

Yuva Çocuklarında Bağışıklığı Destekleyici İlaçların Solunum Yolu Enfeksiyonlarını Önlemedeki Etkinliği

Effectiveness of Immunity Supporting Drugs in Preventing Respiratory Infections in Nursery Children

Evrım Şenkal

Sadık Toprak

Öykü Özbörü Aşkan

Canan Abdullah Göl

Ferit Durankuş

Coşkun Saf

Emin Ünüvar

Öz

Amaç: Sağlıklı yuva çocuklarında sonbahar ve kış aylarında solunum yolu enfeksiyonları sıklığını azaltmak için bağışıklığı destekleyen birçok ilaç aileler tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu araştırmada, kreş çocuklarında bağışıklığı desteklemek amacıyla verilen bu tür ilaçların yararı olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

Yöntem: Araştırma İstanbul'un Tuzla ilçesinde, farklı üç kreşte, yaşları 64.1±10.3 ay olan 75 çocuk ile yürütüldü. Güvenilir anket bilgilerine ulaşılabilen 44 çocuğun bilgileri ile araştırma tamamlandı (44/74, %58.6). Bunlardan 24'ü destek alan çalışma grubunu, geri kalan 20'si kontrol grubunu oluşturdu. Anket formları ile çocukların bağışıklık destekleyici kullanıp kullanmadıkları ve geçirdikleri hastalıklara bağlı olarak kreşe devamsızlık süreleri (gün) sorgulandı. Her çocuğun okula devamsız olduğu gün sayısı ile bağışıklık destekleyici kullanımı arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Destek alan çalışma grubunda devamsızlık gün sayısı 12.4±2.5 iken, kontrol grubunda 6.0±4.8 idi. Devamsızlık gün sayılarında destek alan ve almayan gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). İki grup arasında kreşe başlama yaşı, tartı ve boy, kreşe gittiği toplam süre arasında da istatistiksel bir fark görülmedi. Adenoid hipertrofisi olanlar ve sık otit geçirenler anlamlı olarak daha sık destek alıyorlardı.

Sonuç: Bağışıklık destekleyici olarak tanımlanan ilaçların yuvaya giden çocuklarda solunum yolu hastalıklarının sıklığını azaltmada olumlu bir etkisi gösterilemedi. Adenoid hipertrofisi olan çocukların aileleri daha yüksek oranda bağışıklığı destekleyici ilaç kullanıyordu.

Anahtar kelimeler: Bağışıklık, çocuk, solunum, yuva

ABSTRACT

Objective: In order to reduce the frequency of respiratory infections during the autumn and winter months in healthy nursery children, many drugs that support the immunity are widely used by families. In this research, we aimed to show whether there is a benefit of such drugs given to support immunity in nursery children.

Method: The research was conducted with 75 children aged 64.1±10.3 months in three different nurseries in Tuzla district of Istanbul. The research was completed with the information of 44 children (44/74, 58.6%). Whose questionnaire information could be obtained reliably. Twenty-four of them constituted the study group that used immunity-supporting drugs and the remaining 20 comprised the control group. Questionnaire forms were used to determine whether the children were using immunity-supporting drugs and the absence periods (day) due to their illness. The relationship between the number of absent school days and the use of immunity-supporting drugs was examined.

Results: The mean number of school absence days was 12.4±2.5 in the study group and 6.0±4.8 in the control group. There was no significant difference in absenteeism days between the groups using of not using immunity-supporting drugs ($p>0,05$). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age of onset of daycare, weight and height, and total duration of daycare. Those with adenoid hypertrophy and experiencing frequent episodes of otitis were using immunity-supporting drugs more frequently.

Conclusion: As demonstrated in this study favourable effect of the medications that were defined as immunity-supporting drugs did not reduce the incidence of respiratory diseases in nursery children. The families of children with adenoid hypertrophy were using immunity-supporting drugs more frequently.

Keywords: Immunity, children, respiration, nursery

Alındığı tarih: 07.05.2019

Kabul tarihi: 26.08.2019

Yayın tarihi: 05.12.2019

Evrım Şenkal

Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hast. Anabilim Dalı
İstanbul - Türkiye

✉ drevrimsenkal@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3075-2348

S. Toprak 0000-0002-8065-1334

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adli Tıp Anabilim Dalı
Zonguldak - Türkiye

Ö. Özboru Aşkan 0000-0002-4139-5497

C. Abdullah Göl 0000-0002-1080-4999

F. Durankuş 0000-0002-3337-8419

C. Saf 0000-0001-6595-7637

E. Ünüvar 0000-0003-2685-6483

Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hast. Anabilim Dalı
İstanbul - Türkiye

GİRİŞ

Akut üst solunum yolu enfeksiyonları en sık karşılaşılan hastalıklar olup, erişkinler yılda 2 ile 4 kez karşılaşırken, çocuklar yılda 6-7 kez üst solunum yolu enfeksiyonu geçirebilirler. Üst solunum yolu enfeksiyonları kendini sınırlayabilen, 7 gün içinde sonlanan enfeksiyonlardır, ancak çeşitli virüs etkenlerine bağlı olarak 3 haftaya kadar uzayabilir. En sık etken %10 ile %40 arasında rinovirüs olsa da, koronavirüs, parainfluenza virüs, adenovirüs, ekovirüs, koksaki virüsler de diğer viral etkenler arasındadır ⁽¹⁻³⁾. Uygun tedaviler yalnızca soğuk algınlığı semptomlarını (hapşırık, burun tıkanıklığı ya da akıntısı, ağrılı ya da kaşıntılı boğaz, öksürük, ses kısıklığı, baş ağrısı, ateş ve kas ağrısı) hafifletmede işe yarar ve viral yükü elimine etmede tedavi edici yararı yoktur ⁽¹⁾.

Sağlıklı yuva çocuklarında sonbahar ve kış aylarında solunum yolu enfeksiyonları sıklığını azaltmak için bağışıklığı destekleyen birçok ilaç, aileler tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. Alternatif medikal tedavilerin popülaritesi artmaktadır. Hastalar her zaman alternatif tedaviler kullandıklarını açığa çıkarmak istemese de özellikle de çocuklar için kullanımına dair öneriye, bilgiye gereksinim duyabilmektedirler ⁽⁴⁾. Bağışıklık destekleyiciler, örneğin probiyotikler, immun sistemi destekleyerek soğuk algınlığı ve influenza benzeri solunum yolu enfeksiyonları ile savaşmada etkili olabilirler. Probiyotikler, uygun dozlarda uygulandığında konakta yararlı etkilere sahip canlı mikroorganizmalardır ⁽⁵⁾.

Ekinezya, propolis ve vitamin C ekstratı içeren bitkisel preparatların, küçük çocuklarda solunum yolu enfeksiyonları insidansında ve şiddetinde belirgin yararlı etkileri vardır ⁽⁶⁾. Ülkemizde alternatif tedavi ürünlerinin satışına Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı onayı ile izin verilmektedir ^(7,8) ve eczanelerde ruhsatlı olarak satılmaktadır.

Gıda takviyeleri, "Türk Gıda Kodeksi Takviye Edici Gıdalar Tebliği"nde, normal beslenmeyi takviye etmek amacıyla kullanılan ürünler olarak tanımlanır-

lar. Besin öğelerinin veya bunların dışında biyoaktif maddeler ve benzeri maddelerin konsantre veya ekstraktlarının tek başına veya karışımları şeklindedirler. Kapsül, tablet, pastil, tek kullanımlık toz paket, sıvı ampül, damlalık şişe ve diğer benzeri sıvı veya toz formlarda hazırlanarak günlük alım dozları belirlenmiştir ⁽⁹⁾. İmmünmodulator ilaçlar içinde probiyotikler, vitaminler, propolis, ekinezya, beta glukan, çinko, demir, karamürver ekstresi, pellargonium sidoides kökü ekstresi, polifenoller, aserola sayılabilir ^(6,10-15).

Cohen ve ark.'nın ⁽⁶⁾ 328 çocukla tamamladığı randomize, çift-kör, çok merkezli; ekinezya, C vitamini, propolis karışımı (Chikuzit) kullanımı ile plasebonun karşılaştırıldığı çalışma dışında tıp literatüründe bu tür ilaçların etkinliğini gösteren araştırma sınırlı sayıdadır.

Bu sebeple, bu çalışmada kreş çocuklarında bağışıklığı desteklemek amacıyla verilen bu tür ilaçların yararı olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

İstanbul ilinin Tuzla ilçesinde, 1 Ekim 2017-31 Mayıs 2018 tarihleri arasındaki öğretim yılı içerisinde 3 farklı kreşe devam eden 75 adet çocuk incelendi ve ailelerine verilen anket formlarının sonuçları değerlendirildi.

Tuzla ilçesi, İstanbul'un Anadolu yakasındaki sınır ilçesidir. Marmara bölgesinde Kocaeli Yarımadası'nın güneybatısında yer alır. Türkiye'nin orta derecede kalabalık nüfuslu ilçelerinden biridir. Ayrıca Türkiye'nin en büyük tersanesi Tuzla'da bulunmaktadır. Nüfusu 123.225 (2009) olup, posta kodu 34940'tır. Tuzla ilçesi sınırları içerisinde 25 anaokulu bulunmaktadır. Çalışmamıza onay veren 3 kreş seçildi (O. K., E. K., Y. A.) ve bu 3 kreşte bulunan toplam 132 çocuktan 75'i çalışmaya dâhil edilebildi.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

1. Yaşın 2-7 yıl arasında olması,
2. Aşılmasının tam olması,

3. Kronik hastalığının olmaması (kistik fibrozis, doğuştan ya da edinilmiş immün yetmezlik),
4. Solunum yollarında anatomik herhangi bir anormal olmaması,
5. Ailenin onam vermiş olması.

Çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri:

1. İki yaş altı ya da 8 yaş üstü olması,
2. Aşılarının tam olmaması,
3. Kronik hastalığının olması (kistik fibrozis, doğuştan ya da edinilmiş immün yetmezlik),
4. Solunum yollarında anatomik herhangi bir anormal olması,
5. Ailenin onam vermemiş olması.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri:

1. Ailenin onamdan vazgeçmesi
2. Devamsızlık nedeni hastalık olmayanlar

Çocuklarının bağışıklık destekleyici ya da gıda takviyesi kullanıp kullanmadıkları ve geçirdikleri hastalıklara bağlı olarak okula devamsızlık yapıp evde dinledikleri süreler soruldu. İmmünmodulator olarak ailelerin çocuklarına çinko, ekinezya, propolis, karamürver ekstresi, pelargonium sidoides kökü ekstresi, beta glukan, polifenoller ve aserola verdikleri görüldü.

Bunun yanında, çocukların büyüme gelişme durumları, evde okula giden başka kardeş varlığı, okula başlama yaşları, ne kadar süredir okula devam ettikleri, sınıflarındaki toplam çocuk sayısı, anne sütü ne kadar süre ile aldıkları, kronik hastalığı olup olmadığı, orta kulak iltihabı geçirip geçirmedikleri, aşılanma durumlarını sorgulayarak bu parametrelerin de devamsızlık yapılan gün sayısına etkisi olup olmadığını değerlendirmek istedik. Aşı takibi ülkemizin Sağlık Bakanlığı takvimine göre yapıldı. <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Resim/12850,asi-takvimijpg.png?0>. Ülkemizde PCV13 dâhil tüm çocuklara zorunlu aşılar yapılmaktadır. Aşıların 1 dozu bile eksik olsa, aşıları eksik kabul edilmiştir.

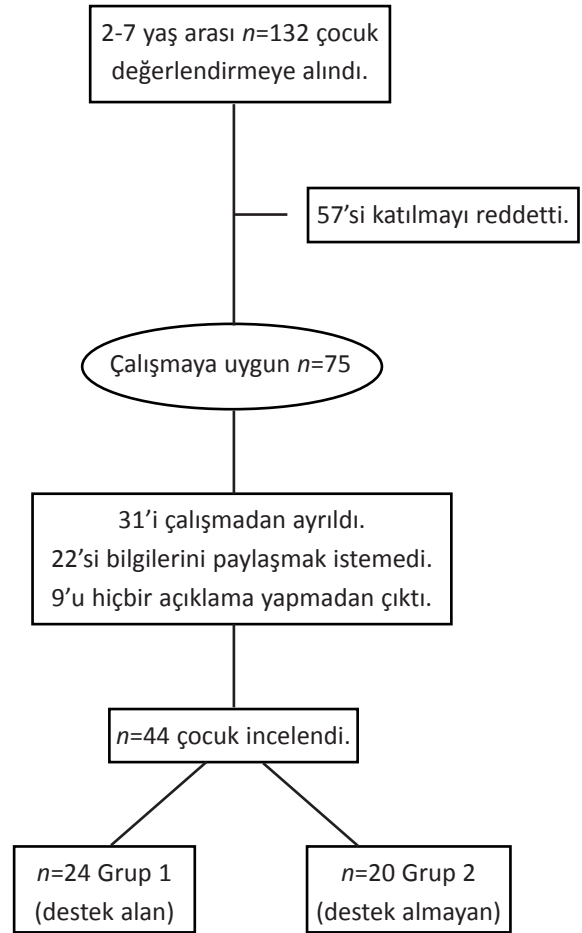
Çalışmanın amacı ve anket formlarının nasıl doldurulacağı ailelere, kreş müdürüne ve öğretmenlere yüz

yüze anlatıldı, ailelerin anketleri doldurması istendi. Ayda 1 kez kreşler ziyaret edilip, öğretmenlerle görüşüldü. Çocukların gelmedikleri gün sayıları ve nedenleri kontrol edildi. Doktor kararı ile gelmedikleri günler kayıt altına alındı.

Hiçbir ilaç firmasından destek alınmamıştır.

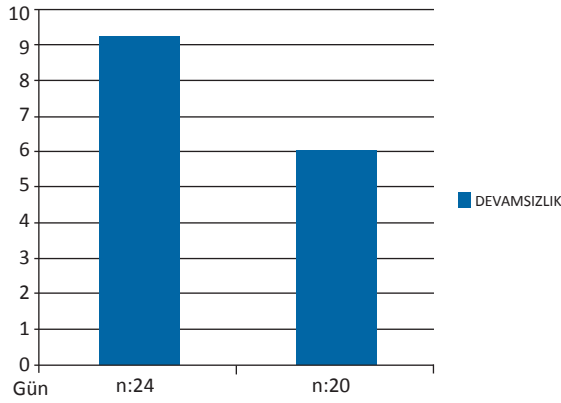
Araştırmamızda temel başarı kriterimiz

1. Okula devamsız olunan gün sayısı
2. Geçirilen hastalıklar (otit, sinüzit vb.)



Şema 1. Çalışmanın düzeni.

Çalışmayı Medeniyet Üniversitesi Etik Kurulu onayladı. Tüm ebeveynlere çalışmaya başlamadan önce, bilgilendirilmiş onam formu verildi.



Şekil 1. Bağışıklık destekleyici kullananlar ve kullanılmayanların devamsızlık gün sayısı.

İstatistiki yöntem: Güç analizi; gıda takviyesi kullanan grupta risk oranı 1/5, güvenlik aralığı %95 ve güç %80 olarak alındığında, Kelsey formülüne göre gerekli toplam vaka sayısı 56 olarak hesaplanmıştır (Epi-Info, CDC). Verilerin istatistiki analizi, student-t, ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testi ile SPSS for Windows (İstanbul Üniversitesine lisanslı) programında yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

BULGULAR

Toplam grubun ($n=44$) devamsızlık gün sayısı 7.7 ± 9.8 gündü. Destek alan grubun devamsızlık gün sayısı 12.4 ± 2.5 gün iken, almayan grubun ise 6.0 ± 4.8 gündü ($p > 0.05$) (Şekil 1). Devamsızlık gün sayılarında destek alan ve almayan gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı gibi ilginç olarak destek alan grupta devamsızlık süresi daha yüksekti. İki grup arasında

kreşe başlama yaşı, yaş, cinsiyet, kreşe gittiği toplam süre arasında da istatistiksel bir fark görülmedi. (Tablo 1). Kronik hastalığı olanlar, adenoid hipertrofi olanlar ve sık otit geçirenler anlamlı olarak daha sık destek alıyorlardı (Tablo 1).

TARTIŞMA

Özellikle kış aylarında solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığı artar ve çocuklar bazen hafif bazen de ağır bulgularla yılda 6-7 kez hasta olabilir. Hastalıklar aynı ay içerisinde bile yinelenebilir. Bağışıklık sistemini güçlü tutmak birçok faktörden etkilenir; öncelikle bağışıklık sistemini zayıflatan durumları düzeltip önlem almak gerekir. Çocukları sigara içilen ortamlardan uzak tutmak, sağlıklı beslenmek, düzenli ve mutlu bir yaşam ortamı sağlamak, el yıkama ve diş fırçalama gibi alışkanlıkların kazandırılması, D vitamini bağışıklık sistemi için önemli olduğundan çocukların güneş ışığı almalarının sağlanması, aşılarının düzenli yapılmasının ihmal edilmemesi gibi önlemler öncelikli olmalıdır. Bunların yanında bazı özellikli ürünler vardır ki genellikle bağışıklık sistemi güçlendirici olarak piyasada olan ilaçlar bunları içerir. Çinko, ekinezya, propolis, karamürver ekstresi, pelargonium sidoides kökü ekstresi, beta glukan, polifenoller ve aserola bunlardan bazılarıdır.

Cohen ve ark.'nın ⁽⁶⁾ 328 çocukla tamamladığı randomize, çift-kör, çok merkezli çalışmada total hastalık atağı sayısı ve her çocuk için ortalama hastalık atağı sayısı, Chikuzit (ekinezya, C vitamini, propolis karışımı) grubunda plasebo grubuna göre anlamlı olarak düşüktü.

Tablo 1. Bağışıklık destekleyici kullanan ve kullanmayan grupların özelliklerinin karşılaştırılması.

| | Grup 1 (destek alan) n=24 | Grup 2 (destek almayan) n=20 | Toplam n=44 | p |
|----------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|----------------|------|
| Yaş (ay), Ort.±SD | 66.3±9.9 | 61.4±10.5 | 64.1±10.3 | 0.11 |
| Cinsiyet (kız), n (%) | 12 (%50) | 9 (%45) | 21 (%47.7) | 0.74 |
| Kardeş varlığı, n | 7 | 10 | 17 | 0.19 |
| Kreşe devam süresi (ay), Ort.±SD | 28.2±13.5 | 21.9±10.1 | 25.3±12.3 | 0.09 |
| İnfluenza aşısı yaptırılanlar, n | 3 | 2 | 5 | |
| Adenoid varlığı, n (%) | 10 (%41.6) | 3 (%15) | 13 (%29.5) | |
| Otit geçirme, n (%) | 13 (%54.1) | 7 (%35) | 20 (%45.4) | |
| Kronik hastalık, n (%) | 7 (%29.1) | 0 | 7 (%15.9) | |

Biz çalışmamızda, destek alan grupta devamsızlık gün sayısını düşük bulmadık, destek almayan grupla anlamlı bir farklılık olmadığını kaydettik.

Zhang ve ark. ⁽⁵⁾, tek merkezde çift-kör, randomize, prospektif çalışmada, probiyotiklerin (*Lactobacillus casei* ve *Lactobacillus fermentum*) soğuk algınlığı ve influenza benzeri solunum yolu enfeksiyonları ile savaşmada immun sistemi uyarak etkili ve güvenli olduğunu gösterdiler.

Yale ve ark.'nın ⁽¹⁾ randomize, çift-kör, plasebo kontrollü olarak 18-62 yaş arasındaki 128 hasta ile yaptıkları klinik çalışmada, üst solunum yolu yakınmalarının başladığı ilk 24 saat içinde Ekinezya başlayıp, anlamlı şekilde yakınmaları azalttığını ve semptom süresini azalttığını gösterdiler.

Turner ve ark. ⁽¹⁶⁾ ise ekinezyanın enfeksiyon geçirilmesine ya da hastalığın şiddetine anlamlı bir etkisi olmadığını gösterdiler.

Nahas ve ark.'nın ⁽¹⁷⁾ düzenlediği klinik derlemede ise solunum yolu enfeksiyonlarından korunmada, günde 1 g alındığında semptomların süresini erişkinlerde %8, çocuklarda % 18 azaltarak, en etkili C vitamininin olduğunu; tedavide de ekinezyanın, hastalığın ilk günlerinde alındığı takdirde semptomların süre ve şiddetini azalttığını ve çinkonun da etkili olabileceğini belirttiler.

Çalışmamızda, adenoid hipertrofisini kronik hastalık saymadık, başta bilmiyorduk ama sonuçlarımızda gördük ki, adenoid hipertrofisi olan çocukların sayısı fazla idi ve aileleri daha fazla bağışıklık destekleyici kullanıyordu. Sık hasta olan çocukların, doktorları ya da aileleri tarafından bir destek almaları sağlanıyor olabilir.

Bu çalışmada grup sayılarımız fazla olamadı ama ülkemizde bağışıklık destekleyicilerin yuva çocuklarında solunum yolu enfeksiyonlarına etkilerinin incelendiği belki de ilk araştırmadır. Araştırmamızda vaka sayısı daha fazla olsaydı sonuçlarımızı daha iyi yorum-

layabilirdik. Bağışıklık destekleyici ilaçların etkisini gösteremedik.

Araştırmamızın güçlü yönü yuva çocuklarında böyle bir araştırmanın hiç yapılmamış olması ve okul öncesi dönemin, ailelerin çocuklarında sık enfeksiyonlarla en çok karşılaştığı çocukluk dönemi olmasıdır. Çalışmamızı değerli kılan diğer bir yönü de günümüzde bu ilaçların yoğun olarak kullanılmasına karşın beklenen anlamlı farkın görülmemiş olmasıdır.

SONUÇ

Bağışıklık destekleyici olarak tanımlanan ilaçların yuva ya giden çocuklarda solunum yolu hastalıklarının sıklığını azaltmada olumlu bir etkisi gösterilemedi. Adenoid hipertrofisi olan çocukların aileleri daha yüksek oranda bağışıklık destekleyici ilaç kullanıyordu. Sonuç olarak, anatomik defekti olanlarda bağışıklık destekleyiciler yararlı görülmemektedir diyebiliriz.

Araştırmada görev dağılımı şu şekildedir: hipotezi kuran ve yürüten Evrim Şenkal, istatistik çalışmalarını yürütenler Sadık Toprak ve Öykü Özbörü Aşkan, verileri toplayan ve derleyenler Canan Abdullah Göl, Ferit Durankuş, Coşkun Saf, destekleyici ve sorumlu öğretim görevlisi Emin Ünüvar.

Etik Kurul Onayı: Çalışmayı Medeniyet Üniversitesi Etik Kurulu onayladı (2019/0176-22.05.2019).

Çıkar Çatışması: Makalenin yazarları arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Hiçbir ilaç firmasından destek alınmamıştır.

Hasta Onayı: Tüm ebeveynlere çalışmaya başlamadan önce, bilgilendirilmiş onam formu verildi.

Ethics Committee Approval: Medeniyet University Ethics Committee approved the study (2019/0176-22.05.2019).

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding: No support was received from any pharmaceutical company.

Informed Consent: All parents were given informed consent before starting the study.

KAYNAKLAR

1. Yale SH, Liu K. Echinacea purpurea therapy for the treatment of the common cold: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Intern Med.* 2004 Jun 14;164(11):1237-41. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.11.1237>
2. Engel JP. Viral upper respiratory infections. *Semin Respir Infect.* 1995;103-13.
3. Lowenstein SR, Parrino TA. Management of the common cold. *Adv Intern Med.* 1987;32207-33.
4. Mark JD, Grant KL, Barton LL. The use of dietary supplements in pediatrics: a study of echinacea. *Clin Pediatr (Phila)* 2001 May;40(5):265-9. <https://doi.org/10.1177/000992280104000505>
5. Zhang H, Yeh C, Jin Z, Ding L, Liu BY, Zhang L, Dannely HK. Prospective study of probiotic supplementation results in immune stimulation and improvement of upper respiratory infection rate. *Synth Syst Biotechnol.* 2018 Mar 12;3(2):113-20. <https://doi.org/10.1016/j.synbio.2018.03.001>
6. Cohen HA, Varsano I, Kahan E, Sarrell M, Uziel Y, et al. Effectiveness of an herbal preparation containing echinacea, propolis, and vitamin C in preventing respiratory tract infections in children a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(3):217-21. <https://doi.org/10.1001/archpedi.158.3.217>
7. Tek NA, Pekcan G (2008). Besin destekleri kullanılmalı mı? *Klasmat Matbaacılık*, 32s, ISBN: 978-975-590-243-2.
8. Ergen A, Bozkurt Bekoğlu F. Türkiye’de besin destek ürünlerine yönelik görüşler ve tüketici profilini tanımlamaya yönelik bir araştırma. *Journal of Business Research Turk.* 2016;8(1):323-41. <https://doi.org/10.20491/isader.2016.147>
9. Anonim (2013). Türk Gıda Kodeksi Takviye Edici Gıdalar Tebliği. Ağustos 2013 (Tebliğ No: 2013/49), Resmi Gazete Tarihi: 16.08.2013, Sayısı: 28737.
10. Figueroe-gonzales I, Qijano G, Ramirez G, Cruz-Guerrero A. Probiotics and prebiotics perspectives and challenges. *J Sci Food Agric* 2011;91:1341-8. <https://doi.org/10.1002/jsfa.4367>
11. Thomas DW, Greer FR. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section 9. on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Probiotics and Prebiotics in Pediatrics. *Pediatrics* 2010;126:1217-31. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2548>
12. Yağcı RV. Probiyotikler. *Türkiye Klinikleri, J Pediatr Sci.* 2012;8:127-9.
13. Robinson JL. Probiotics for modification of the incidence or severity of respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Nov;36(11):1093-5. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001714>
14. Bikle D. Nonclassic of actions vitamin D. *JCEM* 2009;94:26-34. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1454>
15. Boullion R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrin Rev.* 2008;11:1-103.
16. Turner RB, Riker DK, Gangemi JD. Ineffectiveness of echinacea for prevention of experimental rhinovirus colds. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, June 2000, p. 1708-1709. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.6.1708-1709.2000>
17. Nahas R, Balla A. Complementary and alternative medicine for prevention and treatment of the common cold. *Can Fam Physician* 2011 Jan; 57(1):31-6.