

Vodič za odabir probiotika prema kliničkim indikacijama dr. sc. Ante Orbanić, mag. pharm.

Uvod

Crijevna mikrobiota ima ključnu ulogu u ljudskom zdravlju – milijarde “dobrih” bakterija u našem probavnom sustavu fermentiraju hranu, štite od patogena i potiču imunološki odgovor. Disbioza crijevnih mikrobiota može dovesti do poremećaja probave i imuniteta te je povezana s razvojem raznih bolesti. Probiotici se definiraju kao “*živi mikroorganizmi koji, primijenjeni u odgovarajućoj količini, donose dobrobit zdravlju domaćina*”. Njihov povoljan učinak je soj specifičan, što znači da različite vrste i sojevi bakterija imaju različite učinke. Stoga je u kliničkoj praksi važno pravilno odabrati soj za određenu indikaciju. Ne postoji univerzalni probiotik za sve tegobe i zbog toga je važno za liječnike i farmaceute preporučiti probiotike temeljene na znanstvenim dokazima za specifične indikacije.

Mehanizmi djelovanja probiotika

Probiotici ostvaruju svoje učinke kroz nekoliko mehanizama. Lokalno u crijevu jačaju integritet crijevnih barijera (potiču stvaranje sluzi i održavanje čvrstih spojeva enterocita), sprječavaju prolazak štetnih tvari u organizam, te se natječu s patogenim mikroorganizmima za hranjive tvari i mjesta vezanja na crijevnju sluznicu, čime **istiskuju patogene** i onemogućuju njihovo naseljavanje. Nadalje, probiotički sojevi luče antimikrobne tvari, kao što su organske kiseline, vodikov peroksid i bakteriocine koji izravno inhibiraju rast štetnih bakterija i gljivica. **Imunomodulacija** je također važan mehanizam: probiotici mogu stimulirati urođeni i stečeni imunološki sustav u crijevu. Dokazano je da određeni laktobacili aktiviraju makrofage, povećavaju izlučivanje protektivnih IgA protutijela i induciraju lučenje protuupalnih citokina (npr. IL-10) uz istodobno smanjenje upalnih signalnih molekula. Time probiotici pomažu usmjeriti imunološki odgovor prema toleranciji i održavanju homeostaze crijeva. Zajednički učinak ovih mehanizama jest uspostavljanje povoljnije mikrookoline u probavnom traktu koja pogoduje zdravlju domaćina.

Važno je istaknuti da porijeklo sojeva može utjecati na njihovu učinkovitost. Probiotički sojevi **izolirani iz ljudske mikrobiote** smatraju se poželjnijima jer su evolucijski prilagođeni životu u ljudskom organizmu. Istraživanja pokazuju da ljudski sojevi mogu imati bolju sposobnost preživljavanja prolaska kroz gastrointestinalni trakt i snažnije djelovanje. Primjerice, soj *Lactobacillus acidophilus* DDS-1 ljudskog porijekla pokazao je **bolje preživljavanje, adheziju i imunomodulacijski učinak** u usporedbi sa srodnim sojevima mliječnog porijekla. Takva istraživanja podupiru činjenicu da se za kliničku primjenu biraju prvenstveno sojevi prirodno prisutni u ljudskoj mikrobioti.

Probiotici su dostupni u kapsulama, praškovima, tekućim suspenzijama i dr. Praškasti oblici (vrećice koje se otapaju u vodi) imaju određene prednosti. Prije svega, **rehidriranje i aktivacija** bakterija u mlakoj vodi prije unosa može povećati njihovu vitalnost. Bakterije počinju metabolički djelovati već prije dolaska u crijevo, što može poboljšati kolonizaciju. Ovakav način primjene osigurava da probiotičke kulture stignu u crijevo žive i aktivne. Praškasti oblik također ne sadrži kapsularnu ovojnicu ili dodatke koje neke osobe mogu teško probaviti; lakše ga je prilagoditi (npr. pola doze za djecu, miješanje u hranu ili piće) i pogodan je za one koji ne vole gutati kapsule.

Jedna od najvažnijih primjena probiotika je tijekom i nakon antibiotske terapije. Antibiotici su često nužni za suzbijanje infekcija, međutim osim “loših” uzročnika infekcije, ubijaju i korisne mikroorganizme. Time nastaje disbioza, odnosno disbalans crijevnih flore koji “otvara vrata” oportunističkim patogenima. Posljedica je **antibioticima uzrokovana dijareja (AAD)**, proljev koji se javlja u 5–35% pacijenata na antibioticima, ponekad i do dva mjeseca nakon terapije antibiotika. Uz to, disbioza pogoduje prekomjernom rastu rezistentnih bakterija i infekcijama poput *Clostridioides difficile*. Zbog toga se preporučuje istovremena primjena probiotika uz antibiotik kako bi se što prije obnovila mikrobiota i prevenirale komplikacije. Meta-analize su pokazale da probiotici uz antibiotik značajno smanjuju rizik od AAD-a i infekcije *C. difficile* u odnosu na samo antibiotik. Kombinacija 10 različitih humanih sojeva laktobacila, bifidobakterija i enterokoka (uključujući *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium lactis*, *B. bifidum*, i *Enterococcus faecium*) pokazala je u ispitivanju na bolesnicima u stacionarnoj njezi smanjenje učestalosti AAD za oko 16% u odnosu na kontrolnu skupinu. Ova višesojna formulacija također je bila povezana s manjom kolonizacijom crijeva rezistentnim bolničkim bakterijama.

Akutna infektivna dijareja

Akutna dijareja, osobito kod djece (najčešće uzrokovana virusnim gastroenteritisom poput rotavirusne infekcije), također je indikacija za primjenu probiotika u svrhu skraćenja trajanja bolesti i ublažavanja simptoma. *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) jedan je od najistraživanijih sojeva u liječenju akutne dijareje. Meta-analiza 11 randomiziranih studija (uključivši >2400 djece) pokazala je da LGG značajno skraćuje trajanje proljeva u prosjeku za oko 1 dan u usporedbi s placebom. Taj učinak osobito dolazi do izražaja ako se LGG daje u višoj dozi ($\geq 10^{10}$ CFU dnevno) od samog početka proljeva. Klinički, to znači brži oporavak i manji rizik od dehidracije kod dojenčadi i male djece. Također kombinacija *Lactobacillus rhamnosus* i *Bifidobacterium lactis* smanjila je trajanje proljeva u djece s rotavirusnim gastroenteritisom u odnosu na placebo. Općenito, međunarodne pedijatrijske smjernice (ESPGHAN) preporučuju primjenu odabranih probiotika u akutnoj dijareji – prvenstveno LGG uz rehidracijsku terapiju, kako bi se ubrzao oporavak. Važno je započeti probiotičku terapiju što ranije u tijeku bolesti (idealno odmah po postavljanju dijagnoze akutnog gastroenteritisa). Za roditelje i kliničare, činjenica da probiotici mogu skratiti trajanje proljeva za približno 24 sata vrlo je značajna, jer time smanjuje potrebu za liječničkim intervencijama i rizik komplikacija.

Sindrom iritabilnog crijeva (IBS)

IBS je funkcionalni poremećaj probavnog sustava obilježen kroničnom abdominalnom boli, nadutošću i poremećajem ritma stolice (opstipacija, dijareja ili naizmjenično). Patofiziologija IBS-a povezuje se djelomično s promjenama crijevne mikrobiote, niskogradnom upalom i poremećenom osi crijevo-mozak. U posljednjih desetak godina istražuju se probiotici kao terapija za ublažavanje simptoma IBS-a. Meta-analize pokazuju da uzimanje probiotika može dovesti do značajnog poboljšanja simptoma IBS-a u odnosu na placebo. Također dolazi do statistički značajnog smanjenja intenziteta abdominalne boli i nadutosti u nekim studijama. Kombinacije više sojeva, odnosno određeni specifični sojevi daju najbolje rezultate. Primjerice, soj *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 (izoliran iz zdrave mikrobiote) pokazao je u RCT studiji značajno smanjenje simptoma IBS-a i poboljšanje kvalitete života pacijenata u odnosu na placebo. Jednako tako, *Lactobacillus plantarum* 299v dokumentirano smanjuje nadutost i bol u trbuhu kod IBS bolesnika s prevladavajućom konstipacijom u nekoliko ispitivanja. *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* sojevi općenito se ističu kao najkorisniji – pregled studija pokazuje da su probiotičke formule koje sadrže bifidobakterije (npr. *B. infantis* 35624, *B. lactis*, *B. longum*) i laktobacile (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus* i dr.) dale poboljšanje IBS simptoma. Vrijedi istaknuti i psihobiotski aspekt – određeni sojevi koji moduliraju os crijevo-mozak mogu pomoći kod IBS-a povezanog sa stresom i anksioznošću. Primjerice, studija s kombinacijom šest humanih sojeva (5 laktobacila: *L. casei*, *L. acidophilus*, *L. helveticus*, *L. salivarius*, *L. plantarum* i 2 bifidobakterije: *B. breve*, *B. longum*, plus *Lc. lactis*) u bolesnika s IBS-om pokazala je nakon 4 tjedna značajno smanjenje IBS Severity Scoring indeksa, uz porast mikrobiološke raznolikosti i smanjenje markera upale u stolici. Ta kombinacija sojeva (humani višesojni probiotik) također je poboljšao parametre propusnosti crijeva (snižena razina zonulina) i imunološke aktivacije (sniženi fekalni kalprotektin). To potvrđuje da ciljano odabrani probiotici mogu djelovati na više razina patofiziologije IBS-a (mikrobiota, barijera, imunomodulacija, pa i središnji živčani sustav).

Atopijske bolesti (atopijski dermatitis, alergije)

Razvoj alergijskih bolesti i atopijskog dermatitisa (ekcema) u dojenčadi i djece, povezuje se s neravnotežom u ranoj kolonizaciji crijevne flore i preusmjerenjem imunološkog odgovora prema alergijskom (Th2) profile. Danas imamo više kvalitetnih dokaza da određeni probiotici, primijenjeni u kritičnom periodu (tijekom trudnoće majci i/ili u dojenačkoj dobi djetetu), mogu smanjiti rizik razvoja atopijskog dermatitisa. Meta-analiza randomiziranih studija objavljena 2014. utvrdila je da probiotici imaju zaštitnu ulogu u primarnoj prevenciji atopijskog dermatitisa – kada se daju u prenatalnom i ranom postnatalnom periodu, statistički značajno smanjuju učestalost ekcema u djece u usporedbi s placebom. Ta zaštita je bila najveća u djece u “visokom riziku” (s obiteljskom sklonošću atopiji).

Konkretnije, tzv. PandA studija (Probiotics and Allergy) bilo je prvo ispitivanje koje je testiralo kombinaciju probiotika u prevenciji ekcema. U toj placebo-kontroliranoj studiji majke su uzimale probiotik tijekom zadnja 2 mjeseca trudnoće i dojenja, a novorođenčad od rođenja do 1. godine života. Probiotička kombinacija sadržavala je četiri humana soja: *Lactococcus lactis* W58, *Bifidobacterium lactis* W51, *B. lactis* W52 i *Bifidobacterium bifidum* W23. Rezultati su bili vrlo ohrabrujući – dojenčad iz skupine koja je uzimala probiotik imali su značajno

manje incidencije atopijskog dermatitisa tijekom prve godine života (smanjenje rizika za ~50% u odnosu na placebo). Istovremeno su u probiotičkoj skupini zabilježene imunološke promjene u smjeru tolerancije: npr. niža produkcija Th2 citokina IL-5 i viša razina protupalnog IL-10. Ovi nalazi sugeriraju da rani unos određenih sojeva (*Lc. lactis* i *Bifidobacterium* kombinacija) može modulirati sazrijevanje imunološkog sustava dojenčeta i spriječiti razvoj alergijske upale u koži. Slične studije s *Lactobacillus rhamnosus* GG dale su također pozitivne rezultate – finsko ispitivanje Kalliomäki i sur. pokazalo je manje pojave atopijskog dermatitisa do 2. godine života u djece čije su majke i one same dobivale *L. rhamnosus* GG oko poroda, u usporedbi s kontrolama.

Metabolički sindrom i dijabetes

Koncept utjecaja crijevne mikrobiote ne ograničava se na probavni sustav. Sve je više dokaza o njoj ulozi u metabolizmu, debljini, inzulinskoj osjetljivosti i upalnim procesima povezanim s metaboličkim sindromom. Disbioza može pridonijeti stanju kronične upale niskog stupnja i endotoksemije (prisustva bakterijskih lipopolisaharida u krvi) što pogoršava inzulinsku rezistenciju. Stoga se istražuje mogu li probiotici poboljšati metaboličke parametre kod pretilosti, dijabetesa tip 2 i nealkoholne masne jetre. U randomiziranoj placebo-kontroliranoj studiji u trajanju 6 mjeseci na pacijentima s dijabetesom tip 2, višesojni probiotik (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* i *Lactococcus* sojevi humanog porijekla) doveo je do značajnog poboljšanja metaboličkog profila u probiotičkoj skupini u odnosu na placebo. Konkretnije, nakon 6 mjeseci zabilježeno je prosječno ~70% smanjenje razine cirkulirajućeg endotoksina (LPS) u krvi, uz snižavanje glukoze natašte (~38%), inzulina (~38%) i HOMA-IR indeksa inzulinske rezistencije (~64%). Osim toga, došlo je do statistički značajnog pada triglicerida (~48%) i omjera ukupnog i HDL kolesterola, kao i pro-upalnih citokina TNF- α (~67%) i IL-6 (~77%). Ovakvi rezultati ukazuju da modulacija crijevne flore probioticima može smanjiti metaboličku upalu i popraviti osjetljivost na inzulin. Druga studija s istom probiotičkom kombinacijom kod preddijabetičnih pretilih ispitanika pokazala je smanjenje opsega struka i poboljšanje omjera bokova (smanjenje visceralne masnoće) te poboljšanje funkcije beta-stanica gušterače.

Probiotici su istraživani i u kontekstu nealkoholne masne bolesti jetre (NAFLD) i ciroze. U provedenoj randomiziranoj studiji kod pacijenata s kompenziranom cirozom jetre, 6-tjedna primjena višesojnih probiotika dovela je do porasta aktivnosti neutrofila (pojačana funkcija urođene imunosti) i povišenja markera imunomodulacije (npr. neopterin) te se povezala s poboljšanjem parametara jetrene funkcije. Time se sugerira da obnova zdrave mikrobiote može smanjiti translokaciju toksina iz crijeva i smanjiti upalni teret na jetru.

U praksi, dodavanje provjerenog probiotičkog proizvoda može se razmotriti kod bolesnika s metaboličkim sindromom kao dio sveukupne intervencije (prehrana, tjelovježba, farmakoterapija), s ciljem redukcije upalnih parametara i poboljšanja metaboličke kontrole.

Urogenitalno zdravlje (urinarne i vaginalne infekcije)

Mikrobiota nije važna samo u crijevu – i urogenitalni trakt, osobito vagina, naseljen je “dobrim” bakterijama (pretežito laktobacilima) koji održavaju zdravlje tog ekosustava. Gubitak laktobacila u vaginalnoj flori (npr. nakon antibiotika, hormonalnih promjena ili loše higijene) omogućuje prekomjerni rast uropatogenih i drugih štetnih bakterija. Zato se probiotici, prvenstveno sojevi laktobacila, koriste u prevenciji i liječenju recidivirajućih infekcija mokraćnog sustava (UTI) i bakterijske vaginoze. Ključna su dva dobro istražena soja: *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 i *Lactobacillus reuteri* RC-14. Oralni unos ovih sojeva dokazano obnavlja normalnu vaginalnu floru i smanjuje kolonizaciju urogenitalnog trakta patogenim bakterijama. U studijama su žene koje su uzimale *L. rhamnosus* GR-1 i *L. reuteri* RC-14 imale značajno manje recidiva urinarnih infekcija u odnosu na one na placebo ili profilaktičkom antibiotiku, a pri tome su sojevi pokazali dobru sposobnost preživljavanja prolaska kroz crijevo i naseljavanja perinealno-vaginalnog područja. U ispitivanju na zdravim ženama, 4-tjedna primjena kombinacije GR-1/RC-14 rezultirala je potpunom normalizacijom vaginalne mikrobiote (povisio se udio *Lactobacillus* vrsta, smanjile koliformne bakterije) i smanjenjem učestalosti uroinfekcija u sljedećih 6 mjeseci. Slične rezultate ima i primjena određenih *Lactobacillus crispatus* sojeva vaginalnim putem za prevenciju UTI kod žena s učestalim infekcijama.

Osim urinarnih infekcija, bakterijska vaginoza (BV) – koja se karakterizira disbiozom (dominacija anaeroba umjesto laktobacila) – također se može ciljano tretirati probioticima. Oralni ili vaginalni probiotici koji sadrže *Lactobacillus* (poput *L. acidophilus*, *L. gasseri*, *L. rhamnosus*) pokazali su uspjeh u eradikiranju BV i produljenju razdoblja bez recidiva nakon standardne antibiotske terapije. Pretpostavka je da laktobacili snižavaju pH vagine stvarajući mliječnu kiselinu te proizvode vodikov peroksid koji inhibira rast bakterija odgovornih za vaginozu, uz istovremeno “ponovno naseljavanje” sluznice zdravim bakterijama. Kod gljivičnih vaginalnih infekcija (kandidijaza) probiotički laktobacili mogu pomoći u prevenciji recidiva, ali primarna terapija ostaje antifungalna.

Smjernice za praksu

Odabir kvalitetnog probiotičkog proizvoda: Pri preporuci probiotika liječnici i farmaceuti trebaju obratiti pažnju na deklaraciju proizvoda. Kvalitetan probiotički preparat jasno će navesti puni naziv *svakog soja* koji sadrži (rod, vrsta, *identifikacijska oznaka soja*). Na primjer, umjesto općenite izjave “sadrži laktobacile”, na deklaraciji treba pisati točno: *Lactobacillus rhamnosus* GG (soj oznake “GG”) ili *Bifidobacterium lactis* B12, i slično. Ovakva preciznost nužna je jer učinci mogu biti vrlo različiti od soja do soja unutar iste vrste. Također, potrebno je provjeriti dozu – obično izraženu kao broj živih jedinki (CFU, kolonije-formirajućih jedinica) po porciji. Većina kliničkih studija koristila je doze od najmanje 10^9 CFU dnevno (milijarda) ili više, pa bi i proizvod trebao osiguravati barem tu količinu do isteka roka trajanja.

Povezivanje sojeva s indikacijama: Ključno praktično pitanje jest – *koji probiotik za kojeg pacijenta?* Pri tome se vodimo dokazima: npr. ako pacijent uzima antibiotik širokog spektra, savjetovat ćemo mu probiotički proizvod koji sadrži neki od sojeva učinkovitih protiv AAD (npr. kombinaciju s *L. rhamnosus* GG, *B. lactis* itd.). Ako nam dolazi dijete s akutnim proljevom, odabrat ćemo proizvod sa *L. rhamnosus* GG. IBS pacijentima preporučit ćemo specifične kombinacije bifidobakterija i laktobacila koje su se pokazale korisnima u kliničkim studijama. Za ženu s rekurentnim UTI, smisleno je odabrati proizvod koji sadrži *L. rhamnosus* GR-1 i *L. reuteri* RC-14, i jasno je komunicirati da su to sojevi namijenjeni urogenitalnom zdravlju. Ukratko, treba uskladiti indikaciju i probiotički soj na temelju dokaza – to je glavni korak u osiguravanju djelotvornosti.

Doziranje i vrijeme primjene: Većina probiotičkih proizvoda dozira se jednom dnevno, što je jednostavno za pacijenta i potiče bolju adherenciju. Neki se mogu uzimati i dva ili više puta dnevno (osobito kod akutnih infekcija ili kod visokih doza gdje je jedna kapsula nedovoljna), ali uvijek slijedite upute proizvođača. Bitno je naglasiti pacijentu da probiotik treba uzimati redovito, svaki dan, jer povremeno ili “po potrebi” uzimanje neće postići željeni učinak. Probiotici nisu lijek za trenutno olakšanje (izuzetak je donekle akutni proljev gdje učinak nastupi kroz 1-2 dana), nego preventiva ili potpora terapiji koja zahtijeva kontinuitet. Većina se može uzimati neovisno o obrocima, premda neki proizvođači savjetuju uzimanje natašte (radi bolje preživljavanja kroz želudac). Važno je i pravilno vrijeme u odnosu na antibiotik: ako pacijent uzima antibiotik, probiotičku dozu najbolje je uzeti 2-3 sata nakon doze antibiotika kako bi se smanjila mogućnost da ga antibiotik uništi u GI traktu. Također se preporučuje nastaviti probiotik barem 1-2 tjedna nakon dovršetka antibiotika. Kod težih oblika disbioze (npr. nakon terapije *C. difficile* infekcije) probiotik se može davati i dulje razdoblje. U indikacijama poput IBS-a ili prevencije atopije, probiotici se daju kroz više tjedana ili mjeseci. Npr. probiotičku terapiju IBS simptoma treba provoditi minimalno 4 tjedna da bi se procijenio učinak, a u prevenciji alergija se daju i do 12 mjeseci (za dojenčad). Farmaceut treba upozoriti pacijenta da ne očekuje čudo preko noći, ali i ohrabriti ga da nastavi redovno uzimanje jer se dobrobit razvija s vremenom kolonizacije.

Praćenje i sigurnost: Probiotici se općenito smatraju vrlo sigurnima za primjenu – odobreni su i za dojenčad, trudnice, starije i općenito imunokompetentne osobe. Nuspojave su rijetke; poneki pacijenti mogu prvih dana osjetiti blagu nadutost ili pojačano ispuštanje plinova, što je prolazno. Za veliku većinu populacije probiotici imaju izvrstan sigurnosni profil. Ipak, važno je da proizvod dolazi od pouzdanog proizvođača koji osigurava odsutnost kontaminanata i ispravnu identifikaciju sojeva. Uvijek pitajte pacijenta ima li specifične imunosne poremećaje ili alergije (npr. vrlo rijetko, osoba može biti alergična na sastojke podloge probiotika ako sadrži tragove soje, mlijeka i sl., što deklaracija obično navodi).

Kvaliteta dokaza i očekivanja: Svakako informirajte pacijenta da probiotik koji mu preporučujete ima znanstvenu podlogu za njegov problem – npr. recite: “Ovaj proizvod sadrži soj koji je u studijama pomogao spriječiti proljev od antibiotika” ili “Ove bakterije pokazale su poboljšanje nadutosti kod sindroma iritabilnog crijeva”. To će povećati adherenciju jer pacijent razumije zašto nešto uzima. No istodobno postavite realna očekivanja: probiotici su dodatak liječenju ili prevenciji, nisu čarobni lijek. Neće svaki pacijent nužno osjetiti dramatičnu razliku, ali znatan postotak hoće poboljšati stanje, što je vrijedno pokušaja s obzirom na minimalan rizik.

Personalizirani pristup pacijentu, odnosno odabir pravog probiotika za pravu indikaciju omogućuje nam da maksimalno iskoristimo njihove dobrobiti na siguran i učinkovit način.

Literatura

1. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(11):CD003048.
2. Hell M, Bernhofer C, Stalzer P, Kern JM, Clausen J, Reisinger EC. Probiotics in *Clostridium difficile* infection: reviewing the need for a multistrain probiotic. *Benef Microbes.* 2013;4(1):39–44.
3. Guandalini S. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(Suppl):S149–S153.
4. Liu Y, Alookaran JJ, Rhoads JM. Probiotics in autoimmune and inflammatory disorders. *Nutrients.* 2018;10(10):1537.
5. Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch JA, Colzato LS. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun.* 2015;48:258–264.
6. Sabico S, Al-Mashharawi A, Al-Daghri NM, Wani K, Amer OE, Hussain DS, et al. Effects of a 6-month multi-strain probiotic supplementation in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2019;38(4):1568–1575.
7. Horvath A, Szajewska H. Probiotics for irritable bowel syndrome in children: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr.* 2014;165(2):193–199.
8. van der Aa LB, van Aalderen WM, Heymans HS, Sillevius Smitt JH, Knol EF, et al. Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: review of the theoretical background and clinical evidence. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(2 Pt 2):e355–e367.
9. 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(2):335–341.
10. Reid G, Charbonneau D, Erb J, Kochanowski B, Beuerman D, Poehner R, et al. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003;35(2):131–134.