

## EDITORIAL

## Kesehatan Saluran Cerna pada Awal Kehidupan untuk Kesehatan pada Masa Mendatang

Badriul Hegar

Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK Universitas Indonesia-RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo

Corresponding author: bhegars@gmail.com

Diterima 19 Juli 2017

DOI: 10.23886/ejki.5.8339

### Pendahuluan

Anak adalah individu berusia 0-18 tahun (fetus, bayi, anak, dan remaja) dengan domain kesehatan, pendidikan, dan sosial. Anak sehat tidak saja bebas dari penyakit atau sehat secara fisik, sosial, mental, dan spiritual, tetapi juga bagaimana anak mampu meraih dan menggunakan potensi tertinggi dalam dirinya.<sup>1</sup>

Kondisi kesehatan saat ini sangat terkait dengan kondisi saluran cerna pada awal kehidupan, sehingga banyak ahli mencoba menggali lebih dalam keunikan saluran cerna untuk mendapatkan saluran cerna yang sehat pada awal kehidupan. Saluran cerna yang sehat berarti memiliki kemampuan mencerna dan menyerap makanan, motilitas, fungsi imun, dan keseimbangan mikrobiota yang sesuai.

Interaksi mikrobiota dengan manusia terkait kesehatan dan penyakit telah menjadi isu besar dalam beberapa tahun terakhir. Beberapa kajian telah memberikan hasil konklusif, tetapi masih ada yang dalam proses penelitian. Artikel ini mengulas kajian tersebut untuk memberikan gambaran kepada para peneliti sehingga dapat melengkapi hasil penelitian agar lebih konklusif, menjadi rujukan bagi para pendidik dalam memberikan ilmu pengetahuan, dan agar industri mempromosikan produknya berdasarkan hasil kajian dengan bukti ilmiah yang kuat.

### Window of Opportunity

Saluran cerna perlu didukung oleh lingkungan yang tepat, terutama saat organ tersebut belum matang dan sedang berkembang pesat, yaitu pada seribu hari pertama kehidupan. Seribu hari pertama kehidupan adalah *window of opportunity* atau satu peluang untuk melakukan aksi yang tepat agar mendapatkan hasil maksimal. Karena menyangkut anak, diharapkan anak dengan potensi maksimal

dalam pertumbuhan dan perkembangan fisik, kognitif, maupun perkembangan emosi dan sosial.

Di sisi lain, seribu hari pertama kehidupan merupakan periode rentan. Bayi dengan sistem pencernaan dan sistem imun imatur akan kontak terus menerus dengan ribuan mikrobiota. Sel epitel mukosa saluran cerna bayi masih terbuka sehingga bakteri patogen atau makanan yang bersifat alergen dapat mudah melewati dan masuk ke aliran darah. Bayi dengan sistem imun imatur akan lebih mudah terinfeksi. Bayi yang sering mengalami infeksi akan kehilangan *window of opportunity*.

### Saluran Cerna: Organ Kompleks

Saluran cerna dengan luas permukaan ratusan m<sup>2</sup> dibangun oleh 40% jaringan limfoid atau *gut associated lymphoid tissue* (GALT) yang menghasilkan 80% antibodi dan ratusan juta sel saraf. Hal tersebut menjadikan saluran cerna sebagai organ kompleks yang sangat berperan pada sistem pertahanan tubuh. Saluran cerna menjadi rumah milyaran mikrobiota; 10 kali lebih banyak dibandingkan sel tubuh manusia.<sup>2</sup>

### Interaksi Fungsi Saluran Cerna

Kolonisasi mikrobiota di saluran cerna bayi sangat penting untuk pertumbuhan anak karena mempengaruhi pematangan saluran cerna, metabolisme, imunitas, dan perkembangan otak. Meskipun demikian, belum diketahui secara pasti kolonisasi mikrobiota saluran cerna optimal yang diperlukan untuk kesehatan bayi dan anak.

Mikrobiota saluran cerna bayi yang mendapat ASI eksklusif dan lahir melalui vagina dianggap sebagai "mikrobiota baik" meskipun kondisi itu juga bergantung pada mikrobiota saluran cerna ibu. Temuan bahwa ASI tidak steril, bahkan kolonisasi mikrobiota saluran cerna sudah terjadi saat janin,

mempertanyakan apakah janin membutuhkan lingkungan steril dan membuka area baru untuk kajian lebih lanjut.

Intervensi yang mengubah komposisi mikrobiota memberikan peluang pendekatan preventif terhadap ketidakseimbangan mikrobiota saluran cerna saat bayi. Sistem imunitas berkembang tidak normal bila saluran cerna tidak dikolonisasi mikrobiota yang menunjukkan manusia tidak dapat bertahan di lingkungan steril. Mikrobiota baik diperlukan untuk mengembangkan fungsi imunitas, motilitas saluran cerna, dan lain-lain.

Komunitas bakteri yang menyimpang pada awal kehidupan dapat mempengaruhi perkembangan imunitas dan kesehatan. Kelahiran prematur, bedah caesar, pemberian susu formula, pemberian antibiotik terlalu dini, kekurangan gizi, kebersihan, bahkan hewan peliharaan merupakan faktor yang dapat mengganggu perkembangan mikrobiota saluran cerna.<sup>3</sup> *Bifidobacteria* dan *Lactobacillus* telah lama dikenal sebagai mikrobiota 'sehat' atau 'baik' karena keberadaan galur spesifiknya di saluran cerna bermanfaat bagi kesehatan anak.

### Perlindungan Saluran Cerna

Saluran cerna mempunyai perlindungan secara mekanis dengan membentuk lapisan mukus sebagai fungsi barier, imunologi dengan membentuk *secretory immunoglobulin A* (SIgA), biologi dengan keberadaan *bifidobacteria* dan *lactobacillus*, dan kimia melalui pembentukan asam lemak rantai pendek sebagai hasil fermentasi mikrobiota di usus besar.

Saluran cerna mengeliminasi mikrobiota patogen melalui respons memori terhadap antigen dan mampu membedakan antigen asing dengan antigen dari dalam tubuhnya yang dimanifestasikan sebagai kebal terhadap penyakit dan tolerans terhadap makanan. Saluran cerna melindungi anak dari mikrobiota patogen dan meminimalkan reaksi hipersensitivitas makanan. Fungsi barier terkait dengan kemampuan sistem kekebalan saluran cerna, sehingga harus terus dilatih. Sistem kekebalan yang terlatih sejak awal kehidupan dapat mengurangi reaksi berlebihan terhadap zat asing. Saluran cerna yang didominasi oleh *bifidobacteria* dan *lactobacillus* mempunyai faktor barier lebih baik.

### ASI dan Kesehatan Saluran Cerna

ASI mengandung komponen imunologik yang berfungsi sebagai antimikroba seperti SIgA, oligosakarida, dan faktor bifidus atau sebagai stimulasi sistem imun seperti nukleotida. Kadar SIgA yang tinggi di dalam ASI merupakan mekanisme

pertahanan tubuh lini pertama. Kadar SIgA dalam tinja bayi ASI eksklusif 3 kali lebih tinggi dibandingkan bayi yang mendapat susu formula standar pada 1 bulan pertama kehidupan.<sup>4</sup>

SIgA menghambat perlekatan mikrobiota patogen di reseptor epitel saluran cerna dengan memerangkapnya di dalam mukus. SIgA mampu mengikat mikrobiota komensal sehingga ikut mengontrol mikrobiota saluran cerna bayi. Mikrobiota mempengaruhi pematangan GALT yang memproduksi IgA.<sup>5</sup>

Oligosakarida adalah komponen nutrisi terbanyak ketiga setelah laktosa dan lemak. *Bifidobacteria* dan *lactobacillus* di usus besar akan memfermentasi oligosakarida menjadi energi dan asam lemak rantai pendek sehingga cocok untuk pertumbuhan dan aktivitas *bifidobacteria* dan *lactobacillus*. Asam laktat yang terbentuk meningkatkan aliran darah usus besar dan penyerapan mineral. Asam butirat meningkatkan proliferasi sel epitel usus besar, penyerapan cairan, dan menstimulasi produksi mukus epitel usus, sedangkan asam propionat menurunkan mediator inflamasi. Lactoferin dalam ASI mempunyai efek bakterisid kuat sehingga mengurangi bakteri patogen yang melekat di sel epitel.<sup>6</sup> *Growth factors* dalam ASI juga meningkatkan kolonisasi mikrobiota sehat sehingga menghambat invasi mikrobiota patogen ke saluran cerna bayi.

ASI sangat membantu bayi meningkatkan mekanisme proteksi diri terutama saat mukosa saluran cerna belum matang dan belum mampu memproduksi antibodi. Mukosa saluran cerna yang masih terbuka memudahkan antibodi dalam ASI masuk ke aliran darah.

Beberapa nutrisi kompleks tidak sepenuhnya dicerna oleh enzim pada bayi karena belum optimalnya fungsi saluran cerna. Keberadaan mikrobiota saluran cerna dapat melengkapi proses tersebut. Fungsi saluran cerna yang belum matang sering menyebabkan bayi tidak nyaman, meskipun akan berangsur hilang sesuai dengan bertambahnya usia. Keadaan itu jarang terlihat pada bayi yang mendapat ASI eksklusif.

### Mikrobiota dan Kehamilan

Proses kolonisasi mikrobiota saluran cerna berlangsung bertahap yang dimulai sejak janin. Komposisi mikrobiota vagina selama kehamilan memiliki keberagaman lebih kecil dengan stabilitas tinggi, didominasi *lactobacillus*. Mikrobiota juga terdapat di plasenta, cairan ketuban, darah tali pusat, dan mekonium. Di uterus terdapat banyak DNA bakteri, dan sebagian besar merupakan bakteri di vagina.<sup>7</sup>

Restriksi makanan selama hamil atau menyusui tidak cukup bukti menurunkan penyakit alergi pada anak, namun manipulasi mikrobiota saluran cerna ibu hamil mungkin mempunyai manfaat bagi kesehatan bayi. Intervensi mikrobiota pada trimester akhir kehamilan dan menyusui mengurangi kejadian dermatitis atopik pada bayi,<sup>8</sup> tetapi tidak demikian bila intervensi setelah bayi lahir.<sup>9</sup>

### Mikrobiota dan Awal Kehidupan

Saluran cerna bayi, steril saat di kandungan. Kolonisasi mikrobiota terjadi segera setelah bayi dilahirkan per vaginam. Saluran cerna akan terinokulasi melalui mulut bayi oleh mikrobiota vagina atau saluran cerna ibu. Keberagaman mikrobiota saluran cerna berkembang pesat pada 6-12 bulan pertama kehidupan dan secara bertahap menyerupai profil mikrobiota orang dewasa pada usia 3 tahun.<sup>10</sup> Saluran cerna bayi yang mendapat ASI eksklusif didominasi *bifidobacteria* dan *lactobacillus*, sedangkan yang mendapat susu formula dihuni *bifidobacteria* dan *lactobacillus* dengan jumlah hampir menyamai *E.coli* dan *Bacteroides*.<sup>11</sup>

Saat ibu hamil dan menyusui, terjadi peningkatan translokasi mikrobiota dari ibu ke bayi. Komponen mikrobiota di saluran cerna dikirim ke payudara ibu melalui sel mononukleus. Sel dalam ASI mengandung banyak petanda DNA bakteri, seperti yang ditemukan di sel mononukleus darah perifer ibu. Saat menyusui terjadi transfer *bifidobacteria* dan *lactobacillus* dalam ASI ke saluran cerna bayi.<sup>12</sup>

Perkembangan mikrobiota saluran cerna dipengaruhi berbagai faktor namun usia kehamilan, cara persalinan, dan makanan adalah yang paling berpengaruh. Bedah caesar memiliki konsekuensi pada perkembangan mikrobiota saluran cerna bayi, imunitas bayi, risiko infeksi saluran cerna dan infeksi lainnya.<sup>13</sup> Mikrobiota saluran cerna bayi yang lahir melalui bedah caesar sangat mirip dengan mikrobiota kulit ibu, sedangkan bayi yang lahir per vaginam, mirip kolonisasi vagina.<sup>14</sup> *Escherichia*, *shigella* dan *bacteroides* banyak ditemukan pada bayi yang lahir dengan bedah caesar, bayi tersebut memiliki jumlah dan keberagaman bakteri yang rendah.<sup>15</sup> Bayi yang lahir dengan bedah caesar juga berisiko lebih tinggi untuk mengalami diare, alergi makanan, rhinokonjungtivitis, obesitas, dan asma tetapi tidak terkait dengan kolik dan dermatitis atopi.<sup>16</sup>

Pola hidup 'terlalu' bersih menyebabkan pajanan mikrobiota berkurang, sehingga mempengaruhi stimulasi dan optimalisasi respons imun Th1 dan Th2. *Clostridium perfringens* yang dikaitkan dengan NEC teridentifikasi sejak mekonium pertama

sampai sebelum awitan NEC. Sebaliknya, jumlah *Staphylococcus* meningkat di tinja setelah mekonium tidak terkait dengan kejadian NEC.<sup>7</sup>

Antibiotik termasuk obat yang paling sering diresepkan untuk anak dan bila diberikan segera setelah lahir dapat mengganggu ekosistem mikrobiota neonatus.<sup>17</sup> Penggunaan antibiotik terus menerus saat awal kehidupan meningkatkan risiko berbagai kondisi, misalnya asma, DM tipe 2, *irritable bowel syndrome* (IBD) atau alergi protein susu sapi.<sup>18</sup>

Bayi yang mendapat antibiotik pada awal kehidupan mengalami infeksi virus lebih berat. Diduga gangguan imunitas terhadap virus meningkat dengan penggunaan antibiotik.<sup>19</sup> Paparan antibiotik meningkatkan koloni jamur (*C.albicans*) saluran cerna, menginduksi sel mast, IL-5, IL-13, dan mediator inflamasi lain sehingga menyebabkan respons alergi dan gangguan respons imun antivirus.<sup>20</sup> Disbiosis dilaporkan pada obesitas, diabetes, IBD, autisme dan gangguan perhatian, tetapi hubungan sebab akibatnya belum terbukti. Disbiosis terbukti pada penyakit Crohn, tetapi pemberian probiotik tidak berhasil mengembalikan disbiosis.

### Mikrobiota dan Makanan

ASI mengandung oligosakarida yang merupakan komponen terpenting ketiga setelah lemak dan laktosa, telah diidentifikasi sebagai faktor bifidogenik dan hampir tidak ada dalam susu sapi. Oligosakarida tidak diserap usus halus, tetapi difermentasi oleh mikrobiota di dalam usus besar menghasilkan energi untuk kolonisasi *bifidobacteria*. Proses fermentasi atau metabolisme oligosakarida juga menghasilkan asam lemak rantai pendek yang menurunkan bufer dan pH tinja sehingga jumlah dan aktivitas *bifidobacteria* meningkat. Oligosakarida tidak generik, sehingga tidak semua oligosakarida memiliki efek yang sama.

Kandungan protein, fosfor, dan besi yang rendah serta kadar whey dan alfa-laktalbumin yang tinggi dalam ASI juga memberikan efek bifidogenik. Bila bayi disuplementasi dengan mikrobiota tertentu, maka secara logika galur mikrobiota tersebut akan mendominasi saluran cerna. Namun suplementasi galur mikrobiota tidak akan mengganti banyak hal lain yang terdapat dalam ASI, tetapi tidak ada dalam susu formula. Mikrobiota menghilang dari saluran cerna setelah pemberiannya dihentikan 1-2 minggu.

### Mikrobiota dan Obat

Diare akibat pemberian antibiotik dilaporkan pada 10-20% kasus. Jenis antibiotik, dosis dan

umur anak sangat mempengaruhi kejadian AAD. Obat antagonis reseptor H<sub>2</sub> dan inhibitor pompa proton (PPI) dapat mengubah mikrobiota saluran cerna menjadi flora patogen dan ragi. Paparan PPI pralahir meningkatkan risiko anak mengidap alergi.<sup>9</sup>

### Mikrobiota dan Penyakit

Bayi dengan kolik infantil memiliki keberagaman dan stabilitas mikrobiota saluran cerna yang rendah pada minggu pertama kehidupan. Manfaat suplementasi mikrobiota untuk mengurangi gejala kolik masih belum jelas, meski beberapa galur *Lactobacillus* dan *Bifidobacteria* dilaporkan dapat mengurangi gejala kolik.

Keseimbangan mikrobiota saluran cerna berperan pada sistem imun anak. Keberadaan *E. coli* dan *C. difficile* pada usia 1 bulan meningkatkan risiko kejadian alergi. Walaupun demikian, belum cukup bukti kuat untuk merekomendasikan suplementasi mikrobiota sebagai pencegahan primer keadaan alergi.<sup>21</sup>

Pada DM tipe 1 didapatkan kolonisasi *Bifidobacterium* yang rendah sedangkan *C. albicans* dan *Enterobacteriaceae* meningkat. Kolonisasi *B. fragilis* yang tinggi dan *Staphylococcus* yang rendah pada bayi berusia 3 minggu dan 1 tahun dikaitkan dengan risiko obesitas lebih tinggi di kemudian hari. Disbiosis berperan pada inflamasi yang berkepanjangan pada IBD. Sejumlah gen terlibat dalam kekebalan saluran cerna, sehingga dapat menjelaskan hubungan mikrobiota saluran cerna dengan imunitas lokal bawaan. Komposisi mikrobiota saluran cerna yang terganggu berperan pada patogenesis penyakit metabolik.

Peran mikrobiota saluran cerna terhadap gangguan sistem saraf pusat memerlukan kajian mendalam yang lebih banyak lagi. Peran asam lemak rantai pendek, terutama asam propionat yang dihasilkan oleh mikrobiota saluran cerna mungkin berperan sebagai penyebab gangguan spektrum autisme.

### Perluakah Suplementasi?

Probiotik adalah bahan makanan yang tidak dicerna, apabila dikonsumsi akan memberikan manfaat bagi anak dengan cara mempengaruhi pertumbuhan dan atau aktivitas mikroorganisme di usus besar. Probiotik tertentu diberikan pada periode perinatal untuk menurunkan risiko infeksi, kejadian inflamasi dan risiko berlanjut menjadi penyakit kronik.

Manipulasi saluran cerna bayi yang tidak mendapat ASI dengan suplementasi probiotik dapat

mengembalikan keseimbangan mikrobiota yang terganggu akibat penggunaan antibiotik. Dampak dari data tersebut, berbagai susu formula dilengkapi dengan probiotik tertentu, meskipun masih belum cukup bukti ilmiah terkait manfaat klinisnya.

Kajian pengaruh probiotik terhadap infeksi saluran cerna, infeksi saluran napas, alergi, obesitas, dan kolik telah banyak dilakukan, namun hasil yang diperoleh masih kontroversial.<sup>22</sup> Upaya penambahan probiotik ke dalam susu formula hanya berdasarkan pertimbangan bahwa keduanya terkandung di dalam ASI sehingga diharapkan dapat memberikan komposisi mikrobiota saluran cerna mendekati bayi ASI. Hal itu memerlukan kajian lebih luas karena sebagian data memperlihatkan hasil tidak bermanfaat, meskipun tidak memberikan hasil buruk.

### Perhatian untuk Masa Mendatang

Dokter harus terasah untuk lebih sensitif terhadap masalah kesehatan dan berkontribusi dalam pemecahannya. Bukti ilmiah terkait mikrobiota saluran cerna sudah banyak tetapi hipotesis, asumsi awal dan konsep teori belum didukung oleh bukti klinis kuat sehingga menjadi peluang besar untuk diteliti.

Terminologi probiotik menjadi kelemahan karena semua produk yang mengandung bakteri diberi nama probiotik, namun kualitas sebagian besar produk tersebut tidak terkontrol karena dikomersialkan sebagai suplemen makanan. Sebagian besar produk tersebut telah dikaji dengan metode sangat baik dan memperlihatkan efikasi klinis yang baik pula, tetapi tidak ada data yang mendukung penggunaannya sebagai suplemen makanan.

Meskipun mikrobiota memberikan hasil positif hanya pada beberapa keadaan, namun mikrobiota diberikan pada berbagai keadaan tanpa bukti ilmiah kuat yang mendukung penggunaannya. Konsumen tidak cukup mendapatkan informasi mengenai konsep probiotik sehingga mengikuti begitu saja berbagai produk komersial di pasaran. Konsumen perlu dilindungi dari informasi yang tidak tepat. Pemahaman yang lebih baik mengenai komposisi dan interaksi kompleks mikrobiota saluran cerna akan mengubah pelayanan kesehatan pada masa mendatang.

### Penutup

Pengetahuan komposisi mikrobiota saluran cerna dan dampaknya terhadap kesehatan masih terbatas, tetapi terus meningkat. Komposisi mikrobiota saluran cerna yang selalu berubah merupakan kendala dalam menetapkan kesimpulan. Bukti yang dapat disimpulkan saat

ini adalah gangguan komposisi mikrobiota saluran cerna merupakan penyebab penyakit dan bukan sebagai akibat. Banyak faktor yang dapat mempengaruhi keseimbangan mikrobiota saluran cerna bayi, sehingga untuk intervensi sebaiknya dilakukan sejak janin. Saluran cerna sudah dilengkapi dengan mikrobiota yang dapat menjaga kesehatan, sehingga kita hanya perlu menjaganya.

#### Daftar pustaka

1. WHO. Reducing risk, promoting healthy life. The World Health Report 2002.
2. Quigley EMM. Gut bacteria in health and disease. *Gastroenterol Hepatol* 2013;9(9) :560-9.
3. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med*. 2016;22:713-22.
4. Kohler H. Antibacterial characteristic in the feces of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 34: 188-93.
5. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90:859-904
6. Andersson Y, Lindquist S, Lagerqvist C, Hernell O. Lactoferrin is responsible for the fungistatic effect of human milk. *Early Hum Dev*. 2000;59(2):95-105.
7. Prince AL, Antony KM, Chu DM, Aagaard KM. A The microbiome, parturition, and timing of birth: more questions than answers. *J Reprod Immunol*. 2014;104:12-9.
8. Soh SE, Gerez I, Chong YS, Rauff M, Ng YP, et al. Probiotic supplementation in the first 6 months of life in at risk Asian infants-effects on eczema and atopic sensitization at the age of 1 year. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:571-8.
9. Mulder B, Schuiling-Veninga CC, Bos HJ, De Vries TW, Jick SS, Hak E. Prenatal exposure to acid-suppressive drugs and the risk of allergic diseases in the offspring: a cohort study. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:261-9
10. Nylund L, Satokari R, Salminen S, de Vos WM. Intestinal microbiota during early life - impact on health and disease. *Proc Nutr Soc*. 2014;5:1-13.
11. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal *Bifidobacterium* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol*. 2005;71:2318-24
12. Perez PF, Dore J, Leclerc M, Levenez F, Benyacoub J, Serrant P, et al. Bacterial imprinting of neonatal immune system: lesson from maternal cells? *Pediatrics*. 2007;119(3):e724-32
13. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006;118:511-21
14. Johnson CL, Versalovic J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics*. 2012;129:950-60.
15. Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ*. 2013;185:385-94.
16. Renz-Polster H, David MR, Buist AS, Vollmer WM, et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood *Clin Exp Allergy*. 2005;35:1466-72.
17. Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT, Shah SS. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics*. 2011;128:1053-61.
18. Hoskin-Parr L, Teyhan A, Blocker A, Henderson AJ. Antibiotic exposure in the first 2 years of life and development of asthma and other allergic diseases by 7.5 years: a dose-dependent relationship. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24:762-71.
19. Ortqvist AK, Lundholm C, Kieler H, Ludvigsson JF, Fall T, Ye W, et al. Antibiotics in fetal and early life, and subsequent childhood asthma: nationwide population-based study with sibling analysis. *Br Med J*. 2014;349:g6979.
20. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population based cohort study. *Pediatrics*. 2012;130:794-803.
21. Azad MB, Coneys JG, Kozyrskyj AL, Field CJ, et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:6471
22. Kim SO, Ah YM, Yu YM, Choi KH, Shin , et al. Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113:217-26.