



Allerjik Hastalıklarda Probiyotiklerin Rolü ve Kullanımı: Literatürün Gözden Geçirilmesi

Role and Use of Probiotics in Allergic Diseases: Review of the Literature

Öner Özdemir

Öz / Abstract

Atopik dermatit dâhil allerjik hastalıkların prevalansı son bir kaç de-kattır artmaktadır. Atopik dermatit günümüzde bilinen bir tedavisi olmayan allerjik marşın ilk adımı sayılan yaygın bir allerjik hastalıktır. Güncel literatür verilerine göre, gebelikten başlayarak yaşamın erken döneminde probiyotik kullanımı etkin bir önleme metodu ve ümit veren bir strateji olarak görünmekle beraber uzun dönem önleyici etkileri hakkında çok az bilgi mevcuttur. Burada amacımız, tedavi ve önlemeye yönelik yapılan literatürdeki çalışmaların sonuçlarını özetlemek ve güncel yaklaşımları tartışmaktır. Probiyotikler Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 'yeterli miktarda verildiğinde konağa sağlık açısından yararlı canlı mikroorganizmalar' olarak tarif edilmektedir. Çoğu çalışmada, tek tür probiyotik veya laktik asit ve bifidobakteri içeren karışımlar olarak doğum öncesi (gebelikte), sonrası ya da her iki dönemde perinatal olarak kullanılmıştır. Bazı metaanalizler, probiyotiklerin egzamanın önlenmesinde orta derecede etkili olduğunu bildirmiştir. En belirgin etki ailesel yatkınlık sonucu allerjik hastalık için yüksek riskli süt çocuklarında kombine perinatal (prenatal+postnatal) probiyotik uygulamasıyla gösterilmiştir. Yine birden fazla farklı bakteri ya da laktobasil türü içeren probiyotikler, egzamanın önlenmesinde en etkin görünmektedir. Çocuk ve erişkinlerde orta- şiddetli egzamada probiyotikler egzama tedavisinde bir seçenek olabilir. Diğer allerjik hastalıklarda probiyotiklerin önlemede ve tedavide yeri yoktur. Diğer uzmanlık dernekleri alerjiyi önlemede probiyotikleri önermemekle beraber, Dünya Allerji Örgütü allerjik hastalık geliştirme riskinin yüksek olduğu durumda gebede, emzirirken ve/veya süt çocuğunda probiyotik kullanımının düşünülmesini önermektedir.

Anahtar Kelimeler: Allerji, allerjik hastalık, egzama, astım, rinit, probiyotik

The prevalence of allergic diseases including atopic dermatitis has increased over the last few decades. Atopic dermatitis is a widespread allergic disease and the first step of allergic march, for which there is presently no known treatment. Under the recent literature data, use of probiotics in early life beginning from pregnancy is thought to be an effective method and appears to be a hopeful tactic for prevention, but very little is known about its long-term preventive effect. Here, our aim is to give an outline of the results from these prevention/treatment studies and to discuss current approaches. Probiotics are universally described as "live microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host" by the World Health Organization. In most studies, single strains or a mixture of strains of lactic acid bacteria and bifidobacteria was used prenatally, postnatally, or perinatally. Several meta-analyses have shown a moderate benefit of probiotics for eczema prevention, and the most reliable effect has been observed with a combined perinatal (prenatally + postnatally) administration in infants at high risk of allergic disease by heredity. In addition, use of multi-strain (mixture of different bacterial species or of Lactobacillus species) probiotics appeared to be most effective for eczema prevention. Probiotics also could be an option in eczema therapy, especially for moderate to severe eczema in children and adults. No preventive and therapeutic effect has been shown for other allergic disorders. To date, expert bodies do not generally propose probiotics for allergy prevention, although the World Allergy Organization suggests considering using probiotics in pregnant women, during breastfeeding, and/or to the infant if at high risk of developing allergic disease.

Keywords: Allergy, allergic disease, eczema, asthma, rhinitis, probiotic

Giriş

Yirmi birinci yüzyılın başından itibaren faydalı mikroplar olarak adlandırılan probiyotikler üzerinde araştırmalar her geçen gün artmakta hatta Pubmed'de sadece allerji ile ilgili yıllık 2.500 makaleye kadar veri bulunmaktadır. Vücutta probiyotiklerin metabolik art ürünleri olan 'metabiyotikler' in etkileri ile ilgili araştırmalar dahi yayınlanır hale gelmiştir (1). Yine probiyotikler vücudun ihtiyacına/hastalığına göre değişik hastalıklarda kullanılmak amacıyla önceden tasarlanıp 'designer probiotic: tasarımcı probiyotik' vücuda verilmeye başlanılmıştır (2).

Bu derlemede öncelikle probiyotikleri tanımlayarak başlamak istiyoruz. Daha sonra insan vücudunda etki mekanizmalarına kısaca değineceğiz. Allerjik hastalıklar üzerine önleme ve tedavideki rolleri atopik dermatit (AD)'den başlayarak güncel literatür verileri üzerinden bahsedilecektir. Allerjik rinit ve astımdaki rolleri önce randomize kontrollü çalışma (RKÇ) lardan başlayarak, sonra metaanalizler ve rehberlerdeki görüşler ışığında anlatılacaktır.

Probiyotikler: Tanımlama

Ağızdan alındığında, konağın mikroflorasını değiştirebilecek ve potansiyel olarak sağlığına yararlı olabilecek canlı mikroorganizmalardır (3). Probiyotiklerin bilinen üç ana özelliği; insan kaynaklı olmaları, intestinal sistemde değişik etkenlere karşı dirençli olmaları ve konağın yararına olmalarıdır. Asırlardır fermente sütle (*Streptococcus thermophilus* ve *Lactobacillus bulgaricus*) vücuda alınmaktadırlar (4). Günümüzde özellikle ticari olan yoğurtların probiyotik içeriği yeterli değildir. En sık kullanılan ve en iyi bilinen probiyotik bakteriler laktik asit bakterileri (LAB) olan Laktobasil ve Bifidobakteri'dir. LAB dışı kullanılan türler ise *E. coli*, *Bacillus* gibi bakteri ve *Saccharomyces* gibi mantarlardır (5).

ORCID IDs of the authors: Ö.Ö. 0000-0002-5338-9561

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Allerjik Hastalıkları Bölümü, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:
Öner Özdemir
E-mail: oner.ozdemir.md@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 09.06.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 03.08.2017

© Telif Hakkı 2018 Makale metnine istanbulmedj.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2018 by Available online at istanbulmedicaljournal.org

Probiyotiklerin Allerjide Kullanılma Nedenleri

Son yıllarda gelişmiş ülkelerdeki hijyen hipotezi ve Batılı yaşam tarzına bağlanan alerjik hastalıklarda artış çevremizdeki 'bioçeşitliliğin azalması' ve perinatal kolonizasyondaki kişisel farklılıklar ile de karakterizedir. Çiftlikte yaşayan çocukların daha az alerjik hastalığa yakalanmasının görülmesi de bunu desteklemektedir (4, 5).

Yine laboratuvar çalışmalarında germ hücrelerinin olmadığı farelerde, oral toleransın gelişmemesi, ancak patojensiz farelere Bifidobakterilerin verilmesiyle oral toleransın gelişmesi (6); öncül çalışmalarda probiyotiklerin alerjik hastalıklar üzerine etkinliğinin gösterilmesi bu hastalıklarda etkili olabileceklerini ve bu amaçla kullanılabileceklerini düşündürmüştür (7)

Probiyotiklerin Allerjide Sistemik Etki Mekanizmaları

Lokal olarak barsak bariyerinin olgunlaştırması yanında anti-mikrobiyal aktivite, anti-inflamatuar etki ve immünomodülasyona yol açarlar. Immünomodülasyon sonucu da sistemik kronik (low-grade) enflamasyon oluşur. Bu etkiyi Th1 yolak ve T regülator (Treg) hücrelerinin üretimi artırarak, Th2 ve Th17 yolaklarını inhibe ederek sağlamaktadır. Yine tolerojenik dendritik hücrelerin gelişimi ve Toll-like reseptör (TLR) -2/-9'lerin uyarılması önemli etkilerindir (7, 8).

Probiyotiklerin sistemik etki mekanizmalarına her geçen gün yeni bulgular eklenmektedir. Histamin sinyali üretiminin dahi LAB ile suprese edilebildiği bir çalışmada gösterilmiştir (9). Çocukluk egzamasında genetik duyarlılığın modifikasyonunun bile 2 değişik probiyotik türünden biriyle başarıldığı gösterilmiştir (10).

Probiyotiklerin Egzamaya Etki Mekanizmaları

Derideki immün sistem hücreleri üzerinde immünomodulator etkisi mevcuttur. Zararlı deri mikroflorası (Staf. aureus, Herpes ve mantar vb.) ile yarışabilmesi ve zararlı çevresel etkenlere karşı koruyucu kılıf (bariyer fonksiyonu) işlevini görebilmesi; deri pH'sını azaltması ve faydalı metabolitlerin salınması ile oluşur (11). Yine anti-oksidan olarak etki gösterebilme gibi kapasiteleri vardır. Tüm laktobasiller, *Lactobacillus delbrueckii* hariç, deri patojenlerine karşı organik asit üretimiyle beraber antimikrobiyal aktivite gösterirler. Aynı zamanda çoğu biofilm oluşumunu engeller, fakat sadece *Propioniferax innocua* adlı probiyotik matür biofilmi parçalayabilir (12). Bu özellikler, egzama herediter bir cilt hastalığı olduğundan, önleme ve tedavide probiyotiklerin etkinliği açısından önemlidir

Egzama'nın Allerjik Hastalık Gelişiminde Önemi

Dünyada genel allerjik hastalık prevalansı ortalama %20'dir. Yine gelişmiş Kuzey Avrupa ülkeleri ve ABD'de AD prevalansı da %20 civarındadır (13). Atopik dermatit, çocukluk çağı egzaması, allerjik hastalığa yatkınlığın ilk belirtisi (atopik/allerjik yürüyüşün (marş) ilk basamağı) olduğundan eğer probiyotiklerin allerjik hastalıkları önleme ve tedavisinde etkisi değerlendirilecekse egzama üzerinde çalışılması en doğru yoldur. Bu yüzden literatürde ilk çalışmalar araştırmacılar tarafından bu hastalık üzerinde gerçekleştirilmiştir (14).

Egzama'nın Önlenmesinde Probiyotiklerin Rolü

Literatürdeki egzama üzerine yapılan çalışmalar 2000'li yılların hemen öncesinde Majamaa ve Isolauri (14) tarafından başlatılmıştır. Son 20 yıldır yapılan çalışmalarda yöntemler standart olmadığından probiyotikler bazen prenatal dönemde (gebelikte) anneye, bazen de postnatal dönemde emziriyorsa anneye emzirmiyorsa

bebeğe ya da hem prenatal hem de postnatal dönemde anne ve/veya bebeğe verilmiştir (15-17).

İlk önemli çalışmalardan biri Kalliomaki ve ark. (18) tarafından 2001 yılında bildirilen RKC'dır. *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) 145 Fin'li gebe ve emziren anneye veya emzirmiyorsa çocuğa verilerek 2 yaşına kadar olan atopik egzama insidansı izlenmiş, riskli bebeklerde egzama gelişiminin yarı yarıya (%46'dan %23'e) azaldığı gösterilmiştir. Aynı grup hastaları izlemeye devam etmiş ve probiyotik etkisinin 4 yaşa kadar devam ettiğini göstermiştir. LGG almaya devam eden atopik egzamalılarının 14/53'ünde (RR: 0.57), plasebo alan Fin çocuklarının 25/54'ünde 4 yaşında egzama gelişmiştir (19). Bununla beraber aynı metot ve aynı probiyotik LGG ile Kopp ve ark. (20) tarafından 2008 yılında Alman çocuklarında yapılan çalışmada ise, 2 yaşında AD sıklığında bir fark bulunmamıştır. Kontrolde göre ne klinik ne de immünolojik etkiler açısından fark saptanmamıştır. Huurre ve ark. (21) Finlilerde yaptığı diğer bir çalışmada aynı metot (- pre- ve post-natal -) ile farklı bir probiyotik karışımı (LGG+Bifidobacterium) kullanılmış ve 1 yaşında yapılan değerlendirmede çalışmaya katılanlarda herhangi bir etki görülmemiştir. Bu çalışmalar aynı ırkta probiyotiklerin farklı etkiler meydana getirdiği ya da etkisiz kaldığını ayrıca farklı probiyotiklerin aynı ırkta benzer sonuca yol açmadığı göstermektedir.

Probiyotik Verilme Zamanının Önemi: Prenatal? Postnatal?

Prenatal ve postnatal uygulama ile ilgili veriler ve bunların sonuçları aşağıda anlatılacağı gibi tablo 1'de özetlenmiştir.

Sadece Prenatal Probiyotik Takviyesi

Prenatal/antenatal (gebelikte) probiyotik kullanımı çok sık uygulanmış olmakla beraber, postnatal verilmeyen çalışmalarda etkinliği yetersiz bulunduğu terk edilmiştir. Pubmed taramasında bulduğumuz tek RKC, Boyle ve ark. (22) olmaktadır. Bu çalışmada 250 riskli bebek doğuracak gebeye LGG 1,8x10¹⁰ cfu/gün dozunda 36. gestasyon haftasından itibaren verilmiştir. Prenatal probiyotik verilimi egzama veya IgE-ilişkili egzama gelişim riskini düşürmüştür.

Prenatal ve Postnatal (Prenatal Anne ve Postnatal Emziren Anne ve/veya Süt Çocuğuna) Takviye

Prenatal anne ve postnatal emziren anne veya süt çocuğuna direkt olarak daha uzun bir süre verilmesi atopik (IgE-ilişkili egzama) ve nonatopik egzama önlemede saptadığımız en az 6/9 RKC'da etkili bulunmuştur. Wickens'in 2 ve Kalliomaki'nin 3 RKC'ında prenatal anneye ve postnatal hem emziren anne hem de süt çocuğuna probiyotik verilmiştir. Rautava ve ark. 2002 ve 2012'de bildirilen 2 ayrı çalışmalarında prenatal ve postnatal dönemde sadece anneye (gebe ve emzirirken) probiyotik verilmiştir. Prenatal dönemde anneye ve postnatal dönemde süt çocuğuna probiyotik verilen çalışmalardan ikisi Allen ark., birisi Kuitunen ve ark. ve ikisi Kukkonen ve ark. çalışmalarıdır. Bu her iki dönemde de probiyotik verilme metodunun sadece prenatal veya postnatal dönemde probiyotik verilmeye göre başarılı olmasının nedenlerinden bazıları probiyotiklerin bir şekilde fetüs immün sistemini etkileyebilmesi, maternal vaginal floranın ve bu vaginal yoldan doğan süt çocuğunun intestinal florasının probiyotiklerin etkisiyle modifikasyonuna bağlanmıştır. Yine postnatal dönemde verilenin yanında prenatal dönemde anneye probiyotik takviyesinin süt çocuğu barsağının probiyotik bakterilerle hızlı kolonizasyonu ve anne sütü içeriğinde

Tablo 1. Atopik dermatiti önlemeye yönelik probiyotik örnek çalışmalarında verilme zamanına göre hastalık üzerine etkileri görülmektedir

Verilme Zamanı	Probiyotik türleri	Sonuç	Doz	Kaynak
Prenatal (anneye)	LGG	↔	≥10 ⁹⁻¹⁰	22
Prenatal+Postnatal (anneye)	LGG, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12	↔	≥10 ⁹⁻¹⁰	21
	LGG, <i>Bifidobacterium</i> Bb-12, <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5	↓	≥10 ⁹⁻¹⁰	36
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LP + <i>Bifidobacterium longum</i> veya <i>Lactobacillum paracasei</i> + <i>Bifidobacterium longum</i>	↓, ↓	≥10 ⁹⁻¹⁰	15-17, 73
Prenatal+Postnatal (anne+bebeğe)	LGG	↓	≥10 ⁹⁻¹⁰	18, 19, 45
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001, <i>Bifidobacterium lactis</i> HN019	↓	≥10 ⁹⁻¹⁰	32, 33, 46
	<i>Lactobacillus reuteri</i>	↔	≥10 ⁹⁻¹⁰	38, 47
	LGG, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LC705, <i>Bifidobacterium breve</i> Bb99, <i>Propionibacterium shermanii</i>	↓	≥10 ⁹⁻¹⁰	41
	LGG	↔	≥10 ⁹⁻¹⁰	20
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i>	↓	≥10 ⁹⁻¹⁰	31
Prenatal+Postnatal (bebeğe)	<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactococcus lactis</i>	↓	≥10 ⁹⁻¹⁰	30
Postnatal (bebeğe)	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	↔, *	≥10 ⁹⁻¹⁰	23
	<i>Lactobacillus</i> F19	↓, ↔**	≥10 ⁹⁻¹⁰	28, 48
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	↔, *	≥10 ⁹⁻¹⁰	49
	<i>Escherichia coli</i>	↓, ***	≥10 ⁹⁻¹⁰	26
Postnatal (anneye)	<i>Lactobacillus casei</i>	↔	≥10 ⁹⁻¹⁰	24

LGG: *Lactobacillus rhamnosus* GG; ↔: etkisizlik; ↑: etkiyle artma; ↓: etkiyle azalma; *: allerjik sensitizasyonda artma; **: uzun dönemde etki kaybı; ***: uzun dönemde etki kaybolmaz

değişimlere (immünoregülatör IgA ve TGF-β' yi artırması) yol açarak allerji gelişimini önlemede etkili olabileceğini göstermektedir (15-17).

Sadece Postnatal (Anne veya Süt Çocuğuna) Probiyotik takviyesi

Çoğu çalışmada sadece postnatal probiyotik takviyesi yapılmış ve etkisiz bulunmuştur. Bunlardan Taylor ve ark. (23) 2007'de bildirdiği RKÇ'da yüksek riskli bebeğe ilk 6 ayda probiyotik verilmesinin AD riskini azaltmadığı aksine alerjen sensitizasyonunu artırdığı saptanmıştır. Postnatal emziren anneye, Ortiz-Andrellucchi ve ark. (24) yaptığı çalışma mevcuttur. Hem postnatal emziren anne hem de postnatal süt çocuğuna aynı anda probiyotik verilen çalışma şu ana kadar saptayabildiğimiz yoktur. Postnatal süt çocuğuna probiyotik verilen çalışmalar Hascoet ve ark. (25), Lodinova ve ark. (26), Morisset ve ark. (27), West ve ark. (28) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bunlardan sadece Lodinova ve ark.'nın (26) probiyotik olarak *E.coli* kullandıkları çalışmada uzun dönemde dahi etki görülmüştür.

Bu yolla başarılı olunamamasında vaginal flora üzerinden bebeğin barsak kolonizasyonunun etkilenmemesi ve ayrıca belki de yenidoğanın ve ilk 3-6 ay arasında bebeğin immün sisteminin modifiye edilebilecek kadar olgunlaşmaması sayılabilir (29).

Probiyotik Türünün Rolü: Bifidobakteri? Laktobasil?
Bifidobakteri ağırlıklı probiyotik karışımı içeren 2 çalışmada yüksek riskli grupta beklenen etki görülmüştür (30, 31). Bir çalışmada *Lactobacillus rhamnosus*'un egzamayı azaltmada daha başarılı olduğu, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* gibi Bifidobakteri türlerinin tek başına kullanıldıklarında etkisinin olmadığı bildiril-

miştir (32). Bifidobakteriler genelde diğer probiyotiklerle karışım halinde kullanılmışlardır.

Yine *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) uzun dönemde AD gelişimini önlemede etkili bulunmuştur. Benzer şekilde, yüksek riskli çocuklarda AD gelişimini 6 yaşa kadar önlemede *Lactobacillus rhamnosus* HN001'nin etkinliği gösterilmiştir. Aynı etkinin *Bifidobacterium lactis* HN019 ile görülmemiş olması etkinin türe bağlı olduğunu düşündürür (33). Yine metaanaliz çalışmalarında, Laktobasil içeren probiyotiklerin Bifidobakterilere üstünlüğü gösterilmiştir (34). Özellikle LGG'nin prenatal ve postnatal kullanımının yalnız prenatal kullanımına karşı plasebo ile karşılaştırıldığında (Risk Ratio: 0.88 vs. 0.68), 12.-24. ay arasında etkisi çok belirgindir (35).

Probiyotik Karışımlarının Rolü

Norveç'te yapılan bir çalışmada probiyotik karışımı (LGG, *Lactobacillus acidophilus* La-5 ve *Bifidobacterium animalis*) 1 ay prenatal ve 3 ay postnatal dönemde emziren anneye verilmiş ve 2 yaşında değerlendirildiğinde atopik egzama ve egzama [OR:0.51] gelişimini azaltmıştır (36).

Probiyotik karışımın (2 Laktobasil, Bifidobakteri ve Propionibakteri) yüksek riskli grupta kullanıldığı çalışmada 5 yaşına ulaşanlarda yapılan değerlendirmede yalnızca sezaryan ile doğanların bulunduğu altgrupta IgE'ye bağlı allerjik hastalık insidansının düşük olduğu bulunmuştur (37).

Huurre ve ark.'nın (21) Finli çocuklarda yaptığı çalışmada pre/post-natal LGG ve Bifidobacterium probiyotik karışımı kullanılmış ve 1 yaşında değerlendirilmiş fakat etkili bulunmamıştır.

Yine metaanaliz çalışmalarında, özellikle Laktobasil içeren probiyotik karışımlarının diğerlerine üstünlüğü gösterilmiştir (16).

Egzama Türünün Rolü (IgE-ilişkili (atopik) Egzama/ Nonatopik Egzama)

Beşten fazla çalışmada özellikle atopik (IgE-ilişkili, özellikle besin alerjisi olan) egzamada ya da atopik egzama/dermatitte etkin bulunmuştur (38-42). Yapılan metaanalizlerde, bu etki çok net olmasa da kısmen gösterilmiştir (43, 44).

Uzun Süreli Takibe Dayalı Atopik Dermatiti Önlemeye Yönelik Çalışmaları

Kalliomaki ve ark. (45) LGG alan grupta 4 yıllık süreden 7 yıllık süreye kadar egzamaya karşı koruma etkisinin (OR: 0.58) devam ettiğini göstermiştir.

Wickens ve ark. (46) yüksek riskli çocuklarda AD gelişimini 6 yaşa kadar önlemede *Lactobacillus rhamnosus* HN001'nin etkinliği göstermiştir. Aynı etki *Bifidobacterium lactis* HN019 ile görülmemiş ve bu da etkinin probiyotik türüne bağlı olduğunu düşündürmüştür.

Abrahamsson ve ark. (47) çalışmasında gebelik son ayda ve ilk yıl içinde işveçli 232 alerjik hastalığı olan ailenin çocuklarında *Lactobacillus reuteri* kullanılmış ve 7 yıllık takibi 184 çocuk tamamlanmıştır. AD prevalansı kontrol grubuna göre farklı bulunmamıştır. Benzer şekilde, West ve ark. (48) yaptığı çalışmada, 8-9 yaşa kadar izlenen işveçli çocuklarda *Lactobacillus paracasei* (LF19)'nin alerjik hastalık üzerine etkisi bulunmamıştır.

Probiyotiklerin uzun süreli etkisini araştıran çalışmalar vardır. Taylor ve ark.'nın (23) 1 yıl ve Prescott ve ark. (49) 2,5 yıllık takip süresinin sonunda yapılan değerlendirmelerde probiyotik etkisinin kalmadığı görülmüştür. Kukkonen ve ark. (41) çalışmasında 2 yıl boyunca probiyotik etkili bulunmuştur. Kuitunen ve ark. (37) çalışmasında 5 yıl boyunca takip sonrasında, sadece sezaryanlılarda etkili bulunmuştur. Lin ve ark. (50) ve Loo ve ark. (51) çalışmasında postnatal ilk 6 ayda verilen probiyotik Asya'lı riskli süt çocuğunda 5. yılda etkili bulunmamıştır. Simpson ve ark. (52) perinatal (maternal) verilen probiyotik 6 yıl boyunca etkin olduğunu bildirmiştir. Postnatal verilen probiyotik *E. coli* ise 10 ve 20 yıl sonra incelendiğinde bile etkin bulunmuştur (53).

Zuccotti ve ark.'nın (16) metaanalizine göre de ilk 2 yaşa kadar, probiyotiklerin etkilerinin daha belirgin olduğu, ileri yaşlarda bu etkinin zamanla azaldığı görülmektedir.

Egzama Tedavisinde Probiyotiklerin Rolü

Literatür verilerine göre, probiyotik takviyesinin genelde tedavi edici etkisinin egzama skorlaması olan SCORAD'da ve hastaların semptomlarında azalmayla beraber yaşam kalitesinde artmaya yol açtığı bildirilmiştir. Yine çoğu çalışmada SCORAD'da azalma ve yaşam kalitesindeki artmanın probiyotik kesilmesinden 4 hafta sonrasına kadar devam ettiği gösterilmiştir (54). Bazı çalışmalarda, yüksek konsantrasyonda *Lactobacillus salivarius* LS01 içeren jel kompleks olarak topikal probiyotik uygulamasının da AD'li hastalarda faydası da gösterilmiştir (55).

Anlamli düzelmeye yol açan probiyotikler

Lactobacillus acidophilus L-92'yi de içeren ve tedavideki rolünü araştıran çok sayıda çalışmada etkin saptanmıştır (56, 57).

Kısmi düzelmeye yapanlar

Lactobacillus plantarum CJLP133 ve *Lactobacillus salivarius* gibi probiyotiklerin kullanıldığı çalışmalarda, SCORAD'da ve yaşam kalitesindeki kısmi düzelmeye bildirilmiştir (58).

Etkisiz olanlar

Gore ve ark. (59) ile diğer bazı yazarların *Lactobacillus paracasei* veya *Bifidobacterium lactis* içeren probiyotiklerle yapılan çalışmalarında, ve Torley ve ark. (60) bildirdiği derlemelerde etkisiz bulunmuştur.

Tedavi ile ilgili bir metaanaliz Kim ve ark. (61) tarafından yayınlanmıştır. Çocuk ve erişkinlerdeki orta-şiddetli egzamanın tedavisinde faydalı olabileceği vurgulanmıştır.

Egzama Önleme/Tedavisinde Probiyotiklerin Rolünü İrdleyen Derleme/Metaanalizler

Van der Aa ve ark. (62) yaptığı metaanalizlerde çocuklarda AD önlenmesi/tedavisinde probiyotiklerin yeri olmadığı kanaatine varmıştır. Eigenmann'ın (63) vardığı sonuçta olduğu gibi, etkinin genel olarak gebelikte başlayan kombine probiyotik kullanımının erken süt çocuklukta devam edilmesiyle ortaya çıktığı bulunmuştur. Kuitunen ve ark. (64) ve diğerlerinin belirttiği gibi, en bariz etki, prenatal dönemde anneye ve postnatal direkt bebeğe *Lactobacillus rhamnosus* suplementasyonuna özgün bulunmuştur (65). Lee ve ark. (66) metaanalizinde tedaviden ziyade önlemede etkili olduğu yine Baquerizo ve ark. (67) derlemesinde egzama insidansını azaltabileceği belirtilmiştir. Sonuç olarak, AD önlenmesi ve tedavisinde probiyotiklerin rolünü araştıran derleme ve metaanalizlerde; probiyotiklerin tedaviden daha çok önlemede etkili olduğu ve egzama insidansını düşürebildiği görülmüştür.

2007 yılında bildirilen Cochrane metaanalizinde, 5/12 RKC'da 1477 süt çocuğu meta-analizle değerlendirilmiştir. Egzamanın azaldığı (RR: 0.82) ve *Lactobacillus rhamnosus* 'un yüksek riskli grupta faydalı olduğu bulunmuştur (68). 2008 yılında bildirilen Cochrane metaanalizinde, probiyotiklerin egzama tedavisinde etkili olduğu ispatlanamamıştır (69). 2009 yılında bildirilen Cochrane metaanalizinde, egzama için RR: 0.82; atopik egzama için RR: 0.80 bulunmuştur (70). Cochrane metaanalizlerinde, probiyotiklerin olumlu etkisinin olduğundan bahsedilse de bu konuda kesin bir sonuca ulaşılamadığı vurgulanmıştır.

Bazı uluslararası rehberlerde (WAO ve EAACI), 2012 yılında bildirilen probiyotiklerin çocuk alerjisinde klinik kullanımını araştıran Dünya Alerji Organizasyonu rehberinde olduğu gibi, önleme ve tedavide yeri yok denilmiştir (71). 2014 yılı EAACI (Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği) rehberinde de önlemede yeri olmadığından bahsedilmektedir (72). 2015 yılında Dünya Alerji Organizasyonu'nun alerjik hastalık önlenmesine yönelik rehberinde (WAO-GLAD-P), hastalık gelişim riski yüksekse; gebe, anne ve çocukta probiyotiklerin kullanılabileceği vurgulanmıştır (73).

Diğer Alerjik Hastalıklarda Probiyotiklerin Kullanımı

Burada önce besin alerjisi, alerjik rinit, astım ve refrakter kronik ürtikerdeki etkilerinden bahsedilecektir (Tablo 2).

Besin Alerjisi

Besin alerjisini önlenmesi ve tedavisi ile ilgili çalışmalar, AD üzerine olduğu kadar yaygın ve çok sayıda değildir. İlk yayınlarda inek

Tablo 2. Allerjik hastalıklarda kullanılan probiyotikler ve kullanım şekilleri

Hastalık	Probiyotik	Zamanlaması	Doz	Sonuç	Kaynak
Atopik Dermatit					
Önleme	LGG	Prenatal+Postnatal	$\geq 10^{9-10}$	↓	18-20, 45
Tedavi	LGG	Çocukluk çağı	$\geq 10^{9-10}$	↓	61
Besin Allerjisi					
Önleme	Çeşitli	Prenatal+Postnatal	$\geq 10^{9-10}$	↔	68, 72, 78
Tedavi	LGG	Süt çocukluğu	$\geq 10^{9-10}$	↓	14, 74, 75
Allerjik Rinit					
Önleme	Çeşitli	Prenatal+Postnatal	$\geq 10^{9-10}$	↔	18-20, 45
Tedavi	Bifidobakteri	Erken çocukluk	$\geq 10^{9-10}$	↓	79, 80
Astım					
Önleme	Çeşitli	Prenatal+Postnatal	$\geq 10^{9-10}$	↔	18-20, 45
Tedavi	Lactobacillus	Oyun çocuğu	$\geq 10^{9-10}$	↔	83, 84

LGG: *Lactobacillus rhamnosus* GG; ↔: etkisizlik; ↑: etkiyle artma; ↓: etkiyle azalma

sütü alerjisi olan egzomalı hastalarda probiyotik etkisiyle SCORAD düşmüştür (14, 39, 42). Yine inek sütü alerjisi olan hastalarda probiyotik (LGG) takviyesinin, formüla mamaların içine konularak yapıldığı gibi, bu hastalarda tolerans induksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir (14, 74). Tang ve ark. (75) tarafından yapılan çalışmada yer fıstığı alerjisi olanlarda yapılan oral immunoterapiye eklenen probiyotiğin (PPOIT çalışması) tolerans gelişiminde faydalı olduğu gösterilmiştir.

Besin alerjisi ile ilgili çalışmaların bazı metaanalizlerinde; besine tolerans, sensitizasyon ve SCORAD'ın etkilenmediği gösterilmiştir (76). Besin alerjisi ile ilgili çalışmaların Zhang (77) tarafından yapılan metaanalizinde ise, prenatal (anne) ve postnatal (süt çocuğuna) uygulanan probiyotiğin atopi ve besin hipersensitivite riskini azalttığı (relatif risk: 0.78 ve 0.77) gösterilmiştir.

2007 yılındaki Cochrane metaanalizinde besin alerjisi üzerine koruyucu etkisinin olmadığı belirtilmiştir (68). Yine Kong ve ark. (78) değerlendirmelerinde prenatal ve postnatal probiyotik takviyesinin besin alerjisi üzerine koruyucu etkisinin (RR:0.88) olmadığı saptanmıştır. 2014 yılı EAACI (Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği) rehberinde de besin alerjisinde probiyotiklerin yeri olmadığından bahsedilmektedir (72).

Allerjik Rinitte Probiyotiklerin Rolü

Mevsimsel ve perennial allerjik rinit

Mevsimsel ve persistan allerjik rinit tedavisinde etkisiz olduğunu söyleyenler yanında, etkili olduğunu söyleyen araştırmacılar da mevcuttur. *Lactobacillus* türleri (*L. casei*, *L. acidophilus* strain L-92, *L. paracasei*-33) ile yapılan çalışmalarda mevsim öncesi ve sonrasında faydalı bulunmuştur (79, 80). Probiyotik emdirilmiş yatak-yorgan- yastık kılıfları ile yapılan bir çalışmada da allerjik rinitli hastaların semptomlarında düzelme ve yaşam kalitesinde artma saptanmıştır (81).

Allerjik rinit: meta-analiz

Allerjik rinit konusunda çok az olan meta-analizlerden birini içeren Zajac ve ark. (82) 2015'de yaptığı derlemede; 23 çalışma ve 1919 hasta üzerinde değerlendirme yapılmıştır. Allerjik rinitli has-

taların semptomlarında düzelme ve yaşam kalitesinde artma saptanmasına rağmen, mevcut verilerin kısıtlı olduğu ve daha nitelikli çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Astımda Probiyotiklerin Rolü

Astım gelişimini önleme

Bazı çalışmalarda probiyotiklerin etkisinin olmadığı gösterilmiştir (20, 23, 38). Benzer şekilde, Kuitunen ve ark. (37, 64) ve Kalliomäki ve ark. (45) tarafından 5-8 yaş üzerinde etkisiz bulunmuştur. Aksi-ne Johansson ve van der Aa ark. (62, 70) 5 yaşta ve etkili olduğunu göstermişlerdir.

Astım tedavisi

Astım tedavisinde etkisiz olduğunu bildirenler yanında, etkili olduğunu söyleyenler de mevcuttur (83, 84).

Allerjik Havayolu (Allerjik Rinit ve Astım) Hastalığı

Astım ve allerjik rinitle ilgili çalışmalar literatürde oldukça az olup, bunların bir kısmı her ikisini de içerecek şekilde allerjik havayolu hastalığı (allerjik rinit+astım) üzerine yapılarak sonuçlar elde edilmeye çalışılmıştır. Aşağıda bunlarla ilgili önce RKÇ, derleme, meta-analizler sırasıyla sunulacaktır.

Önlemeye yönelik çalışmalar

Yedi yıllık takipte probiyotiklerin respiratuar alerji, allerjik havayolu hastalığı (AR ve astım), üzerinde etkisi saptanamamıştır (85). LGG içeren probiyotiklerin, 4. yaşta yapılan değerlendirmede hava yolu semptomları üzerine etkisi bulunmamıştır (86).

Allerjik havayolu hastalığı tedavisi üzerine olan çalışmaların derlemeleri

Tedaviye yönelik derlemelerde yapılan değerlendirmelerde yaşam kalitesinde artış bildirilmekle beraber, laboratuvar parametrelerinin etkilenmediği görülmüştür (87).

Astım ve allerjik rinit ile ilgili bu çalışmaları özetlersek;

- Farklı suş, doz ve sürede probiyotikler kullanılmışlardır. Minimal doz: $>5 \times 10^9$ cfu/gün ve minimal kullanım süresi 1 ay olmuştur.
- Astımlı hastalarda daha çok *Laktobasil* (*acidophilus*, *rhamnosus*,

casei) suşları, allerjik rinitte bunların yanında *Bifidobacterium longum* suşları kullanılmıştır.

c) Astıma göre allerjik rinitte faydası daha belirgindir, fakat bu Laktobasil dozuna bağlı olabilir.

Allerjik havayolu hastalığı üzerine olan çalışmaların metaanalizleri

Vliagoftis ve ark. (88) metaanalizinde, 9/12 RKÇ'da, perennial allerjik rinit semptom skor ve ilaç kullanımında azalma olmuştur. Astım üzerine etkisi bulunmamıştır. Das ve ark. (87) 12 çalışmayı değerlendiren metaanalizinde; probiyotikler allerjik rinit yaşam kalitesini anlamlı şekilde artırmasına rağmen astımda faydalı bulunmamıştır. Fakat astım ve allerjik rinit ataklarını azaltmada etkili bulunmuştur. Zajac ve ark. (82) derlemesinde probiyotiklerin allerjik havayolu hastalığının semptomları azaltma ve yaşam kalitesini düzeltmede faydalı olabileceği belirtilmiştir. Peng ve ark. (89) metaanalizinde allerjik riniti önlemede etkisi olmamasına rağmen, yaşam kalitesi ve nazal semptom skorlarında düzelmeye sağladığı belirtilmiştir.

Genel olarak, allerjik rinitte probiyotiklerin tedavide etkili fakat önlemede etkisiz olduğu gösterilmiştir. Astımda ise önleme ve tedavide etkisinin olmadığı kabul edilmektedir.

Refrakter Kronik Spontan Ürtiker

Nettis ve ark. (90) 52 hasta (19-72 yaş arasında) üzerinde gerçekleştirdiği bir çalışmada, bazı hastalarda probiyotiklerin faydalı olabileceği görülmüştür.

Probiyotik Çalışmalarında Çelişkili Sonuçların Nedenleri

Probiyotiklerle benzer çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmasına yol açan metodolojik nedenler şöyle özetlenebilir (4,5,7,8): i-) çalışmaya katılan konağın ırkı ve ailesindeki farklılık, ii-) çalışmaya katılanların seçiminde yüksek risklilere karşılık seçilmemiş bir kohortun kullanılması, iii-) konağın allerjik durumu (egzamanın ağırlığı, diğer duyarlaşmaların varlığı vb.), iv-) konağa probiyotikle müdahale zamanı (pre- ya da post-natal), v-) müdahalenin uzunluğu, vi-) optimal bakteriyel suşun seçimi (ülkeye özgün suşların seçimi (91), vii-) probiyotiğin dozu, viii-) probiyotiğin verilme şekli, aracı, ix-) beraberinde prebiyotik kullanımı olup olmadığı, x-) çalışma ortamının hijyenik şartları, xi-) değişik çalışma sonuçlarının değerlendirilmesinde veri havuzunun kullanılmasıdır (35, 92).

Sonuç

Probiyotik özellikle AD önlemek için kullanılacaksa, prenatal (gebe) ve ardından postnatal (emziren anneye ya da emzirmiyorsa bebeğe) olarak uygulanmalıdır. Bu aynı zamanda en kolay uygulanır olanıdır. Sadece prenatal ya da sadece postnatal dönemde kullanım kombine olarak her iki dönemde kullanıma göre başarısız bulunmuştur (22, 64, 93). Anneye verildiğinde, vaginal flora üzerinden doğan süt çocuğunun intestinal mikroflora modifikasyonu gerçekleşir. Yine emzirmeyle probiyotik yanında anne sütündeki immunoregulator faktörler olan TGF- β ve IgA gibi maddeler bebeğe geçmiş olur (94). Bu yolla egzama önlemede etkili olabilir ama diğer allerjik hastalıkların önlenmesinde etkisi yoktur. Bu önleme süresinin 7-10 yıl kadar sürebildiği fakat hastalık insidansını tüm yaşam boyunca ne düzeyde etkilediği bilinmemektedir (45-53). Yine probiyotikler önlemede olmasa dahi, egzama ve respiratuvar allerjik hastalıkların tedavisinde faydalı olabilir (95).

Yan Etkiler ve Dikkatli Olunması Gereken Durumlar

WHO tarafından Laktobasil, laktokok, bifidobakteri ve mantarlar "genel olarak güvenli: GRAS kategorisinde düşünülmektedir (4, 5, 7). Fakat GIS hastalığı (kısa bağırsak vb.) olan ve immunokompromize hastalarda probiyotik kullanımı sonrasında bakteriyemi ve sepsis bildirilmiştir (96). Bifidobakteri ile sepsis bildirilmemiştir. Kateter/nazogastrik tüp kullananlarda *S. boulardii* ile fungemi görülmüştür (97). Laktobasil kullananlarda endokardit ve karaciğer absesi bildirilmiştir (98). Bağırsak iskemisi, diare gibi GIS yan etkileri (ısıyla inaktive edilmiş LGG verilmesiyle), D-laktik asidoz, eozinofilik sendrom (vaskulit+mononörit multipleks), *Lactobacillus fermentum* ile kolesistit bildirilmiştir (69, 99-101).

Prematüre süt çocuğu, immün yetmezlikli, immunokompromize ve otoimmün hastalıklı olan (4, 5, 7) hastalarda kullanırken dikkatli olunmalıdır (Tablo 3). Probiyotik preparatlarının içeriğinden dolayı, inek sütü ve yumurta allerjisi olan kişilerde dikkatli olmalıdır (102). Otoimmün hastalık riski ya da bazı çalışmalarda gösterdiği gibi astım gibi allerjik hastalık (sensitizasyon, tekrarlayan hışıltı) sıklığını artırabilme riski de akılda bulundurulmalıdır (23, 103). Ortamdaki diğer mikroplara gen transferiyle antibiyotik direncini (tetrasiklin vb.) geçirebileceğinden de bahsedilmektedir (104). Aşı ile aynı zamanda kullanıldığında aşı cevabında azalma tespit edilmiştir (105).

Ticari olarak piyasada satılan formül mamalar dahi 3 tür probiyotik (*Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis* ve LGG içerir) ve/veya prebiyotik içerir. 2011'de ESPGHAN, probiyotik ve /veya prebiyotik içeren mamaların rutin kullanımını önermemekle beraber, yan etki ve büyüme açısından güvenli bulunmuştur (106). Yine ticari olarak satılan bazı vitamin preparatı, oral rehidrasyon sıvısı yanında yiyecek olarak satılan yoğurt, kefir gibi ürünlerin içinde de probiyotikler bulunmaktadır. Bu ürünlerdeki, özellikle gıdalardaki, probiyotik içeriğinin ne kadar gerekli dozda ve uygun probiyotiği bulundurduğu tartışma konusudur. Yine günümüzde piyasadaki ticari preparatların içeriğiyle ilgili ESPGHAN tarafından yapılan çalışmalarda, bahsedilen suşların olmadığı, hatta bazı preparatların diğer mikroorganizmalarla kontamine olduğu dahi ortaya konulmuştur (107).

Tablo 3. Genel olarak güvenli kabul edilen probiyotiklerin kullanılmasında dikkat edilmesi gerekenler

Durum	Kaynak
Prematüre bebek	96
İmmün yetmezlikli veya immunosupresif kişi	96
Sepsis gelişimi	96
Fungemi gelişimi	97
Endokardit gelişimi	98
Karaciğer absesi gelişimi	98
Otoimmün hastalık riski	23,103
Allerjik hastalık riski	23,103
İnek sütü ve yumurta proteini içerme	102
Antibiyotik direncini artırma	104
Aşı cevabını azaltma	105
Kontaminasyon riski	107
Düşük doz ve kalitede preparat	107
D-laktik asidoz	99

Yakın Gelecekte Beklentiler

Allerjik hastalıkları engelleyici/önleyici etkisinin kesin bir gerçek olup olmadığı, allerjik hastalığın gerçek sıklığını azaltıp azaltmadığı net olarak bilinmemektedir. Allerjik hastalıkların gelişiminin engellenmesinin uzun dönemde ne kadar sürdüğü yine ortaya konulamamıştır. Kanaatimizce, allerjik hastalığın ortaya çıkmasını daha çok geciktiriyor gibi gözükmemektedir (4, 5, 7).

Günümüzde vücuda verilmeden önce probiyotikler yapacağı işleve göre tasarlanır (designer probiotics). Vücuda verildiğinde terapötik protein ve DNA aşılalarının mukozal ulaşımını sağlayan vektörler olarak görev yapabilirler. Örneğin, rekombinant Laktokok DNA'sını ökaryotik hücrelere ulaştırır. *Lactobacillus lactis*, plasmidi epitel membran hücrelerine verir (108). Adjuvan olarak kullanılan LAB ya da *Clostridium butyricum*, major birch (huş ağacı) polen alerjisi (Bet v 1) ile kombinasyonu sonucu polen immunoterapisinde ya da akarlar karşı immunoterapide başarılı olarak kullanılmıştır (109-111). Laktokok ve laktobasilleri içeren rekombinant laktik asit bakterileri (ReLAB), Th1 sitokini (IL-10 /-12) - ekspres eden probiyotik bakteri (IL-10 salan *Lactobacillus lactis*) suşu olarak üretilmiştir (112). Yine benzer şekilde, gıda antijeni (β -laktoglobulin (süt) ve ovalbumin (yumurta)) - ekspres eden üretilmiş probiyotik bakteriler besinlere karşı immunoterapide denenmeye başlanmıştır (113, 114).

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağmsız.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The author declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Sharma M, Shukla G. Metabiotics: One step ahead of probiotics; an insight into mechanisms involved in anticancerous effect in colorectal cancer. *Front Microbiol* 2016; 7: 1940. [CrossRef]
- Chua KJ, Kwok WC, Aggarwal N, Sun T, Chang MW. Designer probiotics for the prevention and treatment of human diseases. *Curr Opin Chem Biol* 2017; 40: 8-16. [CrossRef]
- Food and Agriculture Organization, World Health Organization (FAO/WHO) Report of Joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. FAO/WHO Report no. 10-1-2001. WHO INT; Córdoba, Argentina.
- Özdemir Ö. Prebiyotikler, probiyotikler ve alerji (Bölüm 76). Şekerel BE, editor. *Çocukluk Çağında Allerji, Astım ve İmmünoloji*. Balıkesir: Ada Basın-Yayın; 2015; 819-43.
- Ozdemir O. Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. *Clin Exp Immunol* 2010; 160: 295-304. [CrossRef]
- Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997; 159: 1739-45.

- Ozdemir O. Prebiotics and probiotics in allergy: Potential mechanisms of prebiotics' and probiotics' actions in allergy - (Part 1). *MOJ Immunol* 2016; 3: 00069. [CrossRef]
- Özdemir Ö. Mechanisms of preventative and therapeutic role of probiotics in different allergic and autoimmune disorders. *Open Journal of Immunology* 2013; 3: 1-16. [CrossRef]
- Dev S, Mizuguchi H, Das AK, Matsushita C, Maeyama K, Umehara H, et al. Suppression of histamine signaling by probiotic Lac-B: a possible mechanism of its anti-allergic effect. *J Pharmacol Sci* 2008; 107: 159-66. [CrossRef]
- Morgan AR, Han DY, Wickens K, Barthow C, Mitchell EA, Stanley TV, et al. Differential modification of genetic susceptibility to childhood eczema by two probiotics. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 1255-65. [CrossRef]
- Lew LC, Liang MT. Bioactives from probiotics for dermal health: functions and benefits. *J Appl Microbiol* 2013; 114: 1241-53. [CrossRef]
- Lopes EG, Moreira DA, Gullón P, Gullón B, Cardelle-Cobas A, Tavaría FK. Topical application of probiotics in skin: adhesion, antimicrobial and antibiofilm in vitro assays. *J Appl Microbiol* 2013; 114: 1241-53.
- Nutten S. Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *Ann Nutr Metab* 2015; 66: 8-16. [CrossRef]
- Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 179-85. [CrossRef]
- Cuello-García CA, Brożek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nu-éz JJ, Terracciano L, et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 952-61. [CrossRef]
- Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2015; 70: 1356-71. [CrossRef]
- Ricci G, Cipriani F, Cuello-García CA, Brożek JL, Fiocchi A, Pawankar R, et al. A clinical reading on "World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics". *World Allergy Organ J* 2016; 9: 9. [CrossRef]
- Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1076-9. [CrossRef]
- Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1869-71. [CrossRef]
- Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus GG* supplementation. *Pediatrics* 2008; 121: 850-6. [CrossRef]
- Huurre A, Laitinen K, Rautava S, Korkeamäki M, Isolauri E. Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1342-8. [CrossRef]
- Boyle RJ, Ismail IH, Kivivuori S, Licciardi PV, Robins-Browne RM, Mah LJ, et al. *Lactobacillus GG* treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial. *Allergy* 2011; 66: 509-16. [CrossRef]
- Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 184-91. [CrossRef]
- Ortiz-Andrellucchi A, Sanchez-Villegas A, Rodriguez-Gallego C, Lemes A, Moleró T, Soria A, et al. Immunomodulatory effects of the intake of fermented milk with *Lactobacillus casei* DN114001 in lactating mothers and their children. *Br J Nutr* 2008; 100: 834-45. [CrossRef]
- Hascoet JM, Hubert C, Rochat F, Legagneur H, Gaga S, Emady-Azar S, et al. Effect of formula composition on the development of infant gut microbiota. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 756-62. [CrossRef]
- Lodinova-Zadnikova R, Prokesova L, Kocourkova I, Hrdy J, Zizka J. Prevention of allergy in infants of allergic mothers by probiotic *Escherichia coli*. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153: 201-6. [CrossRef]

27. Morisset M, Aubert-Jacquín C, Soulaines P, Moneret-Vautrin DA, Dupont C. A non-hydrolyzed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 175-83. [\[CrossRef\]](#)
28. West CE, Hammarström ML, Hernell O. Probiotics during weaning reduce the incidence of eczema. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 430-7. [\[CrossRef\]](#)
29. Damm JA, Smith B, Greisen G, Krogfelt KA, Clausen ML, Agner T. The influence of probiotics for preterm neonates on the incidence of atopic dermatitis-results from a historically controlled cohort study. *Arch Dermatol Res* 2017; 309: 259-64. [\[CrossRef\]](#)
30. Niers L, Martín R, Rijkers G, Sengers F, Timmerman H, van Uden N, et al. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study). *Allergy* 2009; 64: 1349-58. [\[CrossRef\]](#)
31. Kim JY, Kwon JH, Ahn SH, Lee SI, Han YS, Choi YO, et al. Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 386-93. [\[CrossRef\]](#)
32. Wickens K, Black PN, Stanley TV, Mitchell E, Fitzharris P, Tannock GW, et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 788-94. [\[CrossRef\]](#)
33. Wickens K, Black P, Stanley TV, Mitchell E, Barthow C, Fitzharris P, et al. A protective effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 against eczema in the first 2 years of life persists to age 4 years. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1071-9. [\[CrossRef\]](#)
34. Yao TC, Chang CJ, Hsu YH, Huang JL. Probiotics for allergic diseases: realities and myths. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 900-19. [\[CrossRef\]](#)
35. Szajewska H, Shamir R, Turck D, van Goudoever JB, Mihatsch WA, Fewtrell M. Recommendations on probiotics in allergy prevention should not be based on pooling data from different strains. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1422. [\[CrossRef\]](#)
36. Dotterud CK, Storror O, Johnsen R, Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol* 2010; 163: 616-23. [\[CrossRef\]](#)
37. Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, et al. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 335-41. [\[CrossRef\]](#)
38. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Böttcher MF, Fredrikson M, Jenmalm MC, Björkstén B, et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1174-80. [\[CrossRef\]](#)
39. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics in treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 2005; 60: 494-500. [\[CrossRef\]](#)
40. Sistek D, Kelly R, Wickens K, Stanley T, Fitzharris P, Crane J. Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children? *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 629-33. [\[CrossRef\]](#)
41. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 192-8. [\[CrossRef\]](#)
42. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 389-95. [\[CrossRef\]](#)
43. Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, Galeone C, Moja L, Bach JF, et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology* 2012; 23: 402-14. [\[CrossRef\]](#)
44. Kim HJ, Kim HY, Lee SY, Seo JH, Lee E, Hong SJ. Clinical efficacy and mechanism of probiotics in allergic diseases. *Korean J Pediatr* 2013; 56: 369-76. [\[CrossRef\]](#)
45. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1019-21. [\[CrossRef\]](#)
46. Wickens K, Stanley TV, Mitchell EA, Barthow C, Fitzharris P, Purdie G, et al. Early supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 reduces eczema prevalence to 6 years: does it also reduce atopic sensitization? *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 1048-57. [\[CrossRef\]](#)
47. 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; 24: 556-61. [\[CrossRef\]](#)
48. West CE, Hammarström ML, Hernell O. Probiotics in primary prevention of allergic disease--follow-up at 8-9 years of age. *Allergy* 2013; 68: 1015-20. [\[CrossRef\]](#)
49. Prescott SL, Wiltschut J, Taylor A, Westcott L, Jung W, Currie H, et al. Early markers of allergic disease in a primary prevention study using probiotics: 2.5-year follow-up phase. *Allergy* 2008; 63: 1481-90. [\[CrossRef\]](#)
50. Lin JH. Supplementation with probiotics in the first 6 months of life did not protect against eczema and allergy in at-risk Asian infants: A 5-year follow-up. *Pediatrics* 2014; 134: 142. [\[CrossRef\]](#)
51. Loo EX, Llanora GV, Lu Q, Aw MM, Lee BW, Shek LP. Supplementation with probiotics in the first 6 months of life did not protect against eczema and allergy in at-risk Asian infants: a 5-year follow-up. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 163: 25-8. [\[CrossRef\]](#)
52. Simpson MR, Dotterud CK, Storror O, Johnsen R, Oien T. Perinatal probiotic supplementation in the prevention of allergy related disease: 6 year follow up of a randomised controlled trial. *BMC Dermatol* 2015; 15: 13. [\[CrossRef\]](#)
53. Lodinová-Zádníková R, Cukrowska B, Taskalova-Hogenova H. 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* 2003; 131: 209-11. [\[CrossRef\]](#)
54. Michail SK, Stolfi A, Johnson T, Onady GM. Efficacy of probiotics in the treatment of pediatric atopic dermatitis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 508-16. [\[CrossRef\]](#)
55. Drago L, De Vecchi E, Toscano M, Vassena C, Altomare G, Pigatto P. Treatment of atopic dermatitis eczema with a high concentration of *Lactobacillus salivarius* LS01 associated with an innovative gelling complex: a pilot study on adults. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 47-51. [\[CrossRef\]](#)
56. Yamamoto K, Yokoyama K, Matsukawa T, Kato S, Kato S, Yamada K, et al. Efficacy of prolonged ingestion of *Lactobacillus acidophilus* L-92 in adult patients with atopic dermatitis. *J Dairy Sci* 2016; 99: 5039-46. [\[CrossRef\]](#)
57. Torii S, Torii A, Itoh K, Urisu A, Terada A, Fujisawa T, et al. Effects of oral administration of *Lactobacillus acidophilus* L-92 on the symptoms and serum markers of atopic dermatitis in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 154: 236-45. [\[CrossRef\]](#)
58. Han Y, Kim B, Ban J, Lee J, Kim BJ, Choi BS, et al. A randomized trial of *Lactobacillus plantarum* CJLP133 for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 667-73. [\[CrossRef\]](#)
59. Gore C, Custovic A, Tannock GW, Munro K, Kerry G, Johnson K, et al. Treatment and secondary prevention effects of the probiotics *Lactobacillus paracasei* or *Bifidobacterium lactis* on early infant eczema: randomized controlled trial with follow-up until age 3 years. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 112-22. [\[CrossRef\]](#)
60. Torley D, Futamura M, Williams HC, Thomas KS. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2010-11. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 449-56. [\[CrossRef\]](#)
61. Kim SO, Ah YM, Yu YM, Choi KH, Shin WG, Lee JY. Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113: 217-26. [\[CrossRef\]](#)

62. Van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, Sprikkelman AB. Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: review of the theoretical background and clinical evidence. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 355-67. [\[CrossRef\]](#)
63. Eigenmann PA. Evidence of preventive effect of probiotics and prebiotics for infantile eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 426-31. [\[CrossRef\]](#)
64. Kuitunen M. Probiotics and prebiotics in preventing food allergy and eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 280-6. [\[CrossRef\]](#)
65. Mansfield JA, Bergin SW, Cooper JR, Olsen CH. Comparative probiotic strain efficacy in the prevention of eczema in infants and children: a systematic review and meta-analysis. *Mil Med* 2014; 179: 580-92. [\[CrossRef\]](#)
66. Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121: 116-121. [\[CrossRef\]](#)
67. Baquerizo Nole KL, Yim E, Keri JE. Probiotics and prebiotics in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 814-21. [\[CrossRef\]](#)
68. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD006475. [\[CrossRef\]](#)
69. Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Murrell DF, Tang ML. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD006135. [\[CrossRef\]](#)
70. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-6. [\[CrossRef\]](#)
71. 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; 5: 148-67. [\[CrossRef\]](#)
72. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014; 69: 590-601. [\[CrossRef\]](#)
73. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J* 2015; 8: 4. [\[CrossRef\]](#)
74. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, et al. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr* 2013; 163: 771-7. [\[CrossRef\]](#)
75. Tang ML, Ponsonby AL, Orsini F, Tey D, Robinson M, Su EL, et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: A randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 737-44. [\[CrossRef\]](#)
76. Toh ZQ, Anzela A, Tang ML, Licciardi PV. Probiotic therapy as a novel approach for allergic disease. *Front Pharmacol* 2012; 3: 171. [\[CrossRef\]](#)
77. Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Zhang Q, Shakya S, Li ZY. Probiotics for Prevention of Atopy and Food Hypersensitivity in Early Childhood: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e2562. [\[CrossRef\]](#)
78. Kong XY, Yang Y, Guan J, Wang RZ. Probiotics' preventive effect on pediatric food allergy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med Sci J* 2014; 29: 144-7. [\[CrossRef\]](#)
79. Wang MF, Lin HC, Wang YY, Hsu CH. Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 152-8. [\[CrossRef\]](#)
80. Ivory K, Chambers SJ, Pin C, Prieto E, Arqués JL, Nicoletti C. Oral delivery of *Lactobacillus casei* Shirota modifies allergen-induced immune responses in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1282-9. [\[CrossRef\]](#)
81. Berings M, Jult A, Vermeulen H, De Ruyck N, Derycke L, Ucar H, et al. Probiotics-impregnated bedding covers for house dust mite allergic rhinitis: A pilot randomized clinical trial. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 1092-6. [\[CrossRef\]](#)
82. Zajac AE, Adams AS, Turner JH. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015; 5: 524-32. [\[CrossRef\]](#)
83. Miraglia Del Giudice M, Maiello N, Decimo F, Fusco N, D' Agostino B, Sullo N, et al. Airways allergic inflammation and *L. reuterii* treatment in asthmatic children. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012; 26: 35-40.
84. van de Pol MA, Lutter R, Smids BS, Weersink EJ, van der Zee JS. Synbiotics reduce allergen-induced T-helper 2 response and improve peak expiratory flow in allergic asthmatics. *Allergy* 2011; 66: 39-47. [\[CrossRef\]](#)
85. Matsui E. No effect of probiotics on respiratory allergies: A seven-year follow-up of a randomized controlled trial in infancy. *Pediatrics* 2014; 134: 141-2. [\[CrossRef\]](#)
86. Rose MA, Schubert R, Schulze J, Zielen S. Follow-up of probiotic *Lactobacillus GG* effects on allergic sensitization and asthma in infants at risk. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1819-21. [\[CrossRef\]](#)
87. Das RR, Naik SS, Singh M. Probiotics as additives on therapy in allergic airway diseases: a systematic review of benefits and risks. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 231979. [\[CrossRef\]](#)
88. Vliagoftis H, Kouranos VD, Betsi GI, Falagas ME. Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 570-9. [\[CrossRef\]](#)
89. Peng Y, Li A, Yu L, Qin G. The role of probiotics in prevention and treatment for patients with allergic rhinitis: A systematic review. *Am J Rhinol Allergy* 2015; 29: 292-8. [\[CrossRef\]](#)
90. Nettis E, Di Leo E, Pastore A, Distaso M, Zaza I, Vacca M, et al. Probiotics and refractory chronic spontaneous urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2016; 48: 182-7.
91. Vernocchi P, Del Chierico F, Fiocchi AG, El Hachem M, Dallapiccola B, Rossi P, et al. Understanding probiotics' role in allergic children: the clue of gut microbiota profiling. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15: 495-503. [\[CrossRef\]](#)
92. Elazab N, Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Quizon A, Forno E. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics* 2013; 132: 666-76. [\[CrossRef\]](#)
93. Özdemir Ö. The role of probiotics in atopic dermatitis prevention and therapy. In: Esparza-Gordillo J, Dekio I, Eds. *Atopic Dermatitis - Disease Etiology and Clinical Management*. InTech, Open Access Company, Croatia, 2012: 353-86. [\[CrossRef\]](#)
94. Munblit D, Boyle RJ. Modulating breast milk composition - the key to allergy prevention? *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 159: 107-8. [\[CrossRef\]](#)
95. Özdemir Ö. Is there any effect of probiotics on allergic airway disease? *J Chin Med Assoc* 2015; 78: 627-8. [\[CrossRef\]](#)
96. McClave SA, Heyland DK, Wischmeyer PE. Comment on: probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 444-6. [\[CrossRef\]](#)
97. Roy U, Jessani LG, Rudramurthy SM, Gopalakrishnan R, Dutta S, Chakravarty C, et al. Seven cases of *Saccharomyces fungaemia* related to use of probiotics. *Mycoses* 2017; 60: 375-80. [\[CrossRef\]](#)
98. Kato K, Funabashi N, Takaoka H, Kohno H, Kishimoto T, Nakatani Y, et al. *Lactobacillus paracasei* endocarditis in a consumer of probiotics with advanced and severe bicuspid aortic valve stenosis complicated with diffuse left ventricular mid-layer fibrosis. *Int J Cardiol* 2016; 224: 157-61. [\[CrossRef\]](#)
99. Munakata S, Arakawa C, Kohira R, Fujita Y, Fuchigami T, Mugishima H. A case of D-lactic acid encephalopathy associated with use of probiotics. *Brain Dev* 2010; 32: 691-4. [\[CrossRef\]](#)
100. Mendoza FA, Purohit S, Kenyon L, Jimenez SA. Severe eosinophilic syndrome associated with the use of probiotic supplements: a new entity? *Case Rep Rheumatol* 2012; 2012: 934324.
101. Chery J, Dvoskin D, Morato FP, Fahoum B. *Lactobacillus fermentum*, a pathogen in documented cholecystitis. *Int J Surg Case Rep* 2013; 4: 662-4. [\[CrossRef\]](#)
102. Martín-Munoz MF, Fortuni M, Caminoa M, Belver T, Quirce S, Caballero T. Anaphylactic reaction to probiotics. Cow's milk and hen's egg allergens in probiotic compounds. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 778-84. [\[CrossRef\]](#)
103. Peldan P, Kukkonen AK, Savilahti E, Kuitunen M. Perinatal probiotics decreased eczema up to 10 years of age, but at 5-10 years, allergic rhino-conjunctivitis was increased. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 975-9. [\[CrossRef\]](#)

104. Imperial IC, Ibane JA. Addressing the antibiotic resistance problem with probiotics: reducing the risk of its double-edged sword effect. *Front Microbiol* 2016; 7: 1983. [\[CrossRef\]](#)
105. Praharaj I, John SM, Bandyopadhyay R, Kang G. Probiotics, antibiotics and the immune responses to vaccines. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015; 370. [\[CrossRef\]](#)
106. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 238-50. [\[CrossRef\]](#)
107. Kolaček S, Hojsak I, Canani RB, Guarino A, Indrio F, Orel R, et al. Commercial probiotic products: A call for improved quality control. A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 117-24. [\[CrossRef\]](#)
108. del Carmen S, Martín Rosique R, Saraiva T, Zurita-Turk M, Miyoshi A, Azevedo V, et al. Protective effects of lactococci strains delivering either IL-10 protein or cDNA in a TNBS-induced chronic colitis model. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 12-7. [\[CrossRef\]](#)
109. Xu LZ, Yang LT, Qiu SQ, Yang G, Luo XQ, Miao BP, et al. Combination of specific allergen and probiotics induces specific regulatory B cells and enhances specific immunotherapy effect on allergic rhinitis. *Oncotarget* 2016; 7: 54360-9. [\[CrossRef\]](#)
110. Moussu H, Van Overtvelt L, Horiot S, Tourdot S, Airouche S, Zuercher A, et al. *Bifidobacterium bifidum* NCC 453 promotes tolerance induction in murine models of sublingual immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 158: 35-42. [\[CrossRef\]](#)
111. Van Overtvelt L, Moussu H, Horiot S, Samson S, Lombardi V, Mascarell L, et al. Lactic acid bacteria as adjuvants for sublingual allergy vaccines. *Vaccine* 2010; 28: 2986-92. [\[CrossRef\]](#)
112. de Moreno de LeBlanc A, Del Carmen S, Chatel JM, Azevedo V, Langgella P, Bermudez-Humaran L, et al. Evaluation of the biosafety of recombinant lactic acid bacteria designed to prevent and treat colitis. *J Med Microbiol* 2016; 65: 1038-46. [\[CrossRef\]](#)
113. Adel-Patient K, Ah-Leung S, Creminon C, Nouaille S, Chatel JM, Langgella P, et al. Oral administration of recombinant *Lactococcus lactis* expressing bovine beta-lactoglobulin partially prevents mice from sensitization. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 539-46. [\[CrossRef\]](#)
114. Bermúdez-Humarán LG, Aubry C, Motta JP, Deraison C, Steidler L, Vergnolle N, et al. Engineering lactococci and lactobacilli for human health. *Curr Opin Microbiol.* 2013; 16: 278-83. [\[CrossRef\]](#)

Cite this article as: Özdemir Ö. Role and Use of Probiotics in Allergic Diseases: Review of the Literature. *Istanbul Med J* 2018; 19: 95-104.