

Alerjik Hastalıklarda Mikrobiyotanın Önemi

The Importance of Microbiota in Allergic Diseases

Öz

Alerjik hastalıklar dünya nüfusunun önemli bir kısmını etkilemektedir. Süt çocuklarında alerji sıklığı %10 birinci kuşak akrabalarında atopik zemin varsa %20-30'a kadar yükselmektedir. Son yıllarda alerjik hastalıkların başlangıcı ve duyarlanmanın artmasında bağırsak florasının etkileri tartışılmaktadır. Flora immünolojik ve inflamatuvar sistemik yanıtı düzenliyor olabileceği fikri ile alerjik hastalıkların sıklığının artışı ile intestinal flora hipotezi ileri sürülmüştür. Bu derlemede alerjik hastalıklarda mikrobiyotanın rolü ile ilgili son gelişmeler özetlenmiştir.

Abstract

Allergic diseases affect a significant part of the world population. The incidence of allergies in infancy is 10% but if there is an atopic background in the first generation relatives up to 20-30%. In recent years, the effects of intestinal flora have been debated in the onset of allergic diseases and in the increase of sensitization. The intestinal flora hypothesis has been proposed with the idea that flora may regulate the immunological and inflammatory systemic response and the increased frequency of allergic diseases. This review summarizes recent developments in the role of microbial in allergic diseases.

Son yıllarda alerjik hastalıkların sıklığında ve getirdiği yüklerde belirgin bir artış bulunmaktadır. Alerji sıklığı ailede alerji öyküsü yoksa %10, öykü mevcut ise %20-30 oranına yaklaşmıştır (1). Çocuklarda erken başlangıçlı atopik egzema ve ailede alerjik astım olması hastada atopinin devamında büyük risk oluşturmaktadır. Son çalışmalarda infantlarda atopik egzema riskinde %10-30 bir artış saptanmıştır (2).

Alerjik hastalıkların gelişme riski genetik alt yapı ve çevresel maruziyetinin kompleks bir etkileşimi ile artmaktadır (3). Alerji modern yaşam ile beraber tekiklenmekte olup sebeplerinden biri genel olarak modern yaşam şekillerimizden kaynaklanan mikrobiyal yoksunluk olarak düşünülmektedir. Bu sorundan yola çıkılarak doğal floramızdaki değişikliklerin immun regülasyona ve alerji riski gelişmesindeki toleransa zarar vermekte olduğu belirtilmektedir (4,5). "İntestinal floramız immünoloji ve inflamatuvar sistemik cevabımızı düzenlemekteseyse de etkilenmesi halinde duyarlanma ve alerji gelişimi olabilir mi? Bağırsak ilişkili lenfoid doku (GALT) ve bağırsağın mikroorganizma maruziyeti ile tolerans gelişmesi halinde alerji önlenebilir mi?" soruları ile intestinal flora hipotezi ileri sürülmüştür (6).

Uzm. Dr. Seda Şirin KÖSE,
Prof. Dr. Özkan KARAMAN
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp
Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve
Hastalıkları Çocuk Allerjisi ABD.

Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:

Prof. Dr. Özkan KARAMAN
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp
Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve
Hastalıkları Çocuk Allerjisi ABD.
Şaireşref Bulvarı No: 81 Kat 2 Daire
1 Alsancak / Konak / İzmir

Tel/phone: +90 232 464 60 00
mail: ozkan.karaman@deu.edu.tr

Anahtar Kelimeler:

Alerji, Probiyotik, Mikrobiyota

Keywords:

Allergy, Probiotic,
Microbiota

Geliş Tarihi - Received
16/12/2016
Kabul Tarihi - Accepted
10/01/2017

Probiyotikler, gıdaların içinde belli dozlarda alındığında insan sağlığına faydalı canlı mikroorganizmalardır. Yoğurt ya da fermente süt ürünlerinde probiyotikler mevcuttur fakat her gün aldığımız ve tükettiğimiz gıdalardaki probiyotikler tedavi edici miktarda değildir. İntestinal florada yaklaşık 1014 mikroorganizma yaşamaktadır. Tüm vücuttaki hücre sayısının 10 katı ve insan genomunun büyüklüğünün yaklaşık 30 katı genişliğinde olup yaşam stili ve coğrafik faktörlere göre sayıları kişiden kişiye değişebilmektedir (7). Probiyotikler ‘yaşayan mikroorganizmalar’ yeterli miktarda verildiğinde konakçısına sağlık sunabileceği Besin ve Tarım Organizasyonu (FAO) ve Dünya Sağlık Örgütleri (WHO) tarafınca 2001 yılında bildirilmiştir.

Probiyotikler genellikle laktik asit bakterileri olup *Lactobacillus*’un *Acidophilus*, *Bulgaricus*, *Casei*, *Plantarum*, *Rhamnosus GG* türlerinin epitelyal hücrelere yapışarak patojen kolonizasyonunu azaltmak ve metabolit üretimi ile patojen bakterileri yok etmek gibi önemli özellikleri mevcuttur (8). Yine *Lactobacillus Casei*’nin immün yanıtı stimüle ederek enterobakteriyel enfeksiyonları önlediği, *Lactobacillus GG*’nin rota virüste oral aşı olarak da kullanıldığı bildirilmiştir (9,10).

Lactobacillus ve *Bifidobacter* gibi pek çok türle ilgili çalışmalar bulunsa da tüm türlerle ilgili kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Probiyotiklerin fagosit yanıtını ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini etkileyerek immünmodülatör etki ile tedavi edici ve önleyici olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir (11).

Alerjik hastalıklarda yardımcı T1/ T2 hücrelerinin oranı yardımcı T2 hücreleri lehine artmıştır. İnterlökin 4, 5, 13 ve immünglobulin E artışı söz konusudur. Probiyotikler bağırsak mikro çevresini, lokal mikroflora ve sitokin sentezini düzenleyerek değiştirmektedir. Probiyotikler, enterositlerdeki Toll-like reseptörleri (TLR) ve proteoglikan tanıyıcı proteinlere etkili olarak dendritik hücre, Th1 aktivasyonuna yol açar ve Th1 sitokinleri artırıp Th2 sitokinleri azaltır. Mukozal IgA sekresyonunu, alerjen spesifik B ve T hücre yanıtını düzenler (12,13). Toll-like reseptör (TLR) aracılı anti-inflamatuvar yanıtı artırır. TLR-2, 4, 9 enterositlerden salınarak TNF β , prostaglandin E2 artışına neden olur. Tolerojenik dendritik hücrelerin gelişimini destekler (14). Son çalışmalar bakteri-konak etkileşiminin T regülatör hücrelerin salınımını uyararak interlökin 10 ve TGF- β artışının olduğunu göstermektedir. Hangi probiyotikğin hangi yol ile doğal ve adaptif immün yanıtı etkilediği ve hangi hastalıklara etkili olduğu hala çok karışık ve tanımlanmamış bir

mekanizma içermektedir (15).

Süt çocukluğunda mikrobiyal uyarmı ile immün sistemin gelişebileceği ve Th2 dengesi oluşabileceği hipotezi düşünülmüş ve hipoteze göre infantın bağırsak flora farklılığına göre alerji riski değişmekte olduğu belirtilmiştir (16). 2 yaş civarı alerjik çocukların intestinal flora çeşitliliğinin incelendiği bir çalışmada, *Lactobacilli* ve *Bifidobacteria* alerjik olmayan infantların, koliform bakteriler ve *Staphylococcus aureus* alerjik infantların florasında daha sık görülmüştür (17).

İmmün yanıt açısından solunum ve sindirim sisteminin fonksiyonlarının benzer olduğu düşünülmektedir. Mukoza ilişkili lenfoid doku, peyer plaklarından oluşmakta ve sekreteruar Ig A üretiminden sorumludur. Peyer plaklarının solunum sistemindeki eş değeri bronş ilişkili lenfoid dokudur. İntestinal permeabilite ve bakteriyel floradaki değişiklikler atopik dermatit ve solunumsal alerjik hastalıkları olan olgularda daha sık görülmesi nedeniyle respiratuvar ve gastrointestinal mukoza sistemleri arasında fonksiyonel bir bağlantı olduğu düşünülmektedir (18). Diyetdeki protein antijenlerinin geçişi alerjik hastalardaki bağırsaklardaki geçirgenliğin artışı nedeniyle artmaktadır. Probiyotikler intestinal inflamasyonu, Ig E üretimini, Peyer plaklarının antijen alımını ve intestinal geçirgenliği azaltmaktadır. Atopik marşın ilk basamağı olan atopik dermatitte etkili olduğu düşünülmekte, buna sekonder olarak ileride oluşabilecek astım riskini de azaltabileceği ön görülen çalışmalar mevcuttur (19).

Atopik dermatiti olan ve anne sütü alan 27 infantta; whey içeren yoğun hidrolize mamaya ilave olarak *Bifidobacterium Lactis Bb-12* veya *Lactobacillus GG* alanlarda, probiyotik desteği olmayanlara göre atopik dermatit skorları ve idrarda eozinofil protein X belirgin düşük olarak saptanmıştır (20). Başka bir çalışmada inek sütü alerjisi ile atopik egzeması olan süt çocuklarında *Lactobacillus GG* yoğun hidrolize mamalarına eklendiğinde atopik egzemada düzelme, fekal α 1-anti tripsin ve TNF α miktarında azalma olduğu saptanmıştır (21).

Probiyotiklerin alerjik rinitteki katkısı ile ilgili olarak Wang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada fermente süte *Lactobacillus Paracasei-33* veya plasebo eklenecek 80 perennial alerjik rinitli çocuğa yaşam kalitesi anketi uygulanmış ve probiyotik kullanan grupta yaşam kalitesi skorları yüksek olarak görülmüştür (22).

Bacillus Clausii desteği verilen alerjik rinitli çocukların total nazal semptom skorlarında iyileşme, nazal eozinofil sayısında azalma, antihistaminik ihtiyacı olan günlerin sayısında azalma olduğu görülmüştür (23).

Probiyotiklerin alerjik hastalıkların birincil korunmasında görev almakta olduğu düşünülerek alerjik hastalıkların gelişiminin önlenmesinde etkili olduğu düşünülen non-enteropatojenik E. Coli kolonizasyonu doğumda yüksek olan hastalara 10. ve 20. yıllarında alerjik hastalık varlığını tarayan ISAAC anketi uygulanmış ve anket skorları çok daha düşük bulunmuştur (24).

Lactobacillus GG'nin immunmodülatör aktivitesi anne beslenmesine ilave edilerek 62 anneye gebeliğin son ayında ve emzirmenin ilk 3 ayında verilmiş, sonuç olarak anti inflamatuvar TGFβ2 plaseboya göre artmış olarak bulunmuştur. Lactobacillus'un immunprotektif etkiyi arttığı düşünülmektedir. En iyi sonuçlar da kord kanında IgE konsantrasyonu yüksek olan bebeklerde görülmüştür (25).

Klinik çalışmaların artmasıyla probiyotiklerin atopik marşa etkisi gösterilirse ileriki dönemlerde astım önlenmesinde probiyotiklerin kullanılabilmesi fikri oluşmaktadır (26). 2007 Cochrane metaanalizine göre infantlarda probiyotik eklenmesinin alerjik hastalıkları ya da gıda hipersensitivitesini önlemede yetersiz kanıt seviyesinde olduğu bildirilmiştir. Genellikle laktik asit bakterileri ve bifido bakterinin karışık suşlarının pre/post perinatal kullanımı ile çalışmalar yapılmış ve probiyotiklerin egzemayı önlemede ılımlı etkileri olduğu gösterilmiş alerjik astım ve rinitte bir kaç kısıtlı çalışma olsa da diğer alerjik hastalıklarda genel olarak bir etki kanıtlanamamıştır. Dünya Alerji Organizasyonu (WAO) tüm bu verilere dayanarak probiyotiklerin alerjiyi önleyebilirliği ile ilgili Kasım 2014'te toplanarak 2015 tarihli bir kılavuz yayınlamış ve panele alerjistler, pediatristler, birinci basamak klinisyenler, araştırmacılar ve metadolojistler katılmıştır. Kanıt düzeyleri yüksek orta, düşük, çok düşük olarak değerlendirilmiştir.

Panelde ‘‘probiyotiklerin hamilelik döneminde kullanılması ebeveynleri ya da kardeşlerinde alerjik rinit, astım, egzema ya da besin alerjisi gibi atopik zemin bulunan bebeklerde alerjiyi önleyebilir mi?’’ sorusu tartışılmış ve sekiz çalışmada astım/wheezing gelişimini önlemede hamilelik döneminde verilen probiyotikler ile plasebo arasında belirgin bir fark bulunmadığı, beş çalışmada alerjik rinitin gelişmesinin önlenmesinde probiyotiklerin etkisinin olmadığı, sekiz çalışmada plasebo yerine probiyotik kullanılmasıyla egzema sıklığını azalttığı görülmüştür. Herhangi bir alerji gelişip gelişmediğini araştıran 3 çalışmada da probiyotikler etkin bulunmamıştır. Sonuç olarak, WAO'nun önerisine göre çocuklarında yüksek alerji riski olan hamile kadınlarda probiyotiklerin kullanımı atopik dermatiti önlemek amacıyla çok düşük düzey kanıt seviyesinde önerilmektedir. Çocuklarda diğer alerji çeşitlerini önleme ile ilgili olarak ise kanıt eksikliği bulunmaktadır.

Yan etkilerle ilgili çok az çalışma olmakla birlikte yapılan çalışmalarda genellikle kusma, ishal, kabızlık, ağlama, pişik gibi kısa süreli ve hafif yan etkiler bildirilmiştir. Üç çalışmada yan etkiler açısından plasebo ile probiyotikler arasında belirgin bir fark saptanamamıştır. Uzun dönem etkileri ile ilgili ise veri bulunmamaktadır.

Avrupa Astım Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği (EAACI) de hamilelik döneminde probiyotikten zengin beslenme ya da probiyotik desteği almanın çocukta gıda alerjisini önleyebileceğini gösteren bir kanıt olmadığını belirtmiştir.

‘‘Probiyotiklerin emziren annelere destek olarak verilmesi çocuğu alerjik hastalıklardan korumada etkili mi?’’ sorusu tartışılarak dört çalışmada emzirme dönemi ile birlikte hamilelikte ve/veya infanta destek olarak verildiği, plasebo ve probiyotik arasında astım/wheezing gelişimini önlemede belirgin bir fark saptanmadığı görülmüştür. İki çalışma her hangi bir alerjik hastalığı önlemeye yönelik araştırmış sonuç olarak herhangi bir yararı veya zararı gösterilememiştir. Sonuç olarak emziren kadınlarda kullanımında düşük düzey kanıt seviyesinde egzema riskini azaltabilmekle beraber, diğer alerjik hastalıklara bir etkisi gösterilememiştir. Çalışmalarda uzun dönem takiplerin gerekliliği olduğu belirtilmiştir. Besinlerden aldığımız probiyotiklere göre takviye destek şeklinde verilmesinin yararı ve probiyotik çeşitlerinin etki farklılığı ise bilinmemektedir.

EAACI ise emziren kadınların diyetlerine takviye amaçlı probiyotik verilmesinin gıda alerjisini ve diğer alerjik hastalıkları önlediğine dair bir kanıt bulunmamakta olduğunu belirtmiştir.

WAO panelinde ‘‘Süt çocuklarında probiyotik kullanımının alerjik hastalıklarının önlenmesindeki yeri nedir?’’ sorusu tartışılmıştır. Yirmi üç çalışma derlenerek 7 çalışmada sadece süt çocuklarında, 8 çalışmada hamilelik ve süt çocukluğu döneminde, 8 çalışmada hamilelik ve emzirme döneminde probiyotik verilen 4-36 ay arası çocuklar izlenmiş ve egzema gelişimini önleyebileceği düşük kanıt düzeyinde belirlenmiştir. 9 çalışmada astım-wheezing gelişimini önlemede plasebo ve probiyotik arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır. 4 çalışmada herhangi bir alerjik hastalık gelişimi açısından belirgin bir fark görülmemiştir.

Perinatal ve infant dönemde *Lactobacillus Reuteri* desteği, IgE ilişkili alerjiyi süt çocukluğunda azalttığı düşünüülerek okul çağındaki çocuklarda astım ve alerjik rino-konjonktivit üzerindeki etkisi ve uzun dönem yan etkileri göz önünde bulundurularak yapılan bir çalışmada ailede alerji öyküsü olan 232 olguya *L.Reuteri* hamileliğin son ayında anneye ve ilk 1 yaşta çocuğa verilmiş, 184'ünün 7 yıllık kontrolleri tam olarak yapılarak 7 yaşında alerjik astım ve deri prick testi pozitifliği açısından araştırılmıştır. Astım sıklığı %15 oranında probiyotik %16 plasebo grubunda, alerjik rinit ve rinokonjonktivit sıklığı %25 probiyotik %20 plasebo grubunda, egzema sıklığı %21 probiyotik %19 plasebo ve deri prik testi pozitifliği %29 probiyotik %26 plasebo grubunda benzer olarak görülmüştür. Olgular büyüme indeksi ve gastrointestinal semptomlar ve yan etkileri açısından benzer oranlara sahip olup solunum fonksiyon testinde FENO, FEV1, FEV1/FVC, reverzibilite sonuçları benzer olarak görülmüştür. *L.Reuteri* kolonizasyonu doğumdan 6 aya kadar Th2'yi azaltan Th1'i arttıran kemokinler ile ilişkili bulunmuş fakat 6 aydan sonra bu etki görülemedi, nedeni ise net belirlenememiştir. *L.Reuteri* kolonize olup probiyotik destek tedavisi almayan infantların Th2/Th1 kemokin oranı düşük olarak saptanmıştır. Çalışmada verilen 108 bakteri/gün dozu çok düşük olması nedeni ile kalıcı immünolojik etki yapamadığı düşünülmüştür. Sonuç olarak *L.Reuteri*'nin 2 yaşa kadar IgE ilişkili egzemaya plaseboya göre geçici bir etkisi olabileceği (%40 *L. Reuteri* -%23 plasebo), uzun dönem etkisinin olmadığı, okul çağında solunum yolu alerjik hastalıklarında da anlamlı bir fark olmadığı belirtilmektedir (27).

Probiyotiklerin astım ve alerjik rinit ile olan ilişkisinde yapılan başka bir çalışmada içeriğinde *L. Casei* bulunan fermente süt hastalara verildiğinde alerjik astım ve rinit sıklığı açısından kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış fakat rinit probiyotik alan çocuklarda daha az görülmüştür (28).

Sonuç olarak, EAACI, WAO, FAO, WHO gibi önemli sağlık örgütleri probiyotiklerin insan yaşamının her hangi bir döneminde kullanımını şu anki bilgiler ile alerjik astımı önlemek amacı ile önermemektedir. Egzema gelişimini önlediğine ilişkin ise sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Atopik marşın gelişimini önleyerek ilerleyen yaşlarda ortaya çıkabilecek alerjik hastalıkların gelişmesinde oynadığı rol ile ilgili uzun dönem çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Probiyotiklerin hangi yaşta başlanacağı, ne kadar süre kullanılacağı, dozajı, tekli ya da çoklu tür probiyotik kullanımı ve mamalara ilave edilme gerekliliği önümüzdeki yıllarda yanıt bekleyen sorulardır (29).

Kaynaklar

1. Cuello-Garcia CA, Brožek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Terracciano L, Gandhi S, Agarwal A, Zhang Y, Schünemann HJ. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2015.
2. Draaisma E, Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, Pérez-Fernández V, Brand PL; EISL Study Group. A multinational study to compare prevalence of atopic dermatitis in the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Jun;26(4):359-66.
3. Hoffman S, Stemmler S. Unravelling the complex genetic background of atopic dermatitis: from genetic association results towards novel therapeutic strategies. *Arch Dermatol Res*. 2015 Oct;307(8):659-70.
4. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, Akdis CA, Benjaponpitak S, Caraballo L, Demain J, Portnoy J, von Hertzen L; WAO Special Committee on Climate Change and Biodiversity. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ J*. 2013.
5. Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, Koskinen K, Torppa K, Laatikainen T, Karisola P, Auvinen P, Paulin L, Mäkelä MJ, Vartiainen E, Kosunen TU, Alenius H, Haahtela T. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 May 22;109(21):8334-9.
6. Shreiner A, Huffnagle GB, Noverr MC. The "Microflora Hypothesis" of allergic disease. *Adv Exp Med Biol*. 2008;635:113-34.
7. Björkstén B. Genetic and environmental risk factors for the development of food allergy *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 5 (2005), pp. 249–253.
8. M. De Vrese, J. Schrezenmeir Probiotics, prebiotics, and synbiotics *Adv Biochem Eng Biotechnol*, 111 (2008), pp. 1–66.
9. Matsuzaki T. Immunomodulation by treatment with *Lactobacillus casei* strain Shirota *Int J Food Microbiol*, 41 (1998 26), pp. 133–140.
10. Isolauri E, Joensuu J, Suomalainen H, Luomala M, Vesikari T. Improved immunogenicity of oral DxRRV reassortant rotavirus vaccine by *Lactobacillus casei*GG Vaccine, 13 (1995), pp. 310–312
11. Fiocchi A, Burks W, Bahna SL, Bielory L, Boyle RJ, Cocco R et al. WAO Special Committee on Food Allergy and Nutrition. Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (CUPPA): A World Allergy Organization Position Paper. *World Allergy Organ J*. 2012 Nov;5(11):148-67.
12. Winkler P, Ghadimi D, Schrezenmeir J, Kraehenbuhl J.P. Molecular and cellular basis of microflora–host interactions *J Nutr*, 137 (Suppl 2) (2007), pp. S756–S772.
13. Toh Z.Q, Anzela A, Tang M.L, Licciardi P.V. Probiotic therapy as a novel approach for allergic disease *Front Pharmacol*, 3 (2012), p. 171.
14. RL Bergmann, G Edenharter, KE Bergmann, J Forster, CP Bauer, V Wahn, et al. Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years *Clin Exp Allergy*, 28 (1998), pp. 965–970.

15. Gourbeyre P, Denery S, Bodinier M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: impact on the gut immune system and allergic reactions *J Leukoc Biol*, 89 (2011), pp. 685–695.
16. Sepp E, Julge K, Vasar M, Naaber P, Bjorksten B, Mikelsaar M. Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants *Acta Paediatr*, 86 (1997), pp. 956–961.
17. Bjorksten B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children *Clin Exp Allergy*, 29 (1999), pp. 342–346.
18. Munoz F-Lopez Mucosal allergy and probiotics *Allergol Immunopathol*, 32 (2004), pp. 313–315.
19. Hijazi Z, Molla AM, Al-Habashi H, Muawad WM, Sharma PN. Intestinal permeability is increased in bronchial asthma *Arch Dis Child*, 89 (2004), pp. 227–229.
20. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema *Clin Exp Allergy*, 30 (2000), pp. 1604–1610.
21. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy *J Allergy Clin Immunol*, 99 (1997), pp. 179–185.
22. MF Wang, HC Lin, YY Wang, CH Hsu. Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria *Pediatr Allergy Immunol*, 15 (2004), pp. 152–158.
23. G Ciprandi, A Vizzaccaro, I Cirillo, A Tosca. Bacillus clausii effects in children with allergic rhinitis *Allergy*, 60 (2005), pp. 702–703.
24. R Lodinova-Zadnikova, B Cukrowska, H Tlaskalova-Hagenova. Oral administration of probiotic *Escherichia coli* after birth reduces frequency of allergies and repeated infections later in life (after 10 and 20 years) *Int Arch Allergy Immunol*, 131 (2003), pp. 209–211.
25. P. Kirjavainen, T Arvola, S. Salminen, E Isolauri. Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: a target of bifidobacterial therapy at weaning? *Gut*, 51 (2002), pp. 51–55.
26. Del Giudice MM, Rocco A, Capristo C. Probiotics in the atopic march: highlights and new insights. *Dig Liver Dis*. 2006 Dec;38 Suppl 2:S288-90.
27. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Björkstén B, Oldaeus G, Jenmalm MC. No effect of probiotics on respiratory allergies: a seven-year follow-up of a randomized controlled trial in infancy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 Sep;24(6):556-61.
28. Tang RB, Chang JK, Chen HL. Can probiotics be used to treat allergic diseases? *J Chin Med Assoc*. 2015 Mar;78(3):154-7.
29. Foisy M, Boyle RJ, Chalmers JR, Simpson EL, Williams HC. Overview of Reviews The prevention of eczema in infants and children: an overview of Cochrane and non-Cochrane reviews. *Evid Based Child Health*. 2011 Sep;6(5):1322-1339.