
Tinjauan Pustaka

PEMBERIAN SUPLEMENTASI PROBIOTIK PADA KEHAMILAN UNTUK PENCEGAHAN DERMATITIS ATOPIK PADA ANAK

Nadia Octavia, Karin Wiradarma, Dyan Mega Inderawati, M Nasser

Lembaga Aksi Hidup Sehat Indonesia (LAHSI) Depok

ABSTRAK

Dermatitis atopik adalah penyakit inflamasi kronis dengan prevalensi tinggi pada anak yang terus meningkat di seluruh dunia. Dermatitis atopik merupakan penyakit multifaktor yang mencakup faktor genetik, pajanan infeksi, pajanan makanan, alergen dan lingkungan. Pruritus berulang yang dialami oleh pasien dermatitis atopik dapat menurunkan kualitas hidup dan dapat menjadi masalah yang serius. Hingga saat ini steroid masih menjadi terapi utama bagi pasien dermatitis atopik, baik pada anak maupun dewasa. Namun mengingat banyaknya efek samping yang ditimbulkan akibat pemberian steroid jangka panjang, alternatif terapi lain terus dicari. Peningkatan insidens dermatitis atopik yang bermakna secara global telah mengubah fokus riset para peneliti dalam pencegahan dan penanganan dermatitis atopik. Salah satu upaya pencegahan dermatitis atopik pada anak yang dianggap menjanjikan adalah pemberian suplementasi probiotik pada masa kehamilan. Beberapa penelitian memberikan hasil yang positif dalam menurunkan risiko dermatitis atopik melalui pemberian suplementasi probiotik saat hamil. Namun berbagai faktor, misalnya jenis probiotik yang digunakan, waktu pemberian, durasi pajanan probiotik dan dosis pemberian juga penting untuk diteliti lebih lanjut.

Kata kunci : probiotik, dermatitis atopik, pencegahan, alergi

PROBIOTICS SUPPLEMENTATION DURING PREGNANCY FOR THE PREVENTION OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory disease with increasing prevalence in children throughout the world. Atopic dermatitis is a multifactorial disease which includes genetic, infection, diet, allergen, and environment. Chronic recurrent pruritus experienced by atopic dermatitis patients can compromise their quality of life, and can transform into a serious problem. Until now, steroid has become the main therapy for atopic dermatitis in children and adults. However, steroid can cause many adverse effects if used in prolonged time. Thus, other alternative therapy is being explored. Significant increase in global atopic dermatitis incidence has steered the different angle in researchers' studies. Probiotic supplementation given to expecting mothers is considered one of the promising alternative therapies in prevention of atopic dermatitis. Several studies showed positive result in lowering the baby's risk of having atopic dermatitis. However, there are many factors affecting those studies, such as probiotic strain used, duration of therapy, and dosage of probiotic given. Thus, the issue will need further research.

Keyword : probiotic, atopic dermatitis, prevention, allergy

Korespondensi:

Jl. Delima Blok A No 260, Cinere, Depok, 16514

Telepon: 0818712119, 085718097929

Email: nadia.octavia@gmail.com, karin.wiradarma@gmail.com

PENDAHULUAN

Dermatitis atopik merupakan penyakit kulit kronis berulang yang sering dijumpai pada praktik sehari-hari. Dalam 30 tahun terakhir, prevalensi dermatitis atopik mengalami peningkatan yang bermakna.¹

Prevalensi dermatitis atopik bervariasi di tiap negara. Insidens dermatitis atopik pada anak di negara berkembang mencapai 20% dan terus meningkat. Dermatitis atopik mewakili reaksi alergi yang pertama kali muncul pada masa anak-anak dan merupakan sebuah prekursor dari rangkaian reaksi hipersensitivitas lainnya, misalnya alergi makanan, asma dan rinitis alergi.²

Prevalensi dermatitis atopik ditemukan meningkat hingga 2-3 kali lipat pada anak di seluruh dunia. Di Indonesia sendiri, prevalensi dermatitis atopik baik pada anak maupun dewasa masih belum terdata dengan baik. Halim dkk. melalui sebuah studi kohort di Jakarta pada tahun 2010 melaporkan bahwa prevalensi dermatitis atopik pada anak berusia 0 – 6 bulan sebesar 16,4%. Sekitar 80% anak yang menderita dermatitis atopik tersebut akan mengalami asma dan rhinitis alergi di kemudian hari.³⁻⁶

Sementara itu, data dermatitis atopik pada tahun 1996-2000 di RSUP dr. Kariadi menunjukkan insidens tertinggi dialami oleh anak berusia kurang dari 5 tahun (62.6%), dan diikuti oleh kelompok usia 5-14 tahun (37.4%).⁷

Dermatitis atopik merupakan penyakit multifaktor yang berkaitan dengan genetik, respons imun terhadap antigen, gaya hidup (pola makan), dan lingkungan. Dalam penatalaksanaan dermatitis atopik, sangat penting untuk melakukan modifikasi faktor risiko agar dermatitis atopik berkurang kekerapan rekurensinya.^{5,8}

Rasa gatal berulang yang dialami oleh anak dengan dermatitis atopik akan menimbulkan berbagai gangguan, mulai dari sulit tidur, rewel, gangguan pola makan, gangguan pertumbuhan, dan gangguan konsentrasi.⁶ Banyak faktor yang berperan dalam insidens dermatitis atopik serta akibat yang ditimbulkannya, sehingga pencegahan dermatitis atopik sangat penting dilakukan.⁸

Salah satu upaya menurunkan risiko dermatitis atopik yang sedang banyak diteliti adalah pemberian suplementasi probiotik. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa pemberian probiotik pada ibu hamil dapat menurunkan risiko dermatitis atopik.^{3,4,8}

Hingga saat ini, pemberian steroid masih menjadi terapi utama dalam penanganan dermatitis atopik. Namun mengingat banyaknya efek samping yang dapat ditimbulkan oleh pemberian steroid dalam jangka panjang telah diteliti, berbagai cara pencegahan untuk menurunkan angka kekambuhan dermatitis atopik. Salah satu upaya yang dinilai menjanjikan adalah dengan pemberian suplementasi probiotik pada masa kehamilan.⁴

TERMINOLOGI

Dermatitis atopik atau biasa disebut dengan eksim merupakan peradangan kronis di kulit yang berulang dan tidak menular. Dermatitis atopik dialami oleh 20% anak di seluruh dunia dan merupakan reaksi alergi yang pertama kali dijumpai saat masa anak. Dermatitis atopik merupakan prekursor rangkaian reaksi hipersensitivitas, misalnya alergi makanan, asma dan rinitis alergi.¹

Probiotik didefinisikan sebagai mikroorganisme hidup yang bila diberikan dalam jumlah tertentu (jumlah yang cukup) dapat memberi manfaat kesehatan bagi orang yang mengkonsumsinya. Syarat probiotik adalah berasal dari manusia, tidak patogen, resisten terhadap asam lambung, cairan empedu, dan proses pembuatan teknis, dapat menempel di mukosa usus dan berkoloni, memproduksi substansi antimikrobial, serta merangsang respon imun dan aktivitas metabolisme. Terdapat 2 jenis probiotik yang penting, yaitu *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*.^{1,2}

ETIOPATOGENESIS

Dermatitis atopik merupakan penyakit kulit yang ditandai dengan gangguan sawar kulit, respon inflamasi terhadap stimulan, dan kurangnya respon antimikrobial. Diet pranatal dan pascalahir, diabetes gestasional, serta pajanan terhadap mikroorganisme dan alergen merupakan faktor risiko potensial yang berkaitan dengan perjalanan dermatitis atopik.¹

Ketidakseimbangan respons imun Th1 dan Th2 berperan penting dalam terjadinya dermatitis atopik.^{3,4} Sistem imun yang terdapat di dalam usus merupakan sistem imun terbesar di tubuh dan terpajang langsung dengan bakteri usus. Sistem imun pada bayi belum sepenuhnya berkembang, sehingga rentan terhadap T helper imatur tipe Th2. Bayi membutuhkan waktu untuk proses maturation respons imun Th1, Th2, Th17, dan Treg. Stimulasi mikrobial yang tepat dapat menjaga keseimbangan sistem imun pada bayi.⁵

Mikrobiota usus berperan penting dalam stimulasi dini sistem imun.⁷ Pajanan dini terhadap antibiotik saat bayi, pemberian nutrisi parenteral, keterlambatan pemberian makanan pengganti air susu ibu (MPASI), dan tindakan intubasi dapat mengubah pola kolonisasi mikroba di usus. Selain itu, proses persalinan dengan seksio Caesaria juga dapat mengubah pola kolonisasi mikroba di usus jika dibandingkan dengan proses persalinan per vaginam.⁸

Pada bayi dengan dermatitis atopik atau penyakit alergi lainnya (misalnya rinitis alergi dan asma) terdapat kolonisasi probiotik yaitu *Lactobacillus* atau *Bifidobacterium* di usus yang lebih sedikit jika dibandingkan dengan bayi tanpa alergi.⁹

MANIFESTASI KLINIS

Pruritus dan xerosis merupakan manifestasi klinis yang umum dijumpai pada dermatitis atopik. Lesi akut ditandai dengan papul pruritik disertai eritema, ekskoriazi, dan eksudat serosa. Sementara itu, lesi kronis ditandai dengan area likenifikasi dan nodus fibrotik.¹⁰

Dermatitis atopik dapat dikelompokkan dalam tiga tahap, yaitu dermatitis atopik ada bayi, anak, dan dewasa. Dermatitis atopik pada bayi terbatas di area wajah, kulit kepala, dan area ekstensor lengan dan kaki. Lesi kulit ditandai dengan papul, vesikel, ekskoriazi, eritema, dan pembentukan krusta. Pada remaja dan dewasa, predileksi lesi berada di area fleksor, tangan, dan kaki.¹¹

Penelitian Wang dkk. (2016) menyebutkan bahwa dibandingkan dengan jenis dermatitis lainnya, dermatitis atopik mencakup area penyebaran lesi yang lebih luas, terutama di area fossa cubiti, lutut, dan leher. Kondisi tersebut disebabkan oleh kekerapan terjadinya friksi dan lapisan stratum korneum yang lebih tipis di area tersebut. Penyebaran lesi bergantung dari usia.^{12,13}

TATA LAKSANA

Pendekatan Diagnostik

Diagnosis dermatitis atopik pada umumnya ditegakkan berdasarkan pemeriksaan klinis. Dimulai dari anamnesis lengkap mengenai riwayat alergi pada pasien maupun keluarga, serta pemeriksaan fisis lengkap seluruh kulit.²²⁻²⁵

Kurang lebih tiga puluh tahun yang lalu, dibuat kriteria Hanifin Rajka untuk menegakkan diagnosis dermatitis atopik.^{22,26} Beberapa lama setelah kriteria Hanifin dan Rajka, William membuat modifikasi dan kriteria diagnostik baru. Kriteria William lebih sering digunakan untuk praktik sehari-hari, karena lebih praktis.^{26,27}

Kriteria mayor yang harus ada adalah kulit yang gatal, ditambah dengan tiga atau lebih dari kriteria minor, yaitu lesi di tempat predileksi sesuai usia, riwayat atopi, kulit kering sepanjang akhir tahun, dermatitis fleksural, dan awitan di bawah usia dua tahun.²⁷

Kebanyakan pasien dermatitis atopik didasari oleh mekanisme alergi akibat IgE, sehingga untuk diagnosis dapat dilakukan pemeriksaan IgE total, IgE spesifik, dan eosinofil total.^{22,23,25,26} Selain itu, dapat pula dilakukan metode yang lebih konvensional untuk mengetahui alergen pencetus, yaitu dengan uji tusuk kulit (*skin prick test*).^{23,24,26}

Pemeriksaan histopatologis sangat jarang dilakukan, karena biasanya tidak diperlukan. Pemeriksaan tersebut hanya dilakukan pada keadaan tertentu saja, yaitu untuk membedakan dengan diagnosis banding yang meragukan.^{23,24}

Keparahan dermatitis atopik juga dapat dinilai dengan SCORAD (*Score in Atopic Dermatitis*) atau skor

EASI (*Eczema Area and Severity Index*).²⁶

Manajemen Terapi

Berdasarkan pedoman terapi klasik, dermatitis atopik umumnya diterapi dengan berbagai jenis terapi topikal, misalnya pelembab, kortikosteroid, dan penghambat kalsineurin.^{2,4} Selain itu, ada pula terapi tambahan misalnya radiasi dengan sinar UVA dan UVB. Terapi konvensional telah terbukti memberikan hasil yang cukup memuaskan dalam mengatasi gejala dermatitis atopik pada sebagian besar pasien.²

Meskipun demikian, penggunaan kortikosteroid jangka panjang kurang disukai, karena dapat menyebabkan berbagai efek samping, misalnya atrofi kulit, akne, katarak, keterlambatan pertumbuhan, dan kulit yang keruh. Selain itu, terapi kortikosteroid jangka panjang juga memiliki efek supresi terhadap sistem imun, yaitu menurunkan produksi sitokin yang dihasilkan oleh sel Th1 dan Th2.⁴

Efek samping yang begitu besar akibat pemakaian kortikosteroid dalam jangka panjang, maka para ahli telah berusaha untuk menemukan terapi alternatif dalam mengatasi dermatitis atopik.⁴

Pada tahun 1908, ahli imunologi Rusia Elie Metchnikoff menggagas sebuah konsep bahwa bakteri asam laktat yang terdapat dalam susu yang fermentasi dapat memberikan manfaat kesehatan bagi kesehatan tubuh manusia. Lebih dari seratus tahun kemudian, bakteri asam laktat tersebut yang dinamakan probiotik telah terbukti dapat memberikan berbagai manfaat kesehatan bagi manusia.¹⁰

The Food and Drug Organization of the United Nations (FAO) dan World Health Organization (WHO) mendefinisikan probiotik sebagai mikroorganisme hidup yang bila dikonsumsi dalam jumlah yang cukup, dapat memberikan manfaat kesehatan.^{2,10} Contoh bakteri probiotik adalah genus *Lactobacilli* dan *Bifidobacteria*.^{4,10}

Beberapa syarat probiotik antara lain adalah tidak patogen, resisten terhadap asam lambung dan empedu, dapat menempel di mukosa usus dan berkolonisasi di sana, memproduksi substansi antimikroba, serta dapat memodulasi respons imun dan memengaruhi aktivitas metabolismik tubuh manusia.^{4,10}

Ketidakseimbangan antara sel Th1 dan Th2 telah diketahui berperan dalam mekanisme terjadinya dermatitis atopik.² Pemberian probiotik diketahui dapat mempengaruhi sistem imun dengan membuat keseimbangan antara sel Th1 dan Th2, sehingga timbul hipotesis bahwa probiotik dapat bermanfaat untuk mengatasi dermatitis atopik.^{2,10,13} Berangkat dari hipotesis tersebut, dilakukan berbagai penelitian untuk mencegah dermatitis atopik pada bayi dengan pemberian suplementasi probiotik pada ibu hamil.^{2,4,10,13}

Tercatat lebih dari 17 penelitian serupa yang telah dilakukan selama ini. Frei dkk. (2015), memberikan suplementasi probiotik selama 2-4 minggu kepada ibu dari janin yang berisiko tinggi mengalami dermatitis atopik. Pemberian probiotik kemudian dilanjutkan hingga bayi tersebut lahir dan berusia 6-12 bulan.² Meskipun jenis galur probiotik yang digunakan berbeda-beda, namun menurut Elazab dkk. kebanyakan penelitian tersebut menggunakan galur *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG).^{2,10,28}

Hasil yang diperoleh pun ternyata bervariasi.^{4,10,28} Penelitian yang dilakukan oleh Rautava dkk., Woo. dkk. dan Wang dkk., mendapatkan bahwa suplementasi probiotik pada ibu hamil terbukti bermanfaat dalam menurunkan angka kejadian dermatitis atopik pada bayi baru lahir. Hal tersebut diperkuat dengan hasil uji IgE dan uji tusuk kulit.^{10,13,28} Penelitian dengan hasil positif tersebut menunjukkan hasil yang bermakna jika suplementasi probiotik tidak hanya diberikan saat ibu hamil, namun juga diteruskan hingga ibu menyusui dan bayi berusia setidaknya satu tahun.²⁸

Penggunaan gabungan beberapa galur probiotik juga terbukti efektif berdasarkan penelitian oleh Dotterud dkk. Pada penelitian tersebut digunakan gabungan galur LGG, *Lactobacillus acidophilus La-5* dan *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* yang diberikan pada ibu usia kehamilan 36 minggu hingga 3 bulan pertama menyusui. Hasilnya terdapat penurunan insidens dermatitis atopik pada anak terutama pada kelompok anak tanpa riwayat keluarga atopi.²⁹

Pada hasil meta-analisis yang dilakukan oleh Pelucchi dkk. terdapat 16 uji klinis, tidak ditemukan perbedaan bermakna antara jumlah atau dosis probiotik yang digunakan dengan insidens dermatitis atopik. Mes-

ki risiko dermatitis atopik lebih rendah pada pemberian lebih dari 1 galur probiotik dibandingkan dengan pemberian 1 galur tunggal, namun tidak berbeda bermakna. Hasil meta-analisis dari Zhu dkk. juga mendukung hasil yang sama yaitu efek protektif probiotik terhadap insidens dermatitis atopik yang cenderung hampir mirip dengan pemberian kombinasi bakteri asam laktat dan bakteri lainnya dengan pemberian bakteri asam laktat tunggal.³⁰ Meskipun demikian, ada pula penelitian yang mendapati tidak ada hubungan antara pemberian probiotik pada ibu hamil dengan penurunan kejadian dermatitis atopik pada bayi, seperti pada penelitian yang dilakukan oleh Allen dkk. dan Kopp dkk.¹⁰

Terlebih lagi, Elazab dkk. mendapatkan peningkatan sensitivitas atopik pada bayi dari ibu yang mendapat probiotik *Lactobacillus acidophilus*.²⁸ Selain itu, Ji dkk. juga menemukan peningkatan angka kejadian bronkitis alergi pada ibu yang mendapat suplementasi *L. rhamnosus* sebanyak 5x109 CFU, dua kali sehari selama hamil dan menyusui.¹³

PENUTUP

Dapat disimpulkan bahwa penelitian untuk membuktikan keberhasilan suplementasi probiotik dalam mencegah dermatitis atopik masih memberikan hasil yang berbeda-beda. Hal tersebut terjadi akibat perbedaan galur probiotik yang digunakan, lama waktu *follow up*, durasi dan dosis (harus lebih dari 109 CFU) pemberian suplementasi probiotik, serta usia dan jenis diet responden penelitian.^{4,10,13,28}

Dengan demikian, masih perlu dilakukan berbagai penelitian lain untuk dapat membuktikan efektivitas suplementasi probiotik dalam menurunkan risiko kejadian dermatitis atopik.^{10,28}

DAFTAR PUSTAKA

1. Yesilova Y, Calka O, Akdeniz N, Berktaş M. Effect of probiotics on the treatment of children with atopic dermatitis. Ann Dermatol. 2012; 24: 189-93.
2. Rather I, Bajpal V, Kumar S, Lim J, Paek W, Park Y. Probiotics and atopic dermatitis: an overview. Front Microbiol. 2016; 7: 130-41.
3. Barthow C, Wickens K, Stanley T, Mitchell E, Maude R, Abels P, dkk. The probiotics in pregnancy study (PiP study): rationale and design of a double-blind randomised controlled trial to improve maternal health during pregnancy and prevent infant eczema and allergy. BMC Preg Chil. 2016; 16:133.
4. Kim M, Kim J, Yoon Y, Seo J, Chung M, Yum D. A probiotic preparation alleviates atopic dermatitis-like skin lesions in murine models. Toxicol Res. 2016; 32:149–58.
5. Allen S, Jordan S, Storey M, Thornton C, Gravenor M, Garaiova I, dkk. Probiotics in the prevention of eczema: a randomised controlled trial. Arch Dis Child. 2014; 99:1014-9.
6. Halim A, Munasir Z, Rohsiswatno R. Manfaat pemberian ASI eksklusif dalam pencegahan kejadian dermatitis atopik pada anak. Sari pediatri. 2014; 15: 345-52.
7. Notoatmojo H, Wistiani. Hubungan pajanan alergen terhadap kejadian alergi pada anak. Sari pediatri. 2011; 13: 185-90.
8. Doege K, Grajecki D, Zyriax B, Detinkina E, Eulenburg C, Buhling K. Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood – a meta analysis. Br J Nutr. 2012; 107: 1-6.
9. Rather IA, Bajpal VK, Kumar S, Lim J, Paek WK, Park YH. Probiotics and Atopic Dermatitis: An Overview. Front Microbiol. 2016;7:507.
10. Meneghin F, Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Probiotics and Atopic Dermatitis in Children. J Pharm. 2012;5:727-44.
11. Kim MS, Kim JE, Yoon YS, Kim TH, Seo JG, Chung MJ, dkk. A Probiotic Preparation Alleviates Atopic Dermatitis-Like Skin Lesions in Murine Models. Toxicol Res.

- 2016;32:149-58
- 12. Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott SL. Effect of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child.* 2005;90:892-7.
 - 13. Ji GE, Kim NY. Effects of probiotics on the prevention of atopic dermatitis. *Korean J Pediatr.* 2012;55:193-201
 - 14. Doege K, Grajecki D, Zyriax BC, Detinkina E, Zu C, Buhling KJ. Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood – a meta-analysis. *Br J Nutr.* 2012;107:1–6
 - 15. Allen SJ, Jordan S, Storey M, Thornton CA, Gravenor MB, Garaiova I, dkk. Probiotics in the prevention of eczema: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child.* 2014; 99:1014-9.
 - 16. Cabana, M. Early Probiotic Supplementation for the Prevention of Atopic Disease in Newborns—Probiotics and the Hygiene Hypothesis. *Bio Micro.* 2011;30:129–33
 - 17. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, dkk. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J.* 2015;8:1–13.
 - 18. Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic Dermatitis in Children: Clinical Features, Pathophysiology and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35:161–83.
 - 19. Thomsen SF. Atopic Dermatitis: Natural History, Diagnosis, and Treatment. *ISRN Allergy.* 2014, Article ID 354250
 - 20. Wang X, Li LF, Zhao DY, Shen YW. Prevalence and Clinical Features of Atopic Dermatitis in China. *BioMed Res Int.* 2016; 49:740-4.
 - 21. Son JH, Chung BY, Kim HO, Park CW. Clinical Features of Atopic Dermatitis in Adults Are Different according to Onset. *J Korean Med Sci.* 2017;32:1360-6.
 - 22. Kanwar AJ, Dipankar D. Epidemiology and Clinical Features of Atopic Dermatitis in India. *Indian J Dermatol.* 2011;56:471-5.
 - 23. Werfel T, Schwerk N, Hansen G, Kapp A. The Diagnosis and Graded Therapy of Atopic Dermatitis. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111:509-20.
 - 24. Werfel T, Heratizadeh A, Werner A, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, dkk. S2k Guideline on Diagnosis and Treatment of Atopic Dermatitis – Short Version. *Allergo J Int.* 2016;25:82-95.
 - 25. Siegfried EC, Hebert AA. Diagnosis of atopic dermatitis: Mimics, Overlaps, and Complications. *J Clin Med.* 2015;4:884-917.
 - 26. Bieber T. Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol.* 2010;22:125-37.
 - 27. Boediardja SA. Dermatitis Atopik. Dalam : Menaldi SLSW, Bramono K, Indriatmi W, penyunting. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. Edisi ke-7. Jakarta:Badan Penerbit FKUI;2015.h.167-83.
 - 28. Elazab N, Mendy A, Gasana J, Vieira E, Quizon A, Fornero E. Probiotic Administration in Early Life, Atopy, and Asthma : A Meta-Analysis of Clinical Trials. *J Pediatr.* 20013;132:e666-e76.
 - 29. Dotterud CK, Storrø O, Johnsen R, Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: A randomized, double-blind trial. *Br. J. Dermatol.* 2010; 163:616–23.
 - 30. Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, Galeone C, Moja L. Probiotics Supplementation During Pregnancy or Infancy: A meta-analysis. *Epidemiol.* 2012;23: 402–14.