1: 119-121.
- Roberfroid MB .1999. Functional Foods. *Danone World Newsletter* No:18.
- Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, Paerragaard A. 2003. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* Vol. 111, Issue 2: 390-395.
- Saarela M, Lähteenmäki L, Crittenden R, Salminen S, Mattila-Sandholm T. 2002. Gut bacteria and health foods- the European perspective. *International Journal of Food Microbiology* Vol. 78, Issue 1-2: 99-117.
- Salminen S, Ouwehand AC, Isolauri E. 1998. Clinical Applications of Probiotic Bacteria. *International Dairy Journal* Vol. 8, Issue 5-6:563-572.
- Wold AE. 2001. Immune effects of probiotics. *Scandinavian Journal of Nutrition* Vol. 45: 76-85.
- Wolfson D. 1999. A Probiotics Primer, *Nutrition Science News*, June.