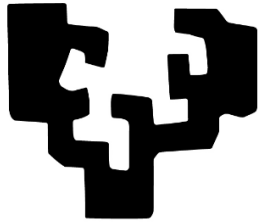


eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

FARMAZIA  
FAKULTATEA  
FACULTAD  
DE FARMACIA

# **Prodefen Plus<sup>®</sup> sinbiotikoaren anduien ebidentzia klinikoaren analisia**

**Gradu Amaierako Lana**

**Igor de la Cuesta Barrutia**

**2020-2021 ikasturtea**

## **AURKIBIDEA**

1. SARRERA.....	1
2. HELBURUAK.....	3
3. GARAPENA .....	3
3.1. Metodologia.....	3
3.2. Emaizak.....	4
3.2.1. Beherako akutua.....	5
3.2.2. Antibiotikoak eragindako beherakoa.....	7
3.2.3. Idorreria.....	9
3.2.4. Heste narritakor sindromea.....	11
3.2.5. Bularreko haur kolikoa.....	13
3.2.6. Dermatitis atopikoa.....	14
3.2.7. Behi-esnearen proteinarekiko alergia.....	16
4. ONDORIOAK .....	17
5. BIBLIOGRAFIA .....	18

## **LABURPENA**

Gaur egun, garrantzi handia ematen zaio hesteetako mikrobiotaren modulazioari hainbat gaixotasun desberdin tratatzeko edo prebenitzeko. Modulazio hori, merkatuan dauden probiotiko, prebiotiko eta sinbiotikoz osatutako elikagai funtzionalen bidez lortzen da eta hainbat patologietan erabiltzen dira, batez ere hesteetako mikrobiotan gertatzen diren arazo gastrointestinal eta immunologikoetarako. Horregatik, probiotiko eta sinbiotikoei buruzko azterketa eta entsegu zientifiko gehiago agertzen ari dira hainbat gaixotasunen aurkako eraginkortasuna eta segurtasuna erakutsiz. Hau dela bide, produktu probiotikoen salmenta igotzen ari da mundu mailan, besteak beste, Prodefen Plus<sup>®</sup> sinbiotikoa da gehien saldu den produktua estatu-mailan. Sinbiotiko hau, merkatuan gehien erabiltzen diren zazpi anduiez osatuta dago eta gaixotasun ezberdinetan eraginkortasuna erakutsi dute bai konbinazio moduan bai indibidualki. Hala ere, oraindik probiotikoei buruzko emaitza kliniko gutxi edo kontraesankorrak aurkitzen dira. Kontuan eduki behar da probiotiko guztiek ez dutela ekintza mekanismo berdinak eta andui guztiek ez dutela kolonizazio eta erresistentzia ahalmen edo eraginkortasun kliniko bera, erabilitako formulazio, dosi, populazio eta administrazio denbora desberdinen menpe baitaude. Hori dela eta, oraindik garrantzizkoa da probiotiko eta sinbiotikoen artikulatu eta entsegu zientifiko gehiagoren sustapena bultzatzea, produktu hauek administratzeko era egoki eta seguru batean.

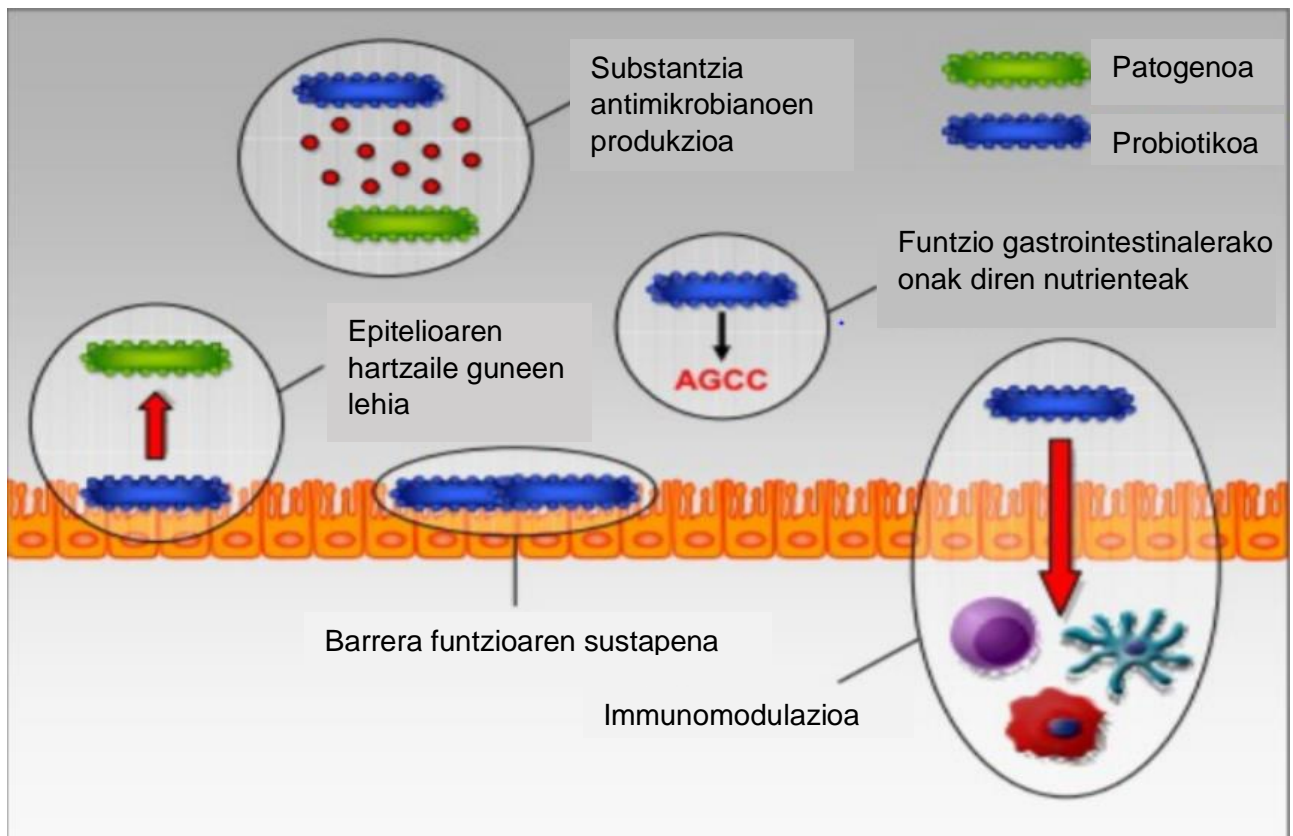
## 1. SARRERA

1908an, Elie Metchnikoff mikrobiologo errusiarrek esne hartziaren azido laktikoaren bakterioek gizakien osasunerako onurak ekar ditzaketela iradoki zuen eta probiotikoen balizko ondorio onuragarriei buruzko etorkizuneko ikerketetarako bidea erraztu zuen (1). Orduetik, mende bat baino gehiago igaro da, eta probiotikoek komunitate zientifikoaren arreta bereganatzen jarraitzen dute. Elikagai eta Sendagaietarako Nazio Batuen Erakundeak (FAO) eta Osasunaren Mundu Erakundeak (OME) honela definitu dituzte probiotikoak: "Mikroorganismo biziak, kopuru egokietan ematen direnean, ostalariaren osasunerako onura ematen dutenak" (2). Gaur egun, hainbat probiotiko komertzialki eskuragarri daude; hala ere, bakterio-andui guztiak ezin dira probiotikotzat jo, alabaina, probiotikoek funtsezko ezaugarri batzuk izan behar dituzte. Hauen artean giza jatorria eduki behar dute, seguruak izan behar dira, prozesatze, garraio eta biltegiatze prozesuak jasan behar dituzte, urdaileko ingurumen azidoan eta duodenoko ingurumen alkalinoan bizirik irauteko gai izan behar dira, behazuneko azido klorhidriko eta pankreako urinarekiko erresistentzia eduki behar dute, ostalariaren hesteetako epitelioan atxikitze eta epitelioa bera kolonizatze gai izan behar dira eta bakterio patogenoen aurkako jarduera antagonikoa erakutsi behar dute (3).

Printzipioz, probiotikoak erabiltzea aukera terapeutiko segurua da, eta mikrobiotako edozein mikroorganismo probiotikoa izan daiteke, baina praktikan bi bakterio-talde erabiltzen dira gehien probiotiko gisa: *Lactobacillus* eta *Bifidobacterium* generoak, izan ere, gure mikrobiotan bizi diren genero seguru eta aztertuenetakoak baitira. Halere, nahiz eta seguruak izan, entsegu gehiago eta luzeagoak egin behar dira, ebidentzia gutxi baitago oraindik (4).

Bestalde, probiotikoek ekintza mekanismo desberdinak aurkezten dituztela ikusi da. Besteak beste, patogenoen aurka jarduten dute, hesteko zelulen hartzaile guneetan ezartzeko eta mantenugaiak lortzeko lehiatuz, bakterioen aurkako bakteriozinak sortuz edo inguruko pH-a murriztuz. Baita ere, mukiaren jariakina handitzen eta heste-iragazkortasuna aldatzen dute heste-hesiaren funtzioa hobetuz. Orobat, heste-funtziorako garrantzitsuak diren substantziak sortzen dituzte, esaterako, hartziduraz, hesteetako mobilitatean eta prozesu antiinflamatorioetan onura erakutsi duten kate laburreko gantz-azidoak lortuz.

Halaber, sistema immunean ere eragina dute, edozein antigenoekiko tolerantzia immunologikoaren egoera sustatuz, patogenoen aurkako erreakzio immunologikoak indartuz eta gehiegizko heste hanturak eta erreakzio alergikoak eragiten dituzten erantzun immuneak kontrolatuz (5).



**1.Irudia:** Probiotikoen ekintza mekanismo orokorrak. Irudia euskarara moldatua (6).

Orokorrean, probiotiko gehienek propietate eta ekintza mekanismo komun batzuk izaten dituzte, baina espezie eta andui espezifikoetan, ekintza mekanismo desberdinak dituzten ebidentzia berria agertzen ari da, gaixotasun ezberdinetan duten potentziala azaleratuz. Andui anizkoitzeko probiotikoak asko erabiltzen dira gaixotasun desberdinetan eragina izateko, baina ez dago zehaztuta ze andui edo anduien konbinazio diren bereziki eragina dutenak. Gainera ez da hain erraza entseguetan andui eraginkortasun espezifiko hori bereiztea, izan ere, produktuen formulazio eta kalitate-kontrolako prozesu desberdinak, erabilitako populazio eta unitate kolonia eratzaileen (uke) ezberdintasunak, entseguetan gerta daitezkeen arazoak eta erabilitako denboraren faktoreak eragin dezaketelako probiotiko baten eraginkortasuna eta segurtasuna zehaztean (7, 8).

Bestetik, probiotiko eta prebiotikoen konbinazio sinbiotikoa dituzten produktuen onurari garrantzia ematen ari zaio azken urteotan. Prebiotikoa hesteko mikrobiotan hazkuntzan, mikroorganismoen substratu gisa jarduten duen elikadura-osagai ez-digerigarria da. Sinbiotikoa, berriz, prebiotiko eta probiotikoen nahastea da, hain zuzen kontsumitzen denean efektu onuragarriren bat duen probiotikoa eta berorren hazkuntza espezifikoki errazten duen prebiotiko baten konbinazioa. Hau dela bide, merkatuan dauden produktu sinbiotikoen erabilera asko igo da, prebiotikoak probiotikoen eraginean laguntzen baitute. Funtsean, digestio-osasunean oinarritzen dira, eta sarritan beherakoa edo idorreria bezalako

indikazioetarako erabiltzen dira. Alabaina, oraindik ez dago erregulazio on bat produktuen eraginkortasuna eta segurtasuna bermatzen dutenak (9).

Horriatik, estatu mailan 2018-2029 urte bitartean gehien saldu den Prodefen<sup>®</sup> sinbiotiko andui anizkoitzaren ebidentziaren azterketa baliagarria izan daiteke, gaur egun gehien erabiltzen diren espezieen eragina ikertzeko(10). Sinbiotiko hau, fruktooligosakarido prebiotikoa, eta digestio sisteman modu naturalean bizi diren zazpi andui probiotikoz (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve* eta *Bifidobacterium infantis*) osatuta dago. Helduetan antibiotikoak eragindako beherakoetan frogatu da (11), baina erabilitako probiotikoen konbinazioak hainbat gaixotasun gastrointestinal eta atopiko ezberdinetan ebidentzia ere erakutsi du. Hori dela eta, lehen azaldutako faktore guztiak kontuan hartuz, Prodefen Plus<sup>®</sup> produktuaren potentziala aztertuko da espezie anizkoitzeko konbinazioaren ebidentzia ikertuz eta anduiek gaixotasun desberdinetan espezifikoki duten eraginkortasuna eta segurtasuna aztertuz.

## **2. HELBURUAK**

Lan honen helburu nagusia, errebisio bibliografiko bat egitea izan da, Prodefen Plus<sup>®</sup>-en produktuaren anduiek gaixotasun ezberdinetan erakutsi duten eraginkortasuna eta segurtasuna aztertzeko, bai indibidualki bai beste andui batzuekin konbinatuta.

Helburu nagusi hau lortzeko hurrengo azpi-helburuak landuko dira:

1. Gaixotasun ezberdinak tratatzeko Prodefen Plus<sup>®</sup>-en anduiek erakutsitako ebidentzia klinikoa azterzea.
2. Probiotikoak administratzerakoan erabilitako formulazioen eta dosien azterketa, populazio ezberdinetan.
3. Sinbiotikoaren anduien segurtasunaren inguruko ebidentzia klinikoaren analisia.

## **3. GARAPENA**

### **3.1. Metodologia**

Bilaketa bibliografikoa aldizkari zientifikoetan eta beste komunikabide batzuetan argitaratutako artikulua eta dokumentuak erabiliz egin zen. Horiek guztiak PubMed datu-baseetan eskura daitezke. Bilaketa horretarako erabilitako inklusio eta eskusio-irizpideak honako hauek izan ziren:

**1.taula:** Berrikuspen bibliografiko honetan kontuan hartutako inklusio eta eskusio irizpideak.

Inklusio irizpideak	Eskusio irizpideak
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aztertutako gaixotasuna Prodefen Plus® andui anizkoitzeko artikulu bat minimo edukitzea.</li> <li>• 10 urte baino gutxiagoko ikerketak erabiltzea.</li> <li>• Prodefen Plus® anduiei buruzko artikuluak izatea.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eskuragarri ez dauden artikuluak.</li> <li>• Ingelesez edo erderaz idatzita ez dauden artikuluak.</li> <li>• 10 urte baino goragoko artikuluak izatea.</li> </ul>

Pubmed-en egindako bilaketa-estrategia eta lortutako artikuluen kopurua, hautatutako inklusio-irizpideen arabera, jarraian azaltzen dira:

**2. taula:** Bilaketa-estrategien arabera hautatutako artikuluak.

Bilaketa-estrategia	Pubmed	Hautatuak
" <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> " and "acute diarrhea"	31	5
" <i>Lactobacillus casei</i> " and "acute diarrhea"	13	2
" <i>Lactobacillus acidophilus</i> " and "acute diarrhea"	28	2
" <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> " and "antibiotic associated diarrhea"	15	3
" <i>Lactobacillus casei</i> " and "antibiotic associated diarrhea"	13	5
" <i>Lactobacillus casei</i> " and "constipation"	28	5
" <i>Lactobacillus bulgaricus</i> " and "constipation"	13	2
" <i>Bifidobacterium breve</i> " and "constipation"	10	2
" <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> " and "irritable bowel syndrome"	23	4
" <i>Lactobacillus casei</i> " and "irritable bowel syndrome"	11	1
" <i>Lactobacillus acidophilus</i> " and "irritable bowel syndrome"	28	1
" <i>Bifidobacterium infantis</i> " and "irritable bowel syndrome"	21	3
" <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> " and "infant colic"	12	3
" <i>Bifidobacterium breve</i> " and "infant colic"	14	3
" <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> " and "atopic dermatitis"	22	3
" <i>Lactobacillus acidophilus</i> " and "atopic dermatitis"	22	2

" <i>Streptococcus thermophilus</i> " and "atopic dermatitis"	6	1
" <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> " and "cow's milk allergy"	24	4
" <i>Bifidobacterium breve</i> " and "cow's milk allergy"	11	2

### 3.2. Emaitzak

Gaur egun, gero eta ardura handiagoa ematen zaio hesteetako mikrobiotaren modulazioari hainbat gaixotasun tratatzeko, bereziki, urdail-hesteetako eta gaixotasun atopikoetan. Hau dela bide, Prodefen Plus® anduieen konbinazioak (*L. GG*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *S. thermophilus*, *B. infantis* eta *B. breve*) aztertu daitezke beherako mota ezberdinetan (beherako akutua eta antibiotikoak eragindako beherakoa), heste gaixotasun funtzionaletan (idorreria, heste narritagarriaren sindromea eta bularreko haurraren kolikoa), eta dermatitis atopiko eta behi esnari alergia dioten patologietan. Hori dela eta, produktu sinbiotiko honen ebidentzia erakutsi duten gaixotasunen analisia garrantzi handikoa da.

#### 3.2.1. Beherako akutua

Beherako akutuan, bat-bateko aldaketa gertatzen da gorozkien sendotasunean, deposizio-maiztasuna handituz, 4 edo 5 eguneko iraupenarekin. Oso arazo nagusi eta globala da. Herrialde industrializatueta ospitaleratze asko eragiten ditu eta garapen bidean daudenetan morbiditate eta hilkortasun handiarekin lotzen da, kasu, herrialde pobre hauetan 5 urte baino gutxiagoko umeen % 11 hiltzen baitira (12). Tratamendua berhidratazioan eta berrelikaduran oinarritzen da, baina baita probiotikoen eraginkortasuna aztertu da ere beherakoaren koadro klinikoaren iraupena eta larritasuna tratatzeko, batez ere populazio pediatrikoan, izan ere, beherakoak sortzen duen patogenoaren aurka jarduten baitute, hesteen pH-a azidifikatuz, hesteko zelulen hartzaile gune eta substratuekin lehiatuz eta patogenoen aurkako metabolitoak sortuz (13).

**3.Taula:** Beherako akutuaren inguruan aztertutako ebidentzia.

<b>Biblio- grafia</b>	<b>Erabilitako populazioa</b>	<b>Erabilitako anduia eta formulazioa</b>	<b>Posologia (uke/egun)</b>	<b>Eraginkortasuna, Segurtasuna,</b>
(14)	6hilab.-5 urte arteko umeak n=200	<i>L. GG</i> esnean disolbatutako kapsula	$1 \times 10^{10}$	Bai, $p < 0.001$ , segurua
(15)	6hilab.-5 urte arteko umeak n=155	<i>L. GG</i> hautsa uretan disolbatuta	$1 \times 10^{10}$	Bai, $p < 0.02$ , segurua



(16)	4hilab-2 urte arteko umeak n=70	<i>L. GG</i> hautsa uretan disolbatuta tubo nasogastrikoz emanda.	$5 \times 10^9$	Ez, $p > 0.05$ , segurua
(17)	56-62 urte arteko helduak n=238	<i>L. GG</i> kapsula	$2 \times 10^9$	Ez, $p = 0.08$ , segurua
(18)	9-60 hilab. arteko umeak n=150	<i>L. acidophilus</i> sobreak uretan disolbatuta	$4 \times 10^8$	Ez, $p = 1.62$ , segurua
(19)	2hilab-7 urte arteko umeak n=67	<i>L. acidophilus</i> eta <i>B. bifidum</i> hautsa berhidratatuzio soluzio oralakin emanda	$1 \times 10^9$	Bai, $p < 0.01$ , segurua
(20)	6hilab.-6 urte arteko umeak n=81	<i>L. casei</i> bena bidezko hidratazio bidez	$4 \times 10^8$	Bai, $p < 0.05$ , segurua
(21)	1-5 urte arteko umeak n=3758	<i>L. casei</i> edari probiotikoa	$6,5 \times 10^9$	Bai, $p < 0.01$ , segurua
(22)	6 hilab.-12 urte arteko umeak n= 101	<i>L. GG</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>S. thermophilus</i> <i>B. infantis</i> <i>B. breve</i> , dituen sobreak	$1 \times 10^9$	Bai, $p < 0.001$ , segurua

**Hilab:** hilabetea

Aztertutako artikuluetan, (3. taula), beherako akutuan gehien ikertu diren Prodefen Plus® anduien artean, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus* eta *Lactobacillus casei* espeziekoak izan dira. Hiru entsegu aztertu ziren, non bi ikerketetan *Lactobacillus rhamnosus* andui bakar bezala eraginkortasuna erakutsi zuen populazio pediatrikoan eta beste ikerketa batean berriz ez. Azkeneko honetan, ikerlariak suposatuz zuten erabilitako ume eta uke kopurua eskasa izan zela datu nabarmenak ikusi ahal izateko (14–16). Baita ere, *Lactobacillus rhamnosus* GG anduia helduekin erabili zuten beste saiakuntza batean ez zen hobekuntzarik ikusi beherakoaren kopuruaren murrizketan, izan ere, suposatzen zen erabilitako pazienteak gaixotasun gastrointestinal larriak pairatzen zituztenez, oralki emandako probiotikoak eragin gutxi egin zezaketela. Halaber, *Lactobacillus acidophilus*-ekin egindako ikerketetan *Bifidobacterium bifidum*-ekin egindako probiotiko nahastearekin onura aztertu zela ikusi zen, baina bakarka ebidentziarik ez zuten aurkitu (18,19). Halere, beraz hildako *Lactobacillus acidophilus* duen metaanalisi batean, umeetan egindako lau

entseguetan 4. egunean beherakoaren kopurua jaisten zuela aztertu zen (23). Horregatik, aztertu daiteke, *Lactobacillus acidophilus*-en nahasketak edo bakterio hil edo bizien prestaketa motak, beherako akutua pairatzen zuen populazio pediatrikoen emaitza heterogeneotan eragina izan zezakeela.

Bestalde, *Lactobacillus casei* erabilitako bi entseguetan, umeetan beherako akutuan aurkako datuak ikusi ziren. Ikerketa horietako batean, bena bidezko posologia erabili zuten umeetan, eta erakutsi zuten uke kopuru txikiago bat ( $4 \times 10^8$ ) erabili zezakeela beherako akutuari tratamenduan, izan ere, suposatzen zelako probiotikoa ez zela igarotzen traktu gastrointestinalerako, horrela probiotikoak hiltzen zituzten urdaileko pH azidoak ekidinez (20,21). Era berean Prodefen Plus<sup>®</sup> sinbiotikoa bezalako produktua erabiltzen duen entseguan, pediaterengana bisita gehiago egin behar izan zituzten haurrak ia erdira jaitsi ziren sinbiotikoa hartzen zuen taldean, kontrol-taldearekin alderatuta, horrela, sinbiotikoaren konbinazioak patologiararen tratamenduan zituen onurak erakutsiz. Hau dela bide, nabarmendu daiteke sinbiotiko honetan bai *Lactobacillus rhamnosus*-ek, *L. acidophilus*-ek eta *L. casei*-k beste anduekin alderatuz, eraginkortasun gehien aurkezten dutela beherako akutuari tratamenduan (22).

### 3.2.2. Antibiotikoak eragindako beherakoa

Probiotikoen bidezko tratamendua, antibiotikoek eragindako beherakoa prebenitzeko eta tratatzeko neurri gisa erabiltzen da, beherakoa antibiotikoek erabilerak sortzen duen disbiosiak eragiten baitu. Administrazio probiotikoaren justifikazioa, hesteen mikrobiotaren berreskurapenean oinarritzen da, zeinek erantzun immunitario sistemikoa estimulatzeaz aparte hesteko mikrobiotaren oreka apurtzen duten bakterio patogeno oportunisten infekzioak ekiditen dituzte. Beherako mota honetan hainbat probiotiko aztertu dira emaitza desberdinak lortuz, hori dela eta, gero eta interes handiagoa dago probiotikoengan, antibiotikoak eragindako beherakoa prebenitzeko edo tratatzeko (24).

**4. Taula:** Antibiotikoak eragindako beherakoaren inguruko ikerketen ebidentzia.

<b>Bibliografia</b>	<b>Erabilitako populazioa</b>	<b>Erabilitako anduia eta formulazioa</b>	<b>Posologia (uke/egun)</b>	<b>Eraginkortasuna, Segurtasuna,</b>
(25)	11-36 hilab. umeak n=90	<i>L. GG</i> tantanak	$5 \times 10^9$ (5 tantan)	Bai, $p=0.001$ , segurua
(26)	18 urtetik gorako helduak n=70	<i>L. casei</i> eta <i>B. breve</i> duen edari probiotikoa	<i>L. casei</i> : $2 \times 10^7$ <i>B. breve</i> : $5 \times 10^9$	Ez, $p=0.36$ , segurua

(27)	18 urtetik gorako helduak n=32	<i>L. casei</i> edari probiotikoa	$2 \times 10^{10}$	Bai, $p < 0.05$ segurua
(28)	51 urte inguruko helduak n=164	<i>L. casei</i> edari probiotikoa	$6,5 \times 10^9$	Bai, $p < 0.001$ , segurua
(29)	50-70 urte arteko helduak n=255	<i>L. casei</i> eta <i>L. acidophilus</i> kapsulak	$5 \times 10^9$	Bai, $p < 0.001$ segurua
(30)	18 urtetik gorako helduak n=216	<i>L. casei</i> eta <i>L. acidophilus</i> duen edari probiotikoa	$5 \times 10^9$	Bai, $p = 0.04$ , segurua
(11)	18-65 urte arteko helduak n=152	<i>L. GG</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>S. thermophilus</i> B. <i>infantis</i> B. <i>breve</i> , duen sobreak	<i>L. GG</i> = $1 \times 10^{10}$ <i>L. GG</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>S. thermophilus</i> B. <i>infantis</i> B. <i>breve</i> = $1 \times 10^9$	Bai, $p < 0.001$ segurua

**Hilab:** hilabetea

Antibiotikoak egindako beherakoen inguruan aurkitutako entseguak gehienbat *Lactobacillus* generoan oinarritzen dira disbiosia tratatzeko (4.taula). *Lactobacillus rhamnosus* GG espeziearen inguruan egindako errebisio bibliografiko sistemiko batean, ausazko 11 entsegu kontrolatu aztertu zituzten eta ikusi zuten heldu nahiz umeetan eraginkorra zela antibiotikoak egindako beherako tratatzeko, alabaina umeetan eragin gehiago zuela nabarmendu zuten (31). Era berean, 90 paziente zituen beste ikerketa batean, baita konfirmatu zuen andui honen erabilera eraginkorra izan zela, antibiotikoa ematen zioten ume post operatuetan (25).

Bestalde, bilatutako *Lactobacillus casei* anduia duen lau entseguetan, nahastuta *Lactobacillus acidophilus*-ekin edo bakarka, antibiotikoak eragindako disbiosian aurka laguntzen duela ikusi zen helduetan (27–30). Halere, *Bifidobacterium breve*-kin elkartutako ikerketan ez zen onurarik aztertu, probiotiko taldearen beherakoaren iraupena plazebo taldearen antzekoa zelako. Administratutako uke kopuruaren hipotesia beharbada izan daiteke arrazoia hobekuntzarik ez ikusteko entsegu honetan, izan ere eraginaren ebidentzia egon zen ikerketetan *Lactobacillus casei*  $5 \times 10^9$  uke-tik gora ikusi zen, aldiz *Bifidobacterium breve*-kin egindako nahastean  $2 \times 10^7$  uke kopurua erabili zen (26).

Aitzitik, Prodefen Plus®-en inguruan egindako entseguan ondorioztatu daiteke antibiotikoak eragindako beherakoan, *Lactobacillus rhamnosus* GG eta *Lactobacillus casei* anduiak zirela onura gehien aurkezten dituzten espezieak sinbiotikoan dauden beste espezieekin alderatuta (11).

### 3.2.3. Idorreria

Idorreria digestio-arazo ohikoena da. Populazio orokorrean % 5-20ko prebalentzia du, eta honako ezaugarri hauek ditu: gorozki gogorrak edo lehorrak, komunera gutxi joateko arazoak eta osatu gabeko ebakuazio-sentsazioa txarrak. Bereziki honela definitzen da: gorozkiak astean bitan baino gutxiagotan edo hiru egunean behin baino gutxiagotan egitea eragiten duen arazo gastrointestinala.

Libragarri osmotikoak edo estimulatzailerak, enemak, dietaren aldaketak (adib., zuntzaren gehikuntza eta likidoak hartzea) eta portaeraren aldaketak, idorreria tratatzeko erabiltzen dira. Idorreria, hesteetako mikrobiotaren alterazioek eragin dezakete, beraz, jakinda probiotikoak hesteen modulazio positiboa eragiten dutela, hainbat ikerketa daude, aukera terapeutiko seguruak eta eraginkorrak direla erakutsi dutenak (32).

**5. Taula:** Idorrerian inguruan aztertutako ebidentzia.

<b>Biblio- grafia</b>	<b>Erabilitako populazioa</b>	<b>Erabilitako andua eta formulazioa</b>	<b>Posologia (uke/egun)</b>	<b>Eraginkortasuna, Segurtasuna,</b>
(33)	18-65 urte arteko helduak n=40	<i>L. casei</i> , esne hartzitu edaria.	6,5x10 <sup>9</sup>	Bai, p<0.001, segurua
(34)	18-55 urte arteko helduak n=38	<i>L. casei</i> duen edari probiotikoa.	1x 10 <sup>10</sup>	Bai, p<0.05, segurua
(35)	18-45 urte arteko helduak n=62	<i>L. casei</i> duen edari probiotikoa.	1x 10 <sup>10</sup>	Bai, p<0.05, segurua
(36)	18-50 urte arteko emakume helduak n=32	<i>L. bulgaricus</i> eta <i>S. thermophilus</i> duen yogurt probiotikoa	1x10 <sup>9</sup>	Bai, p<0.001, segurua
(37)	5 urte baino gutxiagoko umeak n=92	<i>L. casei</i> kapsula bidez emanda edo esnean disolbatuta	8x10 <sup>8</sup>	Ez, p>0.05, segurua
(38)	10 urte baino gutxiagoko umeak n=45	<i>L. casei</i> kapsula bidez emanda edo esnean disolbatuta	8x10 <sup>8</sup>	Ez, p=0.63, segurua

(39)	3-16 urte arteko umeak n=20	<i>B. breve</i> , sobreak	$1 \times 10^{10}$	Bai, $p < 0.01$ , segurua
(40)	4-12 urte arteko umeak n=102	<i>L. GG, L. acidophilus L. casei, S. thermophilus B. infantis B. breve</i> , dituen sobreak	$1 \times 10^9$	Bai, $p < 0.001$ , segurua
(41)	4-12 urte arteko umeak n=56	<i>L. GG, L. acidophilus L. casei, L. bulgaricus, S. thermophilus B. infantis B. breve</i> , dituen sobreak	$1 \times 10^9$	Bai, $p = 0.042$ , segurua

Idorrerian inguruan bilatutako ikerketen artean aztertu daiteke, hainbat artikulu daudela heldu nahiz umeetan probiotikoen onurak nabarmentzen dutenak (5.taula). Eraginkortasun hori helduetan, *Lactobacillus casei* espeziea duten hiru artikuluetan eta *Lactobacillus bulgaricus* eta *Streptococcus thermophilus* anduiak duten ikerketan ikusi zen. Entsegu hauetako ikerlariak suposatu zuten, idorreriaren hobekuntzak kate-laburreko gantz-azidoen (hesteetan sortzen dira, zuntzetan aberatsak diren elikagaien hartzidura bakterianoaren ondorioz) ekoizpenaren sustapenarengatik gertatu zela, alabaina, *Lactobacillus* eta *Bifidobacterium* espezieak kate laburreko gantz-azidoak sortzen zituztelako gehienbat, kate hauek hesteen hantura murrizten baitute, zitokin proinflamatorioen askapena murriztuz eta muki gastrikoaren erapena eta mugigarritasun intestinala sustatuz (33–36, 42).

Aitzitik, umeetan nahiz eta sintometan hobetu, ez zen eragin esanguratsurik ikusi *Lactobacillus casei* erabili zuten ikerketetan, aldiz *Bifidobacterium breve* erabili zutenetan bai, komunera joateko maiztasuna handitu baizen azterlanaren azkeneko asteetan. Beharbada, uke kantitate gutxi erabiltzeak eta plazeboaren erantzun-tasa handiegiak eragina izan zezakeen plazebo eta *Lactobacillus casei* anduiaren arteko desberdintasunak nabarmentzen, nahiz eta umeetan sintomak hobetu (37–39). Hala ere, umeetan erabilitako bi entsegu andui-anizkoizetan hobekuntzak ikusi ziren idorrerian aurka, nahiz eta antzerako uke kopurua eduki (41, 42). Beraz, jakinda *Lactobacillus* eta *Bifidobacterium* espezieak kate laburreko gantz-azidoak sortzen zituztela hesteetako mobilitatea eta funtzionamendua hobetuz, ikusi daiteke *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus* eta *Bifidobacterium breve* espezieak zirela eraginkortasun nabarmena erakutsi zutenak idorreriaren aurka Prodefen Plus® sinbiotikoaren anduien artean.

### 3.2.4. Heste narritakor sindromea

Heste narritakorraren sindromea (HNS) urdail-hesteetako nahasmendu funtzional bat da, eta sabeleko mina edo ondoeza (beherakoa, idorreria...) du ezaugarri. Sintomak denborarekin agertu eta desagertzeko joera dute, eta egunak, asteak edo hilabeteak iraun dezakete. Sindromearen fisiopatologia oraindik ez dago argi; hala ere, ikusi da faktore endokrinоек (heste-iragazkortasuna, heste-disbiosia), immunologikоек (maila txikiko hanturak), psikologikоек (estresa, antsietatea eta depresioa), eta genetikоек eragiten dutela. Ez dago sendabiderik, baina dietan aldaketak eta farmakoak erabiliz HNS kontrolatzen lagun dezakete. Horregatik, probiotikoak duten hesteen modulazio metaboliko eta immunologiko positiboak, sindrome honetan terapia laguntzaile gisa erabiltzearen ebidentzia bermatzen dute, sintomak arintzeko eta pazienteen bizi kalitatea hobetzeko potentzial handia erakutsi baitute hainbat artikuluetan (43).

**6. taula:** Heste narritakor sindromearen inguruko ikerketen ebidentzia.

<b>Biblio-grafia</b>	<b>Erabilitako populazioa</b>	<b>Erabilitako anduia eta formulazioa</b>	<b>Posologia (uke/egun)</b>	<b>Eraginkortasuna, Segurtasuna,</b>
(44)	18-74 urte arteko helduak n=123	<i>L. GG</i> kapsula	6x10 <sup>9</sup>	Bai, p<0.01, segurua
(45)	5-14 urte arteko umeak n=141	<i>L. GG</i> prestakin oralak	6x10 <sup>9</sup>	Bai, p<0.01, segurua
(46)	4-18 urte arteko umeak n=59	<i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>S. thermophilus</i> duen sobreak	4,5 x10 <sup>9</sup>	Bai, p<0.05, segurua
(47)	18-75 urte arteko helduak n=300	<i>B. infantis</i> kapsula	1x10 <sup>9</sup>	Ez, p>0.05, segurua
(48)	45 urte inguruko helduak n=76	<i>B. infantis</i> kapsula	1x10 <sup>9</sup>	Ez, p=0.09, segurua
(49)	18-65 urte arteko emakumeak n=362	<i>B. infantis</i> , kapsula	1x10 <sup>8</sup>	Bai, p<0.02, segurua

(50)	18-65 urte arteko helduak n=80	<i>L. casei</i> esne hartzitu edaria.	6,5 x10 <sup>9</sup>	Bai, p<0.05, segurua
(51)	18-65 urte arteko helduak n=391	<i>L. acidophilus</i> kapsula	1x10 <sup>9</sup> -1x10 <sup>10</sup>	Bai, p=0.046, segurua
(52)	36 urte inguruko helduak n=132	<i>L. GG, L. acidophilus, L. casei, L. bulgaricus, S. thermophilus, B. infantis, B. breve,</i> dituen kapsula	2x10 <sup>8</sup>	Ez, p>0.05, segurua

Heste narritakorraren sindromean *Lactobacillus rhamnosus* GG anduiak umeetan eta helduetan min abdominalaren maiztasuna jaisten zuen ebidentzia erakutsi zuen (6.taula). Ostera, hiru entsegu kontrolatu aztertu zuen metaanalisi batean nabarmendu zen, umeetan eraginkortasun gehiago zuela HNS-aren heste minaren maiztasuna eta intentsitatea murrizten (45, 46, 54). Era berean, umeetan ikertutako ausazko entsegu anizkoitz batean, produktu probiotikoa jaso zutenen artean hobera egin zuten pairatzen zituzten gasek eragindako distentsio abdominal eta sabeleko min sintomak (46). Alabaina, erabilitako produktu probiotiko horretan, Prodefen Plus® anduiez aparte *Lactobacillus plantarum* eta *Bifidobacterium longum* espezieak erabili ziren, non baita ebidentzia erakutsi zuten HNS-aren aurka, beste anduien eraginkortasuna zalantzan jarriz (55, 56). Bestalde, *Bifidobacterium infantis*-ek, helduetan onura erakutsi zuen 362 paziente zituen ikerketa batean, aldiz 76 eta 300 partaide zituen bi entseguetan ez zen ebidentzia ikusi sintomen hobekuntzan. Halere, 300 heldu zituen ikerketan aztertu zen, abdomeneko distentsio/hanpaketa gabeko egunen maiztasuna nabarmen handiagoa izan zela *B. infantis* taldean (281 egun sintomarik gabe; n = 147) plazebo taldean baino (206 egun sintomarik gabe; n = 153; p < 0,035). Horregatik, ikerlariak plazeboaren erantzun-tasa handiegiak, populazio gutxi edukitzeak edo emakumeak bakarrik erabiltzearen arrazoiak datuetan eragin zezakeela pentsatu zuten (47–49).

Halaber, *Lactobacillus acidophilus* eta *Lactobacillus casei* anduiak helduetan sabeleko min, ondoeza eta distentsio abdominalaren sintomak 12 eta 16. astetik aurrera hobetzen zituztela ikusi zen (50, 51), berriz bi astez administratu zen ikerketa andui anizkoitzean ez zen ebidentziarik antzeman (52). Hori dela eta, bilatutako artikuluetako ikerlariak bereziki nabarmendu zuten etorkizuneko azterketetan populazio eta iraupen gehiago erabili behar zela patologia honen inguruan datu zehatzak lortu ahal izateko. Beraz, hau dena kontuan edukita, aztertu zitekeen heste narritakor sindromean, umeetan *L. rhamnosus* GG eta helduetan *L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus*, *L. casei* eta *B. infantis* anduiak eragina erakutsi zutela.

### 3.2.5. Bularreko haur kolikoa.

Bularreko haurren kolikoa (BHK) urdail-hesteetako arazo funtzionala da, non bularreko haurrak suminkortasun eta negar-gertakariak izaten dituen ageriko arrazoirik gabe. Ezaugarriei dagokienez, gertakari horiek bularreko haurraren hipertonia batekin lotzen dira (hau da, muskulu-tentsio batekin), baina haurraren gorputzak autorresoluziorako joera du kasuen % 60an hiru hilabetera eta % 80-90ean lau hilabetera.

Hamarkada askotako ikerketak izan arren, gaur egun bularreko haur kolikoaren patogenia ez da oso ezaguna eta faktore anitzekoa dela uste da. Hainbat teoria gastrointestinal daude entitate honen fisiopatologia azaltzen saiatzen direnak, non, dirudenez, heste-gasaren gehikuntza bat edo kanporatzeko ezintasun bat dagoen. Suposatzen da hesteetako disbiosi-egoerak eragina izan dezakeela BHK-ren sintomak adieraztean. Hori dela eta, interesa dago probiotikoengan patogenia hau tratatzeko, izan ere badirudi gasa sortzen duten bakterioen hazkundera inhibitzen dutela, urdailaren hustea errazten dutela, eta hesteetako hantura gutxitzen dutela, haurren kolikoen ondoeza gutxituz (56, 57).

**7. taula:** Bularreko haur kolikoaren inguruko entseguak.

<b>Biblio- grafia</b>	<b>Erabilitako populazioa</b>	<b>Erabilitako anduia eta formulazioa</b>	<b>Posologia (uke/egun)</b>	<b>Eraginkortasuna, Segurtasuna,</b>
(58)	10-60 egun arteko umeak n=57	<i>L. GG</i> 5 tantan	5x10 <sup>9</sup>	Bai, p<0.001, segurua
(59)	0-6 aste arteko umeak n=94	<i>L. GG</i> kapsula esnean disolbatuta	1x10 <sup>9</sup>	Bai, p=0.02, segurua
(60)	0-6 aste arteko umeak n=30	<i>L. GG</i> edari probiotikoa	4,5x10 <sup>9</sup>	Ez, p>0.05, segurua
(61)	Jaioberri diren umeak n=83	<i>B. breve</i> 5 tantan	1x10 <sup>8</sup>	Bai, p=0.016, segurua
(62)	Jaioberri diren umeak n=150	<i>B. breve</i> kapsula esnean edo uretan disolbatuta	2x10 <sup>8</sup>	Bai, p<0.05, segurua
(63)	15-120 egun arteko umeak n=50	<i>L. GG, L. acidophilus, L. casei, L. bulgaricus, S. thermophilus, B. infantis, B. breve,</i> dituen sobreak	1x10 <sup>9</sup>	Bai, p<0.01, segurua



Bularreko haur kolikoan, 57 partaide zituen *Lactobacillus rhamnosus* GG erabilitako entseguan nabarmen murriztu zen eguneroko negar-bataz-bestekoa (7.taula). Halaber, 94 partaide zituen beste ikerketa batean andui honen eta prebiotiko nahaste baten onurak bi taldeetan bananduta aztertu ziren kolikoa zuten umeen gehiegizko negarra bietan murrizten zela ikusiz. Halere, 30 paziente zituen entseguan ez zen datu esanguratsurik aztertu nahiz eta familiarrek azaldu probiotikoa emandako taldean umeen negarrak % 68 jaitsi zirela plazebo taldearekin alderatuta % 49, beharbada, plazeboaren erantzun-tasa handiegiak edo populazio gutxi erabiltzeagatik eraginda (58–60).

Bestalde, *Bifidobacterium breve* anduia ikertutako entseguetan, ebidentzia esanguratsua aztertu zen ume negarraren intzidentzia murrizten, bereziki simetikona farmakoarekin alderatutako ikerketan, izan ere, saiakuntza honetan ikusi zen urdailean eta hesteetan gehiegizko gasak eragindako presioa arintzeko erabiltzen den farmakoa (simetikona) baino erantzun goiztiarragoa eta sendoagoa erakutsi zuela. Probiotiko taldean tratamenduaren 1.asteaz zehar egindako negarra 157minutu eta simetikona taldean 210,8 minutukoak izan ziren hain zuzen (61, 62).

Hau dela bide, Prodefen Plus® anduiak erabilitako entseguan hobekuntza ikusi zen bularreko haurraren kolikoa eta negarrak murrizten. Horratik, sinbiotikoak duen prebiotikoa eta *Lactobacillus rhamnosus* GG eta *Bifidobacterium breve* anduiek, bakarka ume kolikoan aurka eragina erakutsi duten ebidentziaren hipotesian oinarritu daiteke azaltzeko produktu honen eraginkortasuna (63).

### **3.2.6. Dermatitis atopikoa**

Dermatitis atopikoa (DA) larruazaleko hantura-gaixotasun ohikoenetako bat da, normalean haurretan agertzen dena. Izaera kronikoa du eta eritema, edema, prurito bizia, eta kostra eraketa ditu ezaugarri. DA-ren patogenia oso konplexua da, eta ez da oso ondo ulertzen; faktore genetikoak, ingurumenekoak, azalaren iragazkortasunean akatsak eta bereziki immunitatean gertatzen diren asaldurak eragiten dituela suposatzen da. Azkeneko honetan, higiene-hipotesiak indarra hartu du urte hauetan. Hipotesi honen arabera, herrialde garatuetan gehiegizko higiena izateak, txertoak, elikagai tratatuak erabiltzeak eta antibiotikoen abusuak, besteak beste, gaixotasun infekziosoen tasak murrizten dituzte, jaioberriak mikroorganismoekin duen harremana atzeratuz. Horrela, Th1 (T helper 1 linfozitoak) eta Th2 (T helper 2 linfozitoak) linfozitoen arteko orekan alterazio bat sortzen da, Th2 linfozitoen alde, Interleucina-4ren (IL-4) gehikuntza bat gertatuz, erantzun alergikoaren garapena erraztuko duena. Aldiz, Th1 linfozitoek nagusiki gamma interferoia (IFN- $\gamma$ ) sortzen dute, IL-4 eta Th2 linfozitoen erantzuna neutralizatzen duena. Beraz, egoera honek, sistema immunearen heldzea atzeratzen du Th1 eta Th2 motako erantzun immuneen arteko orekan inbidituz, horrela erantzun alergikoak garatzeko arriskua eraginez. Hori dela eta, DA gaixotasunean

probiotikoen erabilera onuragarria izan dezakeela proposatu da, dermatitis atopikoak eragindako hantura sistemiko edo maila txikiko hantura modulatzeari aparte, haurretan Th1/Th2 linfozitoen erantzunaren orekan laguntzen dutela aztertu baita (65, 66).

**8.taula:** Dermatitis atopikoan inguruan aztertutako ikerketak.

<b>Biblio- grafia</b>	<b>Erabilitako populazioa</b>	<b>Erabilitako anduia eta formulazioa</b>	<b>Posologia (uke/egun)</b>	<b>Eraginkortasuna, Segurtasuna,</b>
(66)	4-6 hilab. arteko umeak n=39	<i>L. GG</i> hautsa uretan disolbatuta	3,4 x10 <sup>9</sup>	Bai, p=0.01, segurua
(67)	4-48 hilab. arteko umeak n=67	<i>L. GG</i> kapsula uretan edo esnean disolbatuta	1x10 <sup>9</sup>	Bai, p<0.05, segurua
(68)	4-15 urte arteko umeak n=40	<i>L. acidophilus</i> esne hartzitu edaria	3x10 <sup>10</sup>	Bai, p<0.01, segurua
(69)	18-30 urte arteko helduak n=49	<i>L. acidophilus</i> kapsula	1x10 <sup>10</sup>	Bai, p<0.01, segurua
(70)	18-24 urte arteko helduak n=11	<i>S. thermophilus</i> krema	1x10 <sup>8</sup>	Bai, p<0.001 segurua
(71)	3 hilab. eta 6 urte arteko umeak n=62	<i>L. GG, L. acidophilus, L. casei, L. bulgaricus, S. thermophilus, B. infantis, B. breve,</i> dituen sobreak	1x10 <sup>9</sup>	Bai, p=0.001, segurua

**Hilab:** hilabetea

SCORAD indizea (severity scoring atopic dermatitis) maila klinikoan erabiltzen den indizea da, ekzema atopikoaren maila, intentsitatea eta larritasuna ezagutzeko, non, lortutako azken puntuazioaren arabera, arina (< 15 puntu), moderatua (14-40 puntu) edo larria (>40 puntu) bezala sailkatzen da. Hori jakinda *Lactobacillus rhamnosus GG*-en inguruan egindako bilaketetan aztertu zen dermatitis atopikoaren sintomak murrizten lagundu zutela umeetan, ikerketa horietako baten erakutsiz 8.astean SCORAD indizearen mailak nabarmenki jaisten zirela plazeboarekin alderatuta (-21.69. vs -12.35) (8.taula). Baita ere Prodefen Plus® anduien konbinazioak zituen entseguan, aztertu zen ere SCORAD indizeak murriztu zirela plazeboarekin konparatuta (66, 67, 71).

Halaber, *L. acidophilus* anduiak ebidentzia erakutsi zuten gorputz osoan Th1/Th2 oreka modulatzeko gaitasuna zutela, horrela dermatitis atopikoan sintomak hobetuz heldu nahiz umeetan (68, 69). Orobat, baita *Lactobacillus bulgaricus* anduiarekin egindako beste entsegu baten aztertu zen Th1 eta Th2-rekin lotutako zitokinen jariaketa kontrolatu zezakeela. Halere, ikerketa honetan *L. bulgaricus*-ek dermatitis atopikoaren terapia potentzial bezala azaltzen zuten, izan ere, populazioan ez zegoelako frogatuta, DA zuten umeen zelula kultiboan oinarritzen baizen(72). Bestalde, *Streptococcus thermophilus* espeziearekin egindako ikerketan nabarmendu zuten krema eran emanda, helduetan dermatitis atopikoak azalean eragindako kalteak konpontzen zituela, azaleko zeramida kopurua igoz, horrela, azalaren barrera funtzioa igoz, eritema eta pruritoak gutxitzeko (70).

Beraz, datu hauek kontuan edukita aztertu zezakeen lan honen produktu sinbiotikoaren anduien artean, *Lactobacillus* generoa zela ebidentzia nabarmena erakutsi zuena dermatitis atopikoan, bereziki *L. rhamnosus* GG eta *L. acidophilus* espezieak. Aitzitik, *Lactobacillus bulgaricus* eta *Streptococcus thermophilus* anduiak ere erakutsi zuten DA tratatzeko edo prebenitzeko potentziala.

### **3.2.7. Behi-esnearen proteinarekiko alergia**

Behi-esnearen proteinarekiko alergia (BPA) da hartzaroko elikadura-alergiarik ohikoena. BPA E immunoglobulina (IgE) bidezkoa edo IgE bitartekaririk gabea izan daiteke. IgE-ren bidezko erreakzioak normalean, irentsi eta berehala gertatzen dira, IgE bitartekaririk gabekoak, aldiz, atzeratu egiten dira eta garatzeko 48 h behar izaten dituzte. Bizitzako lehen urteetan lortzen da behi esnearen proteinarekiko tolerantzia, halere, sistema immunea ondo garatu ez duten haurretan luzatu egin daiteke patologia hau. Ikerketek erakutsi dute hesteetako mikrobiotaren disbiosiak erantzun immunearen garapenean eragina izan dezakeela. Hori dela eta, alergia honetan probiotikoen erabilera gomendatzen da, esnearen proteinen antigenoen degradazioan parte hartzen, hesteetako zelula immuneekin interakzioan aritzen eta hesteetako homeostasia berreskuratzen laguntzen dutelako, horrela, alergia prebenituz (73).

**9.taula:** Behi esne alergiaren ebidentzia erakusten duten artikuluak.

<b>Biblio-grafia</b>	<b>Erabilitako populazioa</b>	<b>Erabilitako anduia eta formulazioa</b>	<b>Posologia (uke/egun)</b>	<b>Eraginkortasuna, Segurtasuna,</b>
(74)	0-12 hilab. arteko umeak n=106	<i>L. GG</i> duen hidrolizatutako kaseina-formula	1x10 <sup>9</sup>	Bai, p<0.001, segurua

(75)	1-12 hilab. arteko umeak n=80	<i>L. GG</i> duen hidrolizatutako kaseina-formula	$1,4 \times 10^9$	Bai, $p < 0.05$ , segurua
(76)	2-4 urte arteko umeak n=245	<i>L. GG</i> duen hidrolizatutako kaseina-formula	$1 \times 10^9$	Bai, $p < 0.002$ , segurua
(77)	0-8 hilab. arteko umeak n=100	<i>B. breve</i> eta aminoazido basea duen formula	$1,47 \times 10^9$	Bai, $p < 0.001$ , segurua
(78)	13 hilab. baino gutxiagoko umeak n=71	<i>B. breve</i> eta aminoazido basea duen formula	$1,47 \times 10^9$	Bai, $p < 0.001$ , segurua
(79)	1-12 hilab. Arteko umeak n=32	<i>L. GG</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. breve</i> , dituen sobreak	$1 \times 10^9$	Ez, $p > 0.05$ , segurua

**Hilab:** hilabetea

Behi esnearen alergia duten entseguetan aztertu zen *Lactobacillus rhamnosus* GG-kin prestatutako hidrolizatutako kaseina-formulak, haurtxoen tolerantziaren garapenean eta sintomen hobekuntzan eragina zutela, bai IgE duten eta ez duten kasuetan (9. taula). Gainera, formula hipoalergeniko hau hartu zuten 245 pazienteetan ikusi zen IgE bitartekariarik gabeko BPA pairatzen zutenak azkarrago lortzen zutela tolerantzia, IgE bitartekariak pairatzen dituen pazienteekin alderatuta (9 vs 32,4 hilabete, batez beste) (74–76).

Orobat, *B. breve* eta aminoazido basea duen formulak baita janari alergia honetan ebidentzia nabarmena erakutsi zuen tolerantziaren sorreraren azkartasunean eta umeen hazkunde-indize handipenean, izan ere, alergia hesteetan eragindako inflamazioaren gutxipenarengatik nutrienteen absortzioa erraztuta zegoen (77, 78).

Alabaina, Prodefen Plus® anduiak zituen ikerketan ez zen alergiaren sintomak eta tolerantzia asko lortu, nahiz eta umeen hazkuntza tasa handitu. Ikerlariak suposatu zuten, azterketa-diseinuak epe luzerako jarraipenik jaso ez zuenez, ezin izan zutela pazienteengan tolerantzia eskuratzeari buruzko iritzi fidagarririk izan (79). Hori dela eta, aztertu zezakeen *L. rhamnosus* GG eta *B. breve* anduiak Prodefen Plus® anduien artean behi esnari alergia dioten umeetan eraginkortasuna erakutsi zutela.

#### **4. ONDORIOAK**

Prodefen Plus® andueiek erakutsi duten ebidentzia zientifikoa, zenbait baldintza patologiko prebenitzeko edo tratatzeko eta funtzio fisiologikoak hobetzeko izan dezaketen potentziala erakusten du. Antibiotikoak eragindako beherakoaz aparte, ebidentzia sendoa aurkeztu dute arazo gastrointestinal eta atopiko desberdinetan. Alegia, *Lactobacillus rhamnosus* GG anduiak beherako akutua, antibiotikoak eragindako beherakoa, heste narritakor sindromea, bularreko haur kolikoa, dermatitis atopikoa eta behi esnari alergia duten pazienteen sintomen onbera erakutsi du, aldiz, *Lactobacillus bulgaricus* anduiak idorrerian eta *Streptococcus thermophilusek* dermatitis atopiko gaixotasunetan bakarrik aurkeztu du hobekuntza. *Lactobacillus casei* eta *acidophilus* espezieak beherako akutua eta heste narritakor sindromearen sintomak hobetzen jarduten dute. Bestetik, *Lactobacillus casei*-k idorrerian eta antibiotikoak eragindako beherakoan, eta *Lactobacillus acidophilus* dermatitis atopiko gaixotasunetan espezifikoki onura eragiten dute ekintza mekanismo desberdinak eduki dezaketela erakutsiz. Bestalde, *Bifidobacterium* generoetako anduietan ikusi daiteke *B. breve*, idorreria, bularreko haur kolikoa eta behi esnari alergia dioten pazienteen sintomen murrizketa eragiten duela eta *B. infantis*-ek berriz, heste narritakor sindromea duten gaixoetan.

Alabaina, irakurritako artikuluetan aztertu daiteke, gaixotasun eta populazio jakin batean eraginkortasuna frogatzen duen andui batek ez duela nahitaez balio beste patologia edo edadetarako, probiotikoen mekanismo orokorrez aparte, anduien artean ekintza mekanismo desberdinak baitituzte. Orobat, hautatutako entseguetan analizatu da, funtsezkoa dela formulazio bideragarriak eta mikroorganismo dosi egokiak denbora jakin batean administratzea, horrela, probiotikoa pazienteen mikrobiotara bizirik heltzeko eta eraginkorra izateko. Halaber, bilatutako ikerketetan ikusi daiteke probiotikoak segurtasun-profil ona dutela, ez baita antzeman eragin desiragaitz edo kontrako efekturik.

Aitzitik, probiotikoei buruzko literatura gutxi dago oraindik hauen segurtasuna eta eraginkortasuna ondo zehazteko. Ondorioak balioztatzea ahalbidetuko duten ikerketak behar dira, batez ere andui bakoitzaren onuraren arduraduna den ekintza mekanismoan eta espezifikotasunean bideratzen direnak, izan ere, entsegu asko anduiak mikrobiotan duten errendimendu altuko analisisietan bakarrik oinarritzen baitira. Hori dela eta, etorkizunari begira, azterketa gehiago behar dira andui bakoitzaren rol biologikoa eta jarraibide posologikoa zehazteko, horrela, etorkizunean egindako produktu probiotikoen eraginkortasuna eta segurtasuna bermatzeko.

#### **5. BIBLIOGRAFIA**

1. Howell TH. Metchnikoff and prolongation of life. *Age Ageing*. 1988 Nov;17(6):420–1.
2. Reid G. Probiotics: definition, scope and mechanisms of action. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Feb;30(1):17–25.

3. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 2017 Sep 15;9(9).
4. Didari T, Solki S, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Feb;13(2):227–39.
5. Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(2):160–74.
6. Aciaras F. Transcriptomic and cellular response of red abalone *Haliotis rufescens*, cultivated in an industrial hatchery to metal stresses and pathogens: role of probiotics in the survival of organisms. [Internet]. 2013. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/R%C3%A9ponse-transcriptomique-et-cellulaire-de-l'ormeau-Aciaras/062ada1688f31b17b6ce0810d6cb752923d6393d>
7. Cremon C, Barbaro MR, Ventura M, Barbara G. Pre- and probiotic overview. *Curr Opin Pharmacol*. 2018 Dec;43:87–92.
8. Pot B, Vandenplas Y. Factors that influence clinical efficacy of live biotherapeutic products. *Eur J Med Res*. 2021 May 4;26(1):40.
9. Kearney SM, Gibbons SM. Designing synbiotics for improved human health. *Microb Biotechnol*. 2018 Jan;11(1):141–4.
10. Auge en probióticos y descomposición en las ventas de antidiarreicos [Internet]. IM Farmacia.es; Available from: [https://www.imfarmacias.es/uploads/2019/12/auge\\_probioticos\\_descomposicion\\_19437\\_20191216053826](https://www.imfarmacias.es/uploads/2019/12/auge_probioticos_descomposicion_19437_20191216053826).
11. Guridi CB, Serena AR, Cabrera SG, Fernández IA, Hernández CR, Vivanco BM, et al. Clinical evaluation of the synbiotic Prodefen Plus® in the prevention of the antibiotic-associated diarrhoea in subjects requiring antibiotic treatment. *Benef Microbes*. 2020 Oct 12;11(6):535–45.
12. Ugboko HU, Nwinyi OC, Oranusi SU, Oyewale JO. Childhood diarrhoeal diseases in developing countries. *Heliyon*. 2020 Apr;6(4):e03690.
13. Pérez C. [Probiotics for the treating acute diarrhea and preventing antibiotic-associated diarrhea in children]. *Nutr Hosp*. 2015 Feb 7;31 Suppl 1:64–7.
14. Aggarwal S, Upadhyay A, Shah D, Teotia N, Agarwal A, Jaiswal V. *Lactobacillus GG* for treatment of acute childhood diarrhoea: an open labelled, randomized controlled trial. *Indian J Med Res*. 2014 Mar;139(3):379–85.
15. Nixon AF, Cunningham SJ, Cohen HW, Crain EF. The effect of *Lactobacillus GG* on acute diarrheal illness in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2012 Oct;28(10):1048–51.
16. Ritchie BK, Brewster DR, Tran CD, Davidson GP, McNeil Y, Butler RN. Efficacy of *Lactobacillus GG* in aboriginal children with acute diarrhoeal disease: a randomised clinical trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Jun;50(6):619–24.

17. Ferrie S, Daley M. *Lactobacillus GG* as treatment for diarrhea during enteral feeding in critical illness: randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011 Jan;35(1):43–9.
18. Hong Chau TT, Minh Chau NN, Hoang Le NT, Chung The H, Voong Vinh P, Nguyen To NT, et al. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial of *Lactobacillus acidophilus* for the Treatment of Acute Watery Diarrhea in Vietnamese Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Jan;37(1):35–42.
19. Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* stored at ambient temperature are effective in the treatment of acute diarrhoea. *Ann Trop Paediatr.* 2010;30(4):299–304.
20. Lai H-H, Chiu C-H, Kong M-S, Chang C-J, Chen C-C. Probiotic *Lactobacillus casei*: Effective for Managing Childhood Diarrhea by Altering Gut Microbiota and Attenuating Fecal Inflammatory Markers. *Nutrients.* 2019 May 23;11(5).
21. Sur D, Manna B, Niyogi SK, Ramamurthy T, Palit A, Nomoto K, et al. Role of probiotic in preventing acute diarrhoea in children: a community-based, randomized, double-blind placebo-controlled field trial in an urban slum. *Epidemiol Infect.* 2011 Jun;139(6):919–26.
22. García-Menor E, García-Marín F, Vecino-López R, Horcajo-Martínez G, de Ibarrondo Guerrica-Echevarría M-J, Gómez-González P, et al. A Multicenter, Prospective, Randomized Controlled Trial to Evaluate the Additional Benefit of a Multistrain Synbiotic (Prodefen®) in the Clinical Management of Acute Viral Diarrhea in Children. *Glob Pediatr Health.* 2016;3:2333794X16679587.
23. Szajewska H, Ruszczyński M, Kolaček S. Meta-analysis shows limited evidence for using *Lactobacillus acidophilus LB* to treat acute gastroenteritis in children. *Acta Paediatr.* 2014 Mar;103(3):249–55.
24. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JNV, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012 May 9;307(18):1959–69.
25. Esposito C, Roberti A, Turrà F, Cerulo M, Severino G, Settini A, et al. Frequency of Antibiotic-Associated Diarrhea and Related Complications in Pediatric Patients Who Underwent Hypospadias Repair: a Comparative Study Using Probiotics vs Placebo. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2018 Jun;10(2):323–8.
26. Souza DNP de, Jorge MT. The effect of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium breve* on antibiotic-associated diarrhea treatment: randomized double-blind clinical trial. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012 Feb;45(1):112–6.
27. Alberda C, Marcushamer S, Hewer T, Journault N, Kutsogiannis D. Feasibility of a *Lactobacillus casei* Drink in the Intensive Care Unit for Prevention of Antibiotic Associated Diarrhea and *Clostridium difficile*. *Nutrients.* 2018 Apr 26;10(5).
28. Wong S, Jamous A, O'Driscoll J, Sekhar R, Weldon M, Yau CY, et al. A *Lactobacillus casei Shirota* probiotic drink reduces antibiotic-associated diarrhoea in patients with spinal cord injuries: a randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2014 Feb;111(4):672–8.

29. Gao XW, Mubasher M, Fang CY, Reifer C, Miller LE. Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of *Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *Lactobacillus casei* LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *Am J Gastroenterol*. 2010 Jul;105(7):1636–41.
30. Dylewski J, Psaradellis E, Sampalis J. Efficacy of BIO K+ CL1285® in the reduction of antibiotic-associated diarrhea – a placebo controlled double-blind randomized, multi-center study. *aoms*. 2010;1:56–64.
31. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Nov;42(10):1149–57.
32. Yoon JY, Cha JM, Oh JK, Tan PL, Kim SH, Kwak MS, et al. Probiotics Ameliorate Stool Consistency in Patients with Chronic Constipation: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Dig Dis Sci*. 2018 Oct;63(10):2754–64.
33. Sakai T, Makino H, Ishikawa E, Oishi K, Kushiro A. Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain *Shirota* reduces incidence of hard or lumpy stools in healthy population. *Int J Food Sci Nutr*. 2011 Jun;62(4):423–30.
34. Ou Y, Chen S, Ren F, Zhang M, Ge S, Guo H, et al. *Lactobacillus casei* Strain *Shirota* Alleviates Constipation in Adults by Increasing the Pipecolinic Acid Level in the Gut. *Front Microbiol*. 2019;10:324.
35. Chen S, Ou Y, Zhao L, Li Y, Qiao Z, Hao Y, et al. Differential Effects of *Lactobacillus casei* Strain *Shirota* on Patients With Constipation Regarding Stool Consistency in China. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019 Jan 31;25(1):148–58.
36. Khuropakhonphonong R, Whanmek K, Purttiponthanee S, Chathiran W, Srichamnong W, Santivarangkna C, et al. Bulgarian yogurt relieved symptoms and distress and increased fecal short-chain fatty acids in healthy constipated women: A randomized, blinded crossover controlled trial. *NFS Journal*. 2021 Mar;22:20–31.
37. Wojtyniak K, Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in the Management of Functional Constipation in Children: A Randomized Trial. *J Pediatr*. 2017 May;184:101-105.e1.
38. Bu L-N, Chang M-H, Ni Y-H, Chen H-L, Cheng C-C. *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in children with chronic constipation. *Pediatr Int*. 2007 Aug;49(4):485–90.
39. Tabbers MM, de Milliano I, Roseboom MG, Benninga MA. Is *Bifidobacterium breve* effective in the treatment of childhood constipation? Results from a pilot study. *Nutr J*. 2011 Feb 23;10:19.
40. Khodadad A, Sabbaghian M. Role of synbiotics in the treatment of childhood constipation: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Iran J Pediatr*. 2010 Dec;20(4):387–92.



41. Sadeghzadeh M, Rabieefar A, Khoshnevisasl P, Mousavinasab N, Eftekhari K. The effect of probiotics on childhood constipation: a randomized controlled double blind clinical trial. *Int J Pediatr*. 2014;2014:937212.
42. Zhuang M, Shang W, Ma Q, Strappe P, Zhou Z. Abundance of Probiotics and Butyrate-Production Microbiome Manages Constipation via Short-Chain Fatty Acids Production and Hormones Secretion. *Mol Nutr Food Res*. 2019 Dec;63(23):e1801187.
43. Dale HF, Rasmussen SH, Asiller ÖÖ, Lied GA. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: An Up-to-Date Systematic Review. *Nutrients*. 2019 Sep 2;11(9).
44. Pedersen N, Andersen NN, Végh Z, Jensen L, Ankersen DV, Felding M, et al. Ehealth: low FODMAP diet vs *Lactobacillus rhamnosus* GG in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 21;20(43):16215–26.
45. Francavilla R, Miniello V, Magistà AM, De Canio A, Bucci N, Gagliardi F, et al. A randomized controlled trial of *Lactobacillus* GG in children with functional abdominal pain. *Pediatrics*. 2010 Dec;126(6):e1445-1452.
46. Guandalini S, Magazzù G, Chiaro A, La Balestra V, Di Nardo G, Gopalan S, et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Jul;51(1):24–30.
47. Ringel-Kulka T, McRorie J, Ringel Y. Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Benefit of the Probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in Non-Patients With Symptoms of Abdominal Discomfort and Bloating. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jan;112(1):145–51.
48. Charbonneau D, Gibb RD, Quigley EMM. Fecal excretion of *Bifidobacterium infantis* 35624 and changes in fecal microbiota after eight weeks of oral supplementation with encapsulated probiotic. *Gut Microbes*. 2013 Jun;4(3):201–11.
49. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jul;101(7):1581–90.
50. Thijssen AY, Clemens CHM, Vankerckhoven V, Goossens H, Jonkers DMAE, Masclee AAM. Efficacy of *Lactobacillus casei* *Shirota* for patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;28(1):8–14.
51. Lyra A, Hillilä M, Huttunen T, Männikkö S, Taalikka M, Tennilä J, et al. Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. *World J Gastroenterol*. 2016 Dec 28;22(48):10631–42.
52. Shavakhi A, Minakari M, Farzamnia S, Peykar MS, Taghipour G, Tayebi A, et al. The effects of multi-strain probiotic compound on symptoms and quality-of-life in patients with irritable bowel syndrome: A randomized placebo-controlled trial. *Adv Biomed Res*. 2014;3:140.

53. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Jun;33(12):1302–10.
54. Zhou C, Fang X, Xu J, Gao J, Zhang L, Zhao J, et al. *Bifidobacterium longum* alleviates irritable bowel syndrome-related visceral hypersensitivity and microbiota dysbiosis via Paneth cell regulation. *Gut Microbes.* 2020 Nov 9;12(1):1782156.
55. Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012 Aug 14;18(30):4012–8.
56. Pérez-Moreno J, Taboada Castro L, Tolín Hernani M, Sánchez Sánchez C, Álvarez-Calatayud G. [Probiotics for the treatment of infant colic: a clinical case]. *Nutr Hosp.* 2015 Feb 7;31 Suppl 1:78–82.
57. Drug and Therapeutics Bulletin. Management of infantile colic. *BMJ.* 2013 Jul 10;347:f4102.
58. Savino F, Montanari P, Galliano I, Daprà V, Bergallo M. *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) for the Management of Infantile Colic: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2020 Jun 5;12(6).
59. Pärtty A, Luoto R, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Effects of early prebiotic and probiotic supplementation on development of gut microbiota and fussing and crying in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2013 Nov;163(5):1272-1277.e1-2.
60. Pärtty A, Lehtonen L, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG therapy and microbiological programming in infantile colic: a randomized, controlled trial. *Pediatr Res.* 2015 Oct;78(4):470–5.
61. Giglione E, Prodam F, Bellone S, Monticone S, Beux S, Marolda A, et al. The Association of *Bifidobacterium breve* BR03 and B632 is Effective to Prevent Colics in Bottle-fed Infants: A Pilot, Controlled, Randomized, and Double-Blind Study. *J Clin Gastroenterol.* 2016 Dec;50 Suppl 2, Proceedings from the 8th Probiotics, Prebiotics&New Foods for Microbiota and Human Health meeting held in Rome, Italy on September 13-15, 2015:S164–7.
62. Maldonado-Lobón JA, Blanco-Rojo R, Maldonado J, Ali MA, Almazán MV, Suanes-Cabello A, et al. Efficacy of *Bifidobacterium breve* CECT7263 for infantile colic treatment: an open-label, parallel, randomised, controlled trial. *Benef Microbes.* 2021 Feb 24;12(1):55–67.
63. Kianifar H, Ahanchian H, Grover Z, Jafari S, Noorbakhsh Z, Khakshour A, et al. Synbiotic in the management of infantile colic: a randomised controlled trial. *J Paediatr Child Health.* 2014 Oct;50(10):801–5.
64. Meneghin F, Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Probiotics and Atopic Dermatitis in Children. *Pharmaceuticals.* 2012 Jul 6;5(7):727–44.

65. Paul WE, Zhu J. How are TH2-type immune responses initiated and amplified? *Nat Rev Immunol*. 2010 Apr;10(4):225–35.
66. Nermes M, Kantele JM, Atosuo TJ, Salminen S, Isolauri E. Interaction of orally administered *Lactobacillus rhamnosus* GG with skin and gut microbiota and humoral immunity in infants with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2011 Mar;41(3):370–7.
67. Wu Y-J, Wu W-F, Hung C-W, Ku M-S, Liao P-F, Sun H-L, et al. Evaluation of efficacy and safety of *Lactobacillus rhamnosus* in children aged 4-48 months with atopic dermatitis: An 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017 Oct;50(5):684–92.
68. 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(3):236–45.
69. Inoue Y, Kambara T, Murata N, Komori-Yamaguchi J, Matsukura S, Takahashi Y, et al. Effects of oral administration of *Lactobacillus acidophilus* L-92 on the symptoms and serum cytokines of atopic dermatitis in Japanese adults: a double-blind, randomized, clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;165(4):247–54.
70. Di Marzio L, Centi C, Cinque B, Masci S, Giuliani M, Arcieri A, et al. Effect of the lactic acid bacterium *Streptococcus thermophilus* on stratum corneum ceramide levels and signs and symptoms of atopic dermatitis patients. *Exp Dermatol*. 2003 Oct;12(5):615–20.
71. Farid R, Ahanchian H, Jabbari F, Moghiman T. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in children: a randomized-controlled trial. *Iran J Pediatr*. 2011 Jun;21(2):225–30.
72. Sheikhi A, Giti H, Heibor MR, Jafarzadeh A, Shakerian M, Baharifar N, et al. *Lactobacillus Delbrueckii* subsp. *Bulgarius* Modulates the Secretion of Th1/Th2 and Treg Cell-Related Cytokines by PBMCs from Patients with Atopic Dermatitis. *Drug Res (Stuttg)*. 2017 Dec;67(12):724–9.
73. Qamer S, Deshmukh M, Patole S. Probiotics for cow's milk protein allergy: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr*. 2019 Aug;178(8):1139–49.
74. Basturk A, Isik İ, Atalay A, Yılmaz A. Investigation of the Efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG in Infants With Cow's Milk Protein Allergy: a Randomised Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2020 Mar;12(1):138–43.
75. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Coruzzo A, Cosenza L, Leone L, et al. Effect of *Lactobacillus* GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Feb;129(2):580–2, 582.e1-5.
76. Sánchez-Valverde F, Etayo V, Gil F, Aznal E, Martínez D, Amézqueta A, et al. Factors Associated with the Development of Immune Tolerance in Children with Cow's Milk Allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;179(4):290–6.

77. Burks AW, Harthoorn LF, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Langford JE, Wopereis H, et al. Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Jun;26(4):316–22.
78. Fox AT, Wopereis H, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Butt AM, Peroni DG, et al. A specific synbiotic-containing amino acid-based formula in dietary management of cow's milk allergy: a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:5.
79. Ahanchian H, Nouri Z, Jafari S-A, Moghiman T, Amirian M-H, Ezzati A, et al. Synbiotics in Children with Cow's Milk Allergy: A Randomized Controlled Trial. *Iran J Pediatr*. 2014 Feb;24(1):29–34.