

A prebiotikumok és probiotikumok együttes szimbiotikus hatása

DR. LÁSZTITY NATÁLIA

Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Budapest

Hosszú évek kutatásainak és klinikai tapasztalatának köszönhetően a csecsemőtáplálásban ma már olyan tápszereket alkalmazhatunk, amelyek az anytejhez hasonló módon próbálják az újszülöttek, fiatal csecsemők számára biztosítani az optimális növekedéshez és immunvédekezéshez szükséges tápanyagokat. Ma már olyan összetevők vannak jelen a tápszerekben, amelyek jelentős szerepet játszanak a gyermek bélmikroflórájának és immunrendszerének kialakításában.



Egyre több klinikai evidencia támasztja alá a korai csecsemőtáplálás kulcsszerepét a későbbi allergiás és immunmediált betegségek kialakulásá-

ban. A fejlődő immunrendszer szempontjából a kora csecsemőkor, azaz az első 3–6 hónap egy kritikus periódus, ugyanis ez az az időszak, amikor a bélrendszerbe

bejutó számtalan antigénre adott típusú immunválasz alakul ki. Ebben az érési folyamatban igen fontos szerep jut a bél mikroflórájának, illetve a mikroflóra és

a bél mucosalis immunrendszere közti kapcsolatnak.^{1,2} Továbbá, a megváltozott bélflóra, azaz a diszbiózis számos betegség kialakulásával hozható összefüggésbe, ezért a bélflóra megőrzése a prevenció egyik fontos eleme.

Mindennapi gyakorlatunkban egyre nagyobb szerepet kap az allergia prevenciója, mivel az allergiás betegségek gyakorisága világszerte növekedést mutat. A szülőknél már meglévő allergia kockázati tényezőt jelent az utódok számára. Azoknál a gyermekeknél, akik családjában nem fordul elő allergia, a betegség kialakulásának kockázata 15–20%, míg ahol egy vagy több családtag érintett, a kockázat elérheti a 33–48%-ot, ha pedig mindkét szülő allergiás, akkor ez az esély 60%-os.³ Az első tünetek és az allergiás menetelés kialakulásának megelőzésével hosszú távon vissza lehetne szorítani a krónikus allergiás, esetenként súlyos lefolyású betegségeket.⁴

PREBIOTIKUMOK

A prebiotikumok olyan nem emészthető élelmiszer-összetevők, amelyek a vastagbélbe jutva szelektíven serkentik egy vagy több, korlátozott számú baktérium növekedését vagy azok aktivitását, és ennek segítségével javítják a gazdaszervezet egészségét.

Az utóbbi évek kutatásai alapján csecsemőkorban a prebiotikus rostoknak fontos szerepük van az optimális bifidus flóra kialakulásában és az immunrendszer fejlődésében, illetve az immunválasz kialakításában. Az anyatej harmadik legnagyobb mennyiségben (10–12 g/l) jelenlevő összetevői a humán anyatej oligoszacharidjai – az anyatejben több mint 200 rövid vagy hosszú szénláncú oligoszacharid található. Ezek az oligoszacharidok képezik az egyben legjelentősebb bifidogén faktort – ennek köszönhetően alakul ki a bifidobaktérium túlsúly az anyatejes táplálásban részvételű csecsemők bélrendszerében. Mivel a csecsemő számára emészthetetlenek, ezért a vastagbélbe jutva a tejsavbaktériumok, mint például a bifidobaktériumok és lactobacillusok, szelektív módon metabolizálják őket. Vizsgálatok igazolták, hogy anyatejes és hagyományos tej alapú tápszerrel táplált csecsemők bélfló-

ráját összehasonlítva az anyatejjel táplált csecsemőknél a bifidobaktériumarány meghaladja a 90%-ot, ezzel ellentétben a hagyományos tápszeres táplálásban részesülőknél a bifidobaktériumok aránya kisebb, emellett náluk nagyobb bakteriális diverzitás és vegyes bélflóra volt kimutatható. A humán tej oligoszacharidok a jótékony baktériumok szaporodásának elősegítése mellett – közvetve vagy a bélflóra kialakításán keresztül – gátolják a kórokozók kolonizációját, növelik a bél integritását és védelmi funkcióját, valamint támogatják az immunrendszer megfelelő érését, az orális tolerancia kialakulását. A belőlük képződő rövid szénláncú zsírsavaknak fontos szerepe van a megfelelő széklet-pH, epithelsejt-turnover és antibakteriális hatás biztosításában.

| A prebiotikumok elősegítik a szabályozott immunválasz kialakulását, szerepük van az allergia prevenciójában, optimális bifidogén flórát biztosítanak, valamint a bél integritását, kórokozókkal szembeni védelmét is elősegítik.

Prebiotikumokkal végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy egyes oligoszacharidok tápszerrekhez történő hozzáadása az anyatejjel táplált csecsemőkéhez hasonló bifidogén dominanciájú bélflórát eredményezett.⁵ Az allergiás betegségek prevencióját célzó tanulmányokban a speciális scGOS/lcFOS oligoszacharid keverékkel dúsított tápszerrek az atópiára hajlamos csecsemők esetében csökkentették az atópiás dermatitis, a recidiváló obstruktív bronchitisek, illetve az allergiás rhinitis és az urticaria előfordulását.⁶ Hozzáadásukkal növelhető volt a részlegesen vagy extenzíven hidrolizált tápszerrek allergiaprevenciós hatása is fiatal csecsemők esetében. Ez a preventív hatás hosszán tartónak bizonyult az 5 éves megfigyelési időszak alapján, azaz az allergia

kialakulásának kockázata hosszabb távon is csökkenthető volt.⁷

Az eredmények azt mutatják, hogy a speciális scGOS/lcFOS prebiotikus keveréket tartalmazó tápszerrek az immunrendszer modulálásával képesek elősegíteni a tolerancia kialakulását és enyhíteni az allergiás reakciót. Állatkísérletekben ez a hatás allergiás szenzitivitást követően is kimutatható volt. A preventív hatás hátterében az allergénspecifikus antitestek mennyiségének csökkenése, illetve az immunválasz immuntolerancia kialakulását jelző változásai voltak kimutathatók.⁸

A legfrissebb elemzés (metaanalízis) szerint, melyben 18 randomizált kontrollált vizsgálat eredményeit elemezték, a prebiotikumok alkalmazása csökkentette az asztma és a recidiváló obstruktív bronchitis, akárcsak az ételallergia kialakulásának kockázatát; atópiás dermatitis esetén kevés volt a preventív hatást alátámasztó klinikai evidencia. Az Allergia Világszervezet (WAO) atópiás megbetegedések megelőzésére irányuló új irányelveiben a nem kizárólagosan anyatejjel táplált csecsemők esetében a prebiotikumok korai szupplementációját javasolja mind az atópia szempontjából veszélyeztetett, mind a nem veszélyeztetett csecsemőknél. Egyelőre nem áll rendelkezésre elegendő klinikai evidencia a prebiotikumok rutinszerű alkalmazásának előírásához, ugyanakkor a klinikai vizsgálatok nagy számban támasztják alá a fent említett jótékony hatásukat.⁹

Összegezve, a prebiotikumok elősegítik a szabályozott immunválasz (tolerancia) kialakulását, szerepük van az allergia prevenciójában, optimális bifidogén flórát biztosítanak, valamint a bél integritását, kórokozókkal szembeni védelmét is elősegítik.

PROBIOTIKUMOK

A probiotikumok olyan élő mikroorganizmusok, amelyek – megfelelő mennyiségben alkalmazva – a szervezet számára egészségi előnyt biztosítanak.

Az emésztőrendszerben található humán mikrobióta komplex rendszerét baktériumok, gombák, vírusok és eukarióta egysejtűek építik fel. Ezek közül a születést követően a bélrendszert 10 és 100 trillió közötti csíraszámú baktérium

kolonizálja – ezek a baktériumok szoros kapcsolatba kerülnek szervezetünk legnagyobb immunszervével, a bélrendszerhez szorosan kapcsolódó immunrendszerrel. A kolonizáló bélflóra jelentős szerepet tölt be az immunrendszer szabályozásában, a kórokozók elleni védelemben és a nyálkahártya integritásának megtartásában. A prebiotikus oligoszacharidok lebontásával rövid szénláncú zsírsavakat termel, és részt vesz az esszenciális vitaminok szintézisében. A bélrendszerünkben található mikrobiom összetételét táplálkozásunkkal, valamint prebiotikumok és probiotikumok adásával, illetve széklettranszplantációval változtathatjuk meg.

A korai csecsemőkorban kialakuló bélflórát többféle faktor befolyásolja, ide tartozik az édesanya mikroflórája, a gesztációs kor, a születés módja, a perinatalisan adott antibiotikum, akárcsak a születést követő táplálás. Az újszülöttek már az intrauterin élet során találkoznak a mikrobákkal, de a nyálkahártya-kolonizálás komplex folyamata a születést követően történik. A hüvelyi úton született újszülöttek bélflórájában a *Lactobacillus*- és *Prevotella*-fajok vannak túlsúlyban, majd a későbbiekben az anyatejes táplálás hatására a jótékony bifidogén flóra alakul ki.¹⁰ A császármetszéssel született babák bélflórájára a későbbi bifidobaktérium és *Bacteroides* kolonizáció, valamint nagyobb fokú diverzitás jellemző. A kizárólagos anyatejes táplálás mellett kisebb a baktériumok diverzitása, mint a tápszeresen táplált csecsemőknél.¹¹

A probiotikumok szerepét számos gyermekgyógyászati betegségben vizsgálták, köztük allergiák, antibiotikum-asszociált vagy akut hasmenések, nekrotizáló enterocolitis (NEC), felső légúti fertőzések, funkcionális gyomor-bélrendszeri betegségek vagy gyulladós bélbetegségek esetében. Fontos kiemelni, hogy probiotikumok esetén egyes törzsek adott betegségekben betöltött szerepét érdemes vizsgálni. Hatásosságukat illetően három betegcsoport emelhető ki. Az allergiás ekcéma megelőzésében nagyfokú atópiás kockázat fennállása esetén, döntően *Lactobacillus* és *Bifidobacterium* törzsek adásával végzett vizsgálatok metaanalízise alapján, a WAO atópiás betegségek megelőzésére irányuló irányelvei probiotikumok alkalmazását javasolják

az édesanyáknak a terhesség és szoptatás ideje alatt, valamint csecsemőknek nem kizárólagosan anyatejjel történő táplálás esetén.¹² Akut gastroenteritis és antibiotikumasszociált hasmenés kezelésében klinikai vizsgálatok támasztják alá a probiotikumok előnyös hatását.

Gyulladásos bélbetegségben próbálják azonosítani a betegségre jellemző mikrobiális eltéréseket, de számos vizs-

| A probiotikumok és prebiotikumok együttes adásával már csecsemőkortól befolyásolható vagy visszaállítható a bélrendszer mikroflórája.

gálat ellenére egyelőre nem ismert olyan törzs, vagy törzskombináció, mely egyértelműen hatásos lenne a prevencióban vagy kezelésben. *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) adása a remisszió fenntartásában, *Lactobacillus* és *Bifidus* törzsek kombinációi colectomia utáni pouchitis megelőzésében és a colitis ulcerosa kezelésében voltak hatásosak.¹³

Gyermekkori *Helicobacter pylori* fertőzésben probiotikus törzsek (*Lactobacillus*ok, bifidobaktériumok, *Saccharomyces*) adása növelte az eradikációs rátát és csökkentette a kezelés emésztőrendszeri mellékhatásait.¹⁴

SZIMBIOTIKUMOK

A szimbiotikumok a probiotikumok és a prebiotikumok együttesét jelentik, ahol a prebiotikum komponens elősegíti a probiotikum rész kedvező hatását, vagyis olyan készítményeket, amelyek alkalmazása során a két tényező előnyös hatása összegződik, fokozódik.

Csecsemő- és kisdedkorban a legtöbbet vizsgált és kutatott probiotikus baktériumok a *Lactobacillus* és *Bifidobacterium* törzsbe tartoznak. A bifidobaktériumok csecsemőkori alkalmazásával kapcsolatban több klinikai vizsgálat történt. *Bifidobacterium infantis* és *Bifidobacterium breve* törzs az anyatejesen táplált csecsemők székletéből, de ma-

gából az anyatejből is gyakran izolálható. Az anyatej oligoszacharid-összetételét és a bélmikroflórát vizsgálva igazolódott, hogy *Bacteroides* és *Bifidobacterium* törzsek több olyan enzimmel rendelkeznek, melyek a szervezet által nem felhasznált, az anyatejből származó oligoszacharidok emésztését végzik. Bontani képesek a laktózt, továbbá béta-D-fukozidáz-aktivitással bíró glukozidáz enzimük az anyatej fukozilált oligoszacharidjainak a lebontására képes. Ezért az anyatejesen táplált csecsemők bélflórájára a bifidogén túlsúly jellemző.

Legújabb vizsgálatok szerint megszületést követően adott *Bifidobacterium breve* a normál bifidogén bélflóra kialakulását segítette elő érett és koraszülött csecsemőkben egyaránt.¹¹ Koraszülött csecsemőknél éretlenebb a bélrendszer mukozális barriere és immunrendszere, továbbá a koraszülöttségéből adódóan eltérő a bakteriális összetétel: kifejezetten csökkent a bifidobaktériumok száma és a fakultatív anaerobok dominanciája észlelhető. Koraszülöttekben gyakrabban az életet veszélyeztető és komoly kezelési kihívást jelentő nekrotizáló enterocolitis (NEC), melynek kivédésében szintén vizsgálták egyes probiotikus törzsek lehetséges hatását. Egy 1755 koraszülött adatait elemző metaanalízisben *Bifidobacterium breve* M-16V adása kis súlyú és igen kis súlyú koraszülöttekben szignifikánsan csökkentette a súlyos fertőzések szövődésmények gyakoriságát, a NEC rizikója és az összmortalitás közel a felére csökkent. Ezeknél a koraszülött csecsemőknél csökkent gyulladós aktivitást, a bélrendszerben csökkent vajsavképződést találtak. Emelkedett volt a transforming growth factor β -1 szintje, ami az orális tolerancia kialakulásának kedvez, antiinflammatorikus hatású, fokozza a mucosális IgA szintet és az epithelialis sejtek osztódását.¹² Egy szintén nagy betegszámú (n: 8534), a német neonatalis centrumokban végzett vizsgálatban *Lactobacillus acidophilus* és *Bifidobacterium infantis* együttes adása igen kis súlyú, antibiotikus kezelést kapó koraszülötteknél jobb szomatikus fejlődést eredményezett, továbbá korábbi vizsgálatuk alapján csökkentette a NEC és a NEC miatti műtétek rizikóját.¹⁵

Egyes friss vizsgálatok szerint a születést követően adott *Bifidobacterium breve* elősegítette a normál bifidogén bélflóra kialakulását az érett és koraszülött csecsemőkben egyaránt.¹⁶ Koraszülött csecsemők esetén a bélrendszer mucosalis barriere és immunrendszere éretlenebb, továbbá a koraszülöttségből adódóan eltérő a bakteriális összetétel is: a bifidobaktériumok száma kifejezetten csökkent, és a fakultatív anaerobok dominanciája észlelhető. Koraszülötteknél gyakoribb az életet veszélyeztető és komoly kezelési kihívást jelentő nekrotizáló enterocolitis. Több klinikai vizsgálat tűzte ki célul a probiotikumok hatásosságának és biztonságosságának vizsgálatát koraszülöttekben. Egy 1755 koraszülött adatait elemző metaanalízisben a *Bifidobacterium breve* M-16V kis súlyú és igen kis súlyú koraszülötteknél való adása szignifikánsan csökkentette a súlyos fertőzőes szövődmények gyakoriságát, a NEC kockázata és az ösztörtalitás közel a felére csökkent. Ezeknél a koraszülött csecsemőknél csökkent gyulladási aktivitást, a bélrendszerben pedig csökkent vajsavképződést észleltek. Emelkedett volt a transforming growth factor β -1 szintje is, ami az orális tolerancia kialakulásának kedvez, antiinflammatorikus hatású, fokozza a mucosalis IgA szintet, akár csak az epithelialis sejtek osztódását.¹⁷

A probiotikumok és prebiotikumok együttes adásával már csecsemőkor-tól befolyásolható vagy visszaállítható a bélrendszer mikroflórája. A császármetszéssel született gyermekeknél, feltehetően a születést követően kialakult eltérő mikroflóra (csökkent bifidobaktériumszám, diverzitás) következtében, gyakoribbnak találták az ételallergia és asztma előfordulását. A császármetszéssel született újszülötteknél a 2-3 napos kortól 16 héten át tartó speciális scGOS/lcFOS prebiotikus rostkeverék és *Bifidobacterium breve* törzs együttes adása szinergisztikus hatással bírt a bifidogén bélflóra kialakulására, és a hüvelyi úton született csecsemőkéhez hasonló, bifidogén túlsúlyú bélflórát hozott létre. A tápszer alkalmazását biztonságosnak találták. A szimbiotikummal (scGOS/lcFOS [9:1] és *Bifidobacterium breve* M-16V) kiegészített tápszerek meg-

felelő növekedést biztosítottak, emellett a székletben nőtt a bifidobaktériumok és csökkent a *Clostridiumok* száma, szemben a hagyományos tápszert kapó csoporttal.¹⁸

Az intesztinális mikroflóra fontos szerepet játszik az allergiák kialakulásában. Összefüggést feltételeznek a csökkent bifidobaktériumszint és az atópiás dermatitis kialakulása között, azaz a nem atópiás csoporthoz képest az atópiás gyermekeknél csökkent bifidobaktériumflórát találtak.¹⁹ Vizsgálatok során a *Bifidobacterium breve* M-16V jelenléte védelmet jelentett az IgE mediálta atópiás dermatitis és egyéb immunszenzitizáció kialakulásával szemben. A kazeinalapú hidrolizált tápszer-ekhez hozzáadott *Bifidobacterium breve* a tejallergiás és atópiás dermatitisben szenvedő csecsemőknél csökkentette az allergiás tüneteket.²⁰

| Az optimális, bifidogén túlsúlyú bélflóra születést követő kolonizációja és fenntartása kulcsfontosságúnak tűnik a korai megfelelő immunválasz kialakulásában és ezáltal az atópiás betegségek megelőzésében.

Az atópiás dermatitis kezelésére szimbiotikumok adásával is történtek próbálkozások. A tápszeres táplálásban részesülő atópiás dermatitises csecsemőknél a 12 hétig együtt adott scGOS/lcFOS és *Bifidobacterium breve* szignifikáns változást eredményezett a bélflóra összetételében és metabolikus aktivitásában, mely hasonló volt az anyatejjel táplált csecsemőkéhez. Egyéves korra a szimbiotikumot kapott csoportban szignifikánsan csökkent az asztmatikus tünetek gyakorisága.²¹ Atópiás kisdedednél a scGOS/lcFOS és a *Bifidobacterium breve* szimbiotikum csökkentette az atópiás súlyosságát IgE mediálta atópiás dermatitis esetén (SCORAD).²² A kisdededeknek adott scGOS/lcFOS és *Bifidobacterium breve*

M-16V szimbiotikummal kiegészített tápszer kedvezőbb székletállaghoz, kémhatáshoz és *Bifidobacterium* bélflórához járult hozzá.²³

A pre- és probiotikumok, valamint szimbiotikumok hatását gyermekkori funkcionális bélbetegségekben is vizsgálták, azonban az egyes előnyös hatások ellenére egyelőre még nem áll rendelkezésre elegendő klinikai evidencia az ezekben a kórképekben kifejtett hatásosságukat illetően. Az anyatejjel táplált csecsemőknél igazolódott a *Lactobacillus reuteri* hatásossága infantilis kólikában.²⁴

A szimbiotikumok hatását nemcsak a legfiatalabb korosztályban, hanem felnőtteknél is vizsgálták. Diabetes mellitusban a prebiotikum és probiotikum együttes adása csökkentette a gyulladási aktivitást és az oxidatív stresszt. Colitis ulcerosás betegeknek azt találták, hogy szimbiotikum adása csökkentette a gyulladási citokinek szintjét (a CRP-t) a colon-nyálkahártyában. A betegség aktivitását jelző indexekben ugyancsak szignifikáns csökkenés volt észlelhető. Nem alkoholos zsírmáj esetében – egy metaanalízis szerint – csökkent a testtömegindex és a transzaminázszintek emelkedése, de nem csökkent a gyulladás mértéke. A méhnyakrák miatt kemo- és sugárkezelésben részesülő betegeknek a szimbiotikum adása szignifikánsan csökkentette a székletkalprotektin-szinteket és a hányás intenzitását.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az optimális, bifidogén túlsúlyú bélflóra születést követő kolonizációja és fenntartása kulcsfontosságúnak tűnik a korai megfelelő immunválasz kialakulásában és ezáltal az atópiás betegségek megelőzésében. A szimbiotikumok adása mind érett, mind koraszülött, tápszeresen táplált vagy tápszeres kiegészítést kapó csecsemőknél elősegíti a bifidogén bélflóra kialakulását, míg a császármetszéssel született gyermekek esetében a hüvelyi úton született csecsemőkéhez hasonló, bifidogén túlsúlyú bélflórát hozott létre. Emellett koraszülötteknél az optimális bélflóra biztosítása csökkentette a súlyos fertőzőes szövődmények, a NEC kockázatát.

Irodalom:

1. Martin R, Mauta AJ, Amor B, et al. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes*. 2010;1:367–382.
2. West CE, Renz H, Jenmalm MC, et al. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: association and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:3–13.
3. Bergman RL, Edenharter G, Bergmann KE, et al. Predictability of early atopy by cord blood IgE and parental history. *Clin Exp Allergy*. 1997;27:752–760.
4. Cukrowska B. Microbial and nutritional programming – The importance of the microbiome and early exposure to potential food allergens in the development of allergies. *Nutrients*. 2018;10:1541–1553.
5. Moro G, Minoli I, Mosca M, et al. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2002;34:291–295.
6. Arslanoglu S, Moro GE, Schmit J, et al. Early dietary intervention with mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr*. 2008;138:1091–1095.
7. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G, et al. Early neutral prebiotic oligosaccharide supplementation reduces the incidence of some allergic manifestations in the first 5 years of life. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012;26(Suppl 3.):49–59.
8. van Esch BC, Abbring S, Diks MA, et al. Post-sensitization administration of non-digestible oligosaccharides and *Bifidobacterium breve* M-16V reduces allergic symptoms in mice. *Immunity, Inflammation and Disease*. 2016;4:155–165.
9. Cuello-Garcia C, Fiocchi A, Pawankar R, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Prebiotics. *World Allergy Organization Journal*. 2016;9:1–10.
10. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006;118:511–521.
11. Backhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*. 2015;17:690–693.
12. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organization Journal*. 2015;8:4.
13. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:389–400.
14. Feng JR, Wang F, Qiu X, et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in children: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73:1199–1208.
15. Hartel C, Pagel J, Spiegler J, et al. *Lactobacillus acidophilus*/*Bifidobacterium infantis* probiotics are associated with increased growth of VLBWI among those exposed to antibiotics. *Sci Rep*. 2017;7:5633.
16. Abrahamse-Berkeveld M, Alles M, Franke-Beckmann E, et al. Infant formula containing galacto-and fructo-oligosaccharides and *Bifidobacterium breve* M-16V supports adequate growth and tolerance in healthy infants in a randomised, controlled, double-blind, prospective, multicentre study. *Journal of Nutritional Science*. 2016;5:1–13.
17. Athalye-Jape G, Rao S, Simmer K, et al. *Bifidobacterium breve* M-16V as a probiotic for preterm infants: A strain-specific systematic review. *JPEN*. 2018;42:677–688.
18. Chin Chua M, Ben-Amor K, Lay C, et al. Effect of synbiotic on the gut microbiota of cesarean delivered infants: a randomized, double-blind, multicenter study. *JPGN*. 2017;65:102–107.
19. Ismail IH, Boyle RJ, Licciardi PV, et al. Early gut colonisation by *Bifidobacterium breve* and *B. catenulatum* differentially modulates ekzema risk in children at high-risk of developing allergic disease. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27:838–846.
20. Watanabe S, Narisawa Y, Arase S, et al. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:587–591.
21. Taniuchi S, Hattori K, Yamamoto A, et al. Administration of *Bifidobacterium* to infants with atopic dermatitis: Changes in fecal microflora and clinical symptoms. *J Appl Res*. 2005;5:387–396.
22. Van Der Aa, LB, Heymans HS, Van Aalderen WM, et al. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: A randomized-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:795–804.
23. Kosuwon P, Lao-araya M, Uthaisangsook S, et al. A synbiotic mixture of scGOS/lcFOS and *Bifidobacterium breve* M-16V increases faecal *Bifidobacterium* in healthy young children. *Beneficial Microbes*. 2018;15(9):541–552.
24. Pärty A, Rautava S, Kalliomäki M, et al. Probiotics on pediatric functional gastrointestinal disorders. *Nutrients*. 2018;10(12). pii: E1836.