

Klinična uporaba probiotikov v pediatriji

Clinical use of probiotics in pediatrics

Dušanka Mičetić-Turk, Maja Šikić-Pogačar

Klinika za pediatrijo,
UKC Maribor

Korespondenca/ Correspondence:

Dušanka Mičetić-Turk
Klinika za pediatrijo, UKC
Maribor,
Ljubljanska ulica 5
2000 Maribor
e-mail: dm.turk@ukc-
mb.si
tel: 02 321 2110

Ključne besede:

probiotiki, pediatrija,
gastrointestinalne
bolezni, alergija, klinična
uporaba

Key words:

probiotics, paediatrics,
gastrointestinal diseases,
allergy, clinical use

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2011;
80: 933–43

Prispelo: 17. avg. 2010,
Sprejeto: 25. okt. 2011

Izvleček

Uporaba probiotikov, ki je do še nedavnega sodila v kontekst alternativne medicine, je danes velik »medicinski hit«. Dokazi, da je črevesna mikroflora pomemben del intestinalne imunološke in neimunološke obrambe, so osnova koncepta probiotikov. To so živi mikroorganizmi, dodani hrani v zadostni količini, ki vplivajo na izboljšanje črevesne flore in vplivajo na zdravje.

Najpomembnejši mehanizmi delovanja probiotikov so sinteza protimikrobnih snovi, poraba hranil, ki so potrebna za rast patogene flore, inhibicija adhezije patogenih bakterij, modifikacija toksinov in toksinskih receptorjev, aktivacija imunskega sistema z zvišanjem tvorbe sekretijskih imunoglobulinov in citokinov (interlevkin 10 in transforming growth factor – TGF) ter zmanjšanjem tvorbe citokinov, faktorja tumorske nekroze–TNF- α , interferona idr.

V pediatriji potekajo v zadnjih 20 letih številne raziskave z namenom opredeliti vlogo probiotikov pri različnih bolezenskih stanjih, preprečevanju in zdravljenju akutnih in kroničnih gastrointestinalnih bolezni in prav tako drugih boleznih in motenj, kot so atopije, okužbe dihal in drugo. Uporaba probiotikov je splošno ocenjena kot varna, saj so uporabljeni mikroorganizmi enaki tistim, ki se nahajajo v prebavilih zdravega človeka. V pediatriji so probiotike najintenzivneje raziskovali pri zdravljenju akutnega gastroenterokolitisa, za katerega je njihova učinkovitost tudi dokazana. Raziskav, ki potrjujejo učinkovitost probiotikov pri drugih gastrointestinalnih boleznih, je malo, čeprav so rezultati obetavni. Raziskovali so delovanje le nekaterih probiotičnih sevov, zato rezultatov ni mogoče posploševati.

Namen članka je prikazati trenutno stanje glede uporabe probiotikov in njihove učinkovitosti pri gastrointestinalnih in nekaterih negastrointestinalnih motnjah v otroški dobi.

Abstract

The use of probiotics, which was until recently a part of the alternative medicine context, is nowadays a “medical hit”. Proof that intestinal microflora is an important part of the intestinal immune and non-immune system represents the basic context of probiotics. These are living microorganisms added to food in sufficient amount for improving intestinal flora and favourably influencing health.

The most important mechanisms of probiotic activity are synthesis of antimicrobial agents, use of nutrients necessary for growth of pathogenic flora, inhibition of pathogenic bacterial adhesion, toxins and toxin receptors modification, activation of the immune system by increasing immunoglobulin secretion and cytokine production (interleukin-10 and transforming growth factor–TGF), and decreasing the production of cytokines, tumor necrotizing factor–TNF- α , interferon, and others.

Numerous studies in paediatrics have been conducted in the last 20 years with the purpose to define the role of probiotics in different diseases—their use in the prevention and treatment of acute and chronic gastrointestinal diseases as well as of other diseases and disorders, such as atopies, respiratory infections, and others. The use of probiotics is generally estimated as safe since the used microorganisms are the same as those found in the digestive system of a healthy person. In paediatrics the most intense research on probiotics has been performed in treating acute gastroenterocolitis where their positive effect has already been proved. There are only few studies confirming the effect of probiotics in other gastrointestinal diseases although the results are promising. The research was focused on a few probiotic strains only and therefore the results cannot be generalized.

The purpose of the article is to present the current state of probiotic use and their effectiveness

in gastrointestinal and certain non-gastrointestinal disorders in childhood.

Uvod

Prvi zapisi o zaužitju živih bakterij in fermentiranih mlečnih izdelkov so stari več kot 2.000 let. Vendar pa je probiotike šele leta 1908 znanstveno opisal Elie Metchnikoff, ruski Nobelov nagrajenec, ki je delal na Inštitutu L. Pasteur v Parizu. Od takrat zanimanje za njihovo uporabo pri vzdrževanju zdravja in preprečevanju bolezni narašča. Metchnikoff je menil, da zaužita hrana vpliva na mikrofloro prebavil in da je mogoče škodljive mikroorganizme nadomestiti s koristnimi z uporabo »kislega mleka«. Ugotovil je, da so za fermentacijo mleka pomembne po Gramu pozitivne paličaste bakterije, ki jih je poimenoval kar bolgarski bacili, kasneje pa so jih preimenovali v *Lactobacillus bulgaricus*. Danes pa se imenujejo *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* in so v kombinaciji

s *Streptococcus thermophilus* odgovorni za tradicionalno fermentacijo mleka v jogurt¹. Beseda probiotik izvira iz grškega izraza *pro bios*, kar pomeni za življenje in so jo v terminologijo uvedli Lilly in Stilwell leta 1960.²

Danes uveljavljena definicija probiotikov, ki sta jo sprejeli tudi organizaciji FAO (*angl.* Food and Agriculture Organization) in SZO (*angl.* World Health Organization) pravi, da so to živi mikroorganizmi, ki ob zaužitju v zadostni količini pozitivno delujejo na zdravje. Ker probiotične bakterije niso sposobne trajno kolonizirati črevesja, jih je treba s prehrano vnašati v zadostnih količinah za vzdrževanje primerne mikroflore debelega črevesa. Dnevni vnos 10^9 – 10^{10} živih probiotičnih mikroorganizmov je najmanjša količina, ki zagotavlja pozitivne učinke na zdravje. Probiotiki so nepatogene in netoksične bakterije, ki so odporne na prebavo v želodcu in na žolčne soli, ter so se zanesljivo sposobne adherirati na črevesne epitelne celice. Obenem pa ne smejo povzročati sistemskih okužb in prebavnih težav. Na ta način ima gostitelj zdravstvene koristi, kot so npr. zmanjšanje pogostosti driske zaradi uporabe antibiotikov in pojavnosti alergij pri dojenčkih. Sevi, ki se uporabljajo kot probiotiki, morajo biti natančno taksonomsko identificirani. Zaželeno je, da so humani izolat. Poleg tega, morajo biti probiotiki genetsko stabilni, ne smejo vsebovati prenosljivih genov (plazmidov) za odpornost proti antibiotikom, vendar morajo biti nanje občutljivi.³

Najpogostejše uporabljeni probiotiki so iz rodov *Lactobacillus* (*L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. acidophilus*, *L. casei*), *Bifidobacterium* (*B. breve*, *B. infantis*, *B. bifidum*, *B. longum*), *Enterococcus* (*E. faecium* SF68), *Escherichia coli* Nissle 1917 ter kvasovka *Saccharomyces boulardii* (Tabela 1).

Mehanizmi delovanja probiotikov

Normalna mikrobiota prebavne cevi je kompleksna združba mikroorganizmov, ki

Tabela 1: Mikroorganizmi, ki imajo lastnosti probiotikov⁴

Laktobacili
<i>Lactobacillus acidophilus</i> spp.; <i>L. acidophilus</i> LA-1
<i>L. casei</i> spp.; <i>L. rhamnosus</i> GG
<i>L. reuteri</i>
<i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>
<i>L. plantarum</i> spp.; <i>L. plantarum</i> 299 V
<i>L. fermentum</i> KLD
<i>L. johnsonii</i>
Bifidobakterije
<i>Bifidobacterium bifidum</i>
<i>B. breve</i>
<i>B. infantis</i>
<i>B. longum</i>
Ostale bakterije
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917
<i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>
Kvasovke
<i>Saccharomyces boulardii</i>

Tabela 2: Klinične študije učinkovitosti probiotikov pri akutnem gastroenteritisu.

Referenca	Vrsta študije	Opazovana populacija	Vrsta probiotika	Odmerek probiotika	Izid
Szajewska in sod., 2007 ¹⁸	Meta analiza	494 otrok, starost 1–36 mesecev	Lactobacillus GG (LGG)	6 x 10 ⁹ 2-krat dnevno, oralno med trajanjem hospitalizacije	LGG je skrajšal trajanje driske za 1 dan.
Guandalini in sod., 2000 ¹¹	Dvojno slepa, s placebom nadzorovana	140 otrok v skupini A in 147 otrok v skupini B, starost 1–36 mesecev z akutno drisko	Lactobacillus GG (LGG)	ORR + LGG (10 ¹⁰ cfu/250 ml)	LGG je skrajšal trajanje driske, blažja klinična slika in hitrejši odpust iz bolnišnice
Isolauri in sod., 1991 ²⁰	Randomizirana, s placebom nadzorovana	71 dobro prehranjenih otrok starosti 4–45 mesecev	Lactobacillus GG (LGG)	Po ORR, skupina 1 je dobila fermentirani mlečni izdelek 125g (10 ¹⁰ –10 ¹¹ cfu) 2-krat dnevno, skupina 2 pa eno dozo liofiliziranega LGG (10 ¹⁰ –10 ¹¹ cfu), skupina 3 placebo (125g pasteriziranega jogurta) dvakrat dnevno, 5 dni	V obeh oblikah je LGG učinkovito zmanjšal trajanje in potek akutne driske
Villarruel in sod., 2007 ²¹	Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana	100 otrok v starosti 3–24 mesecev, na ambulantnem zdravljenju zaradi blage do zmerne driske	Saccharomyces boulardii	Prejemanje S. boulardii 6 dni	Skupaj s ORR je S. boulardii zmanjšala trajanje driske, pospešila ozdravljanje, (povečana učinkovitost, če se probiotik uporabi znotraj 48 h od nastopa driske)
Biloo in sod., 2006 ²²	Randomizirana, kontrolirana	100 otrok v starosti 2 mesecev do 12 let z akutno blago ali zmerno drisko	Saccharomyces boulardii	500 mg S. boulardii /dan, 5 dni	S. boulardii je značilno zmanjšala pogostost in trajanje akutne driske. Konsistenca blata je tudi izboljšana. Dobro se prenaša.
Szajewska in sod., 2007 ²³	Meta analiza	473 otrok v starosti 2 mesecev do 12 let z akutno in zmerno drisko	Saccharomyces boulardii	5–6dni	S. boulardii je značilno skrajšala trajanje driske.

naseljujejo prebavno cev in je sestavljena iz tisočev različnih mikroorganizmov. Sodeluje pri absorpciji hranil, modulira gostiteljev imunski sistem, ščiti prebavno cev pred kolonizacijo s patogenimi mikroorganizmi itd. Pomembna je za razvoj limfnega tkiva črevesja (Gut-associated lymphoid tissue – GALT), ki je bistven pogoj za razvoj normalnega imunskega sistema pri dojenčkih. Mikrobiota prebavne cevi je pri novorojenčkih sorazmerno enostavna, vendar postaja z odrasčanjem vse bogatejša in kompleksnejša. Pri vzdrževanju ravnovesja mikrobiote igrajo pomembno vlogo probiotiki.

Učinkovitost probiotikov je sečno specifična, kar pomeni, da je potrebno vsak probiotični sev preskusiti in oceniti njihove koristi za zdravje. Pomemben koristen učinek, ki ga imajo probiotiki na zdravje, je krepitev imunskega sistema gostitelja. Pozitiven vpliv na imunski sistem gostitelja imajo ne le žive celice, temveč tudi celični kompleksi (deli celic ali mrtve celice) probiotikov. Probiotiki spodbujajo sintezo sekrecijskega imunoglobulina A (IgA) v celicah plazmatkah črevesne sluznice in vplivajo na citokinske odgovore. Obenem pa vplivajo tudi na povečanje

deleža limfocitov T, makrofagov in naravnih celic ubijalk.

Laktobacili in bifidobakterije sta dva glavna rodova probiotičnih bakterij, ki imajo v črevesju protimikrobne lastnosti. Stimulirajo ali spremenijo nespecifični in specifični imunski odziv na patogene mikroorganizme, omogočajo zaščito pred strukturnimi in funkcionalnimi poškodbami, ki jih spodbujajo enteropatogeni mikroorganizmi v enterocitih. Blagodejno delujejo preko različnih mehanizmov: kompeticija s patogenimi mikroorganizmi za receptorska mesta in hranila, sinteza protimikrobnih snovi, sinteza kratkoverižnih maščobnih kislin in znižanje intraluminalnega pH, sinteza mucinov itd.^{5,6}

Probiotiki pa tudi sintetizirajo različne encime in aminokisline (glutamin in arginin) ter vitamine, predvsem iz kompleksa B (folna kislina, B₁₂, B₁, B₆) itd.^{5,6} Probiotiki delujejo tudi na črevesno motiliteto, izboljšujejo črevesno propustnost in sekrecijo sluzi.^{6,7}

Terapevtski učinek funkcionalne hrane, predvsem probiotikov, pri okužbah in vnetjih temelji na spreminjanju sestave črevesne

Tabela 3: Klinične študije učinkovitosti probiotikov pri driski, povzročeni z jemanjem antibiotikov.

Referenca	Vrsta študije	Opazovana populacija	Vrsta probiotika	Doza probiotika	Izid
Kotowska in sod., 2005 ²⁷	Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana.	269 otrok (6 mesecev–14 let) z otitisom media in/ali infekcijami respiratornega trakta	<i>S. boulardii</i>	250mg <i>S. boulardii</i> oralno 2-krat dnevno	<i>S. boulardii</i> je učinkovito zmanjšala tveganje za razvoj driske zaradi antibiotičnega zdravljenja.
McFarland 2006 ²⁸	Meta naliza	2180 otrok v starosti 2 mesecev do 14 let	<i>S. boulardii</i> , LGG, drugi sevi probiotikov posamezno* ter kombinacije dveh sevov probiotikov**.	5x10 ⁸ cfu probiotika, 10 dni	<i>S. boulardii</i> in LGG sta značilno skrajšala trajanje driske zaradi antibiotične driske pri otrocih. Mešanica različnih probiotičnih sevov se je tudi izkazala kot učinkovita.
Szajewska in sod., 2006 ²⁹	Meta analiza	766 otrok v starosti 2 mesecev do 14 let	LGG, <i>L. acidophilus</i> /B. infantis, <i>L. acidophilus</i> /L. bulgaricus, B. lactis/ <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>S. boulardii</i>	10 ⁹ cfu probiotika	Značilno skrajšanje trajanja driske v korist B. lactis in <i>Streptococcus thermophilus</i> .
Wenus in sod., 2007 ³⁰	Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana.	87 bolnikov na antibiotičnem zdravljenju (63 jih je končalo raziskavo)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (LGG), <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5, <i>Bifidobacterium</i> Bb-12	Bolniki so randomizirani na ta način, da so uživali ali fermentirano mleko z LGG (10 ⁸ cfu/ml), LA-5 (10 ⁷ cfu/ml) in Bb-12 (10 ⁸ cfu/ml) ali placebo s toploto inaktiviranimi bakterijami v trajanju 14 dni.	Fermentirani mlečni izdelek z več probiotikov – lahko prepreči 4 od 5 primerov driske zaradi uporabe antibiotikov pri odraslih hospitaliziranih bolnikih.

* *B. clausii*, *B. longum*, *C. Butyricum*, *Escherichia faecium* SF68, *L. acidophilus*.

** *L. acidophilus* in *L. bulgaricus*, *L. acidophilus* in *B. lactis*, *L. acidophilus* in *B. longum*, *B. lactis* in *Streptococcus thermophilus*, *L. sporogenes* in fruktooligosaharidi, *L. acidophilus* in *B. infantis*

mikroflora s ciljem povečati število nepatogenih bakterij. Nekateri probiotiki se uporabljajo za preprečevanje ali zdravljenje okužb, medtem ko je vrednost drugih v profilaksi in

zdravljenju alergijskih ali vnetnih bolezni. Glede na dovzetnost otrok za okužbe in glede na to, da v zgodnjem otroštvu črevesna sluznica še dozoreva, je uporaba probiotikov

Tabela 4: Klinične študije učinkovitosti probiotikov pri Crohnovi bolezni.

Referenca	Vrsta študije	Opazovana populacija	Vrsta probiotika	Doza probiotika	Izid
Marteau in sod., 2006 ³¹	Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana.	98 bolnikov s Crohnovo boleznijo	<i>Lactobacillus johnsonii</i> LA-1	Dva zavitka dnevno s 2x10 ⁹ cfu, 6 mesecev	Probiotiki niso imeli dovolj vpliva, da bi preprečili endoskopsko vrnitev Crohnove bolezni.
Prantera in sod., 2002 ³²	Randomizirana, s placebom nadzorovana.	45 bolnikov (8 izključenih iz študije) operiranih zaradi Crohnove bolezni	<i>Lactobacillus</i> GG (LGG)	12x10 ⁹ cfu probiotika, 1 leto	LGG ni ne preprečil ponovitve zagona Crohnove bolezni ne zmanjšal resnosti ponovnih sprememb.
Bousvaros in sod., 2005 ³³	Randomizirana, s placebom nadzorovana.	75 otrok z remisijo Crohnove bolezni	<i>Lactobacillus</i> GG (LGG)	LGG, 2 leti	LGG ni podaljšal časa za ponovitev zagona Crohnove bolezni pri otrocih, ki so dodatno dobivali probiotik ob standardnem zdravljenju.
Gupta in sod., 2000 ³⁴	Odrpna pilotna študija	4 otrok z blago ali zmerno aktivno Crohnovo boleznijo	<i>Lactobacillus</i> GG (LGG)	Otroci so dobivali LGG (10 ¹⁰ cfu) v obliki obloženih tablet, dvakrat dnevno 6 mesecev	LGG lahko izboljša funkcijo črevesne sluznice in klinično stanje pri otrocih z blago do zmerno aktivno obliko Crohnove bolezni.
Schultz in sod., 2004 ³⁵	Randomizirana, s placebom nadzorovana.	11 bolnikov z zmerno ali aktivno obliko Crohnove bolezni	<i>Lactobacillus</i> GG (LGG)	Vsi bolniki so najprej dobivali antibiotike 14 dni (ciprofloksacin 500 mg 2-krat dnevno, metronidazole 250mg 3-krat dnevno). Po prvem tednu so bolniki randomizirani in so dobivali ali LGG (n=5) (2x10 ⁹ cfu/dan) ali placebo (n=6). Probiotike so uživali 6 mesecev.	Ni izboljšanja ne vzdrževanja medicinsko inducirane remisije Crohnove bolezni pri bolnikih, ki so dobivali probiotik.

Tabela 5: Klinične študije učinkovitosti probiotikov pri ulceroznem kolitisu.

Referenca	Vrsta študije	Opazovana populacija	Vrsta probiotika	Doza probiotika	Izid
Kruis in sod., 2004 ³⁹	Dvojno slepa, dvojno ničelna.	327 bolnik (18–70 let) z ulceroznim kolitisom v remisiji	Escherichia coli Nissle 1917	162 bolnikov so dobivali 200mg probiotikov 1-krat dnevno, 165 bolnikov mesalazin 500mg 3-krat dnevno, 1 leto	Probiotiki so se pokazali kot učinkoviti in varni pri vzdrževanju remisije ekvivalentno zlatemu standardu – uporabi mesalazina.
Kato in sod., 2004 ⁴⁰	Randomizirana, s placebom nadzorovana.	20 bolnikov z blagim do zmernim aktivnim ulceroznim kolitisom.	Bifidobacterium breve, B. bifidum, Lactobacillus acidophilus	100ml/dan fermentiranega mleka s bifidobakterijami (10-krat10 ¹⁰ cfu/100ml), 12 tednov.	Dodajanje bifidobakterij se je izkazalo kot varno in bolj učinkovito kot običajno zdravljenje.
Rembacken in sod., 1999 ⁴²	Enocentrična, randomizirana, dvojno slepa	83 bolnikov (18–80 let) z ulceroznim kolitisom v remisiji	Escherichia coli Nissle 1917	E coli Nissle 1917 5-krat10 ¹⁰ cfu dnevno ali mesalazin 12 mesecev	Probiotiki so se pokazali kot učinkoviti in varni pri vzdrževanju remisije ekvivalentno zlatemu standardu – uporabi mesalazina.

pri otocih zelo koristna. Probiotiki so se pokazali za koristne pri zdravljenju številnih pediatričnih bolezni pri otrocih, starih od 2 mesecev do 14 let, in pri specifičnih gastro-intestinalnih stanjih (npr. preprečevanje in zdravljenje drisk različnih vzrokov, nekrotizantnega enterokolitisa itn.). Pri kroničnih vnetnih črevesnih boleznih je bila večina raziskav opravljenih na odrasli populaciji, redke študije pa so zajele tudi otroke. Pri določenih boleznih, ki se pojavljajo v otroški dobi, kot so laktozna intoleranca, akutni virusni enteritis, atopični dermatitis in driska zaradi antibiotičnega zdravljenja, so se probiotiki in prebiotiki pokazali kot koristni. Za nekatere probiotične vrste in seve je dokazano, da zmanjšujejo pojavnost in težo klinične slike pri atopičnih boleznih in da zgodnja uporaba probiotikov lahko zmanjša alergijsko senzibilizacijo. V zadnjem desetletju uporaba probiotikov v otroški dobi strmo narašča, najpogostejša indikacija in najboljši klinični učinek probiotikov pa je opisan pri zdravljenju in preprečevanju infekcijske driske in driske, povzročene z uporabo antibiotikov.⁸ Namen tega članka je pregled sedanjih dokazov o uporabi probiotikov pri različnih motnjah oz. boleznih v pediatriji.

Akutni gastroenteritis

Številne raziskave probiotikov pri zdravljenju in preprečevanju infekcijskega gastroenteritisa so v zadnjih 10 letih prispevale dokaze, da so probiotiki učinkoviti, še posebej v otroški dobi (Tabela 2).⁹

Tako rezultati raziskav jasno kažejo, da se trajanje akutne driske ob uporabi probiotikov skrajša za 1 dan, prav tako intenzivnost driske. Najboljši so rezultati pri zgodnji uporabi oralnega rehidracijskega zdravljenja z dodatkom *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) in *Saccharomyces boulardii* pri blagi in zmerni rotavirusni driski.^{10,11,12} Oba probiotika sta zmanjšala čas izločanja rotavirusa in omejila njegovo širjenje.^{8,13}

Nekaj študij je ovrednotilo učinkovitost probiotikov pri preprečevanju nozokomialnih okužb (npr. v bolnišnici). Sicer rezultati teh študij niso bili enotni.^{14,15}

Probiotiki so najbolj učinkoviti pri rotavirusnih okužbah, niso pa učinkoviti pri driskah, povzročenih z invazivnimi črevesnimi bakterijami. Možen vzrok je lastnost LGG, da izloča intestinalne mucine (MUC₂, MUC₃), ki igrajo zaščitno vlogo med črevesno okužbo. Pri okužbi z bakterijami, ki izločajo mucinazo, ta zaščitna lastnost probiotika ne pride do izraza. Raziskujejo novi probiotik *Lactobacillus paracasei*, za katerega se zdi, da boljše učinkuje pri bakterijski driski. Številne študije so raziskovale učinke probiotikov pri preprečevanju »potovalne driske« in objavile različne, celo nasprotujoče se rezultate.^{8,16,17}

Driska zaradi uporabe antibiotikov

Uporaba probiotikov za preprečevanje drisk zaradi antibiotičnega zdravljenja temelji na domnevi, da drisko povzroča sprememba normalne črevesne flore. Driska se pri uporabi antibiotikov razvije v 5–30 %

Tabela 6: Klinične študije učinkovitosti probiotikov pri pouchitisu.

Referenca	Vrsta študije	Opazovana populacija	Vrsta probiotika	Doza probiotika	Izid
Mimura in sod., 2004 ⁴⁶	Dvojno slepa, s placebom nadzorovana.	36 bolnikov z epizodami pouchitisa vsaj dvakrat v preteklem letu ali pa bolniki, ki so potrebovali stalno antibiotično zdravljenje.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>termophilus</i>	6g probiotičnega koktejla 1-krat dnevno, 1 leto ali do relapsa.	En odmerek dnevno probiotičnega koktejla se je pokazal kot učinkovit pri vzdrževanju z antibiotiki sprožene remisije in je izboljšal kakovost življenja bolnikov.
Gionchetti in sod., 2000 ⁴⁷	Placebo nadzorovana, dvojno slepa.	40 bolnikov v klinični in endoskopski remisiji.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>termophilus</i>	6g/dan probiotičnega koktejla (5×10^{11} cfu/g viabilnih liofiliziranih bakterij) 9 mesecev.	Oralni vnos probiotičnega koktejla se je izkazal kot učinkovit pri preprečevanju začetka kroničnega pouchitisa.
Laake in sod., 2004 ⁴⁸	Brez nadzora.	41 bolnik z ulcerativnim kolitisom in 10 bolnikov z družinsko adenomatozno polipozo, ki so jim napravili anastomozo.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> .	500ml fermentiranega mleka s probiotiki 4 tedne.	Ni učinka probiotikov na histologijo, vendar vpliva na aktivnostni indeks pouchitisa.
Gosselin in sod., 2004 ⁴⁹	Randomizirana, nadzorovana.	127 bolnikov (117 jih je zaključilo) z ulcerativnim kolitisom, ki so jim napravili analno anastomozo.	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (LGG)	Dnevni vnos LGG v fermentiranem izdelku (dnevna doza 350ml, 1.4×10^{10} živih bakterij)	Dnevni vnos fermentiranega izdelka z LGG je pokazal značilno izboljšanje brez stranskih učinkov. Avtorji so svetovali dnevni vnos LGG ($1-2 \times 10^{10}$ bakterij) za preprečevanje prvega nastopa pouchitisa.

populacije.²⁴ Pri tej vrsti driske se najbolj pogosto ne osami povzročitelj. Če ga osamimo, je *Clostridium difficile* najpogostejša bakterija.

Večje tveganje za razvoj driske je opisano pri uporabi aminopenicilinov, pri kombinaciji aminopenicilinov in klavulonske kisline, cefalosporinov in klindamicinov.²⁵ Najbolj učinkovita probiotika pri preprečevanju driske zaradi antibiotičnega zdravljenja sta LGG in *S. boulardii*. Mešanice različnih probiotičnih sevov (*B. clausii*, *B. longum*, *C. butyricum*, *Escherichia faecium* SF68, *L. acidophilus*, ter *L. acidophilus* in *L. bulgaricus*, *L. acidophilus* in *B. lactis*, *L. acidophilus* in *B. longum*, *B. lactis* in *Streptococcus thermophilus*, *L. sporogenes* in fruktooligosaharidi, *L. acidophilus* in *B. infantis*) so se tudi izkazale učinkovite pri zmanjševanju tveganja za razvoj driske (Tabela 3). *S. boulardii* zavira toksine A in B *Clostridium difficile* s sproščanjem proteaze 54kDa, ki razcepi te toksine in njihove receptorje na ščetkastem robu membrane enterocita (Tabela 3).^{8,26}

Kronične vnetne črevesne bolezni

Uporaba probiotikov pri KVČB je tema mnogih objavljenih študij v zadnjih letih,

večinoma pri odraslih bolnikih, študije o uporabi probiotikov pri otrocih s KVČB pa so redke (Tabela 4, Tabela 5 in Tabela 6).

Crohnova bolezen

Število bifidobakterij v bloku bolnikov s Crohnovo boleznijo je manjše kot pri zdravi osebi.²⁸ Probiotiki imajo imunomodulacijski učinek predvsem na tvorbo citokinov in posredno na zmanjšanje vnetja pri Crohnovi bolezni. Vendar večina preučevanih probiotičnih sevov doslej ni bila učinkovita pri doseganju ali ohranjanju remisije pri bolnikih s Crohnovo boleznijo,⁸ zato je zaenkrat premalo dokazov o koristnosti probiotikov pri zdravljenju Crohnove bolezni (Tabela 4).

Ulcerozni kolitis

Študija intestinalne mikroflore IL-10 pri miši vrste »knockout« je pokazala, da kolikor se kolitis razvije med 2. in 8. tednom starosti, je število laktobacilov v črevesni mikroflore manjše kot pri zdravi populaciji mišk.³⁶ Če pa se miškam dodajajo laktobacili, je jakost histoloških sprememb črevesne sluznice manjša, aderenza in invazija aerobnih bakterij v črevesju pa prav tako zmanjšana.³⁷ V kliničnih študijah je *E. coli* Nissle 1917 najbolj učinkovita pri vzdrževa-

Tabela 7: Klinične študije učinkovitosti probiotikov pri infekciji s *Helicobacter pylori* (HP).

Referenca	Vrsta študije	Opazovana populacija	Vrsta probiotika	Doza probiotika	Izid
Duman in sod., 2005 ⁵¹	Multicentrična prospektivna študija.	389 odraslih (376 jih je zaključilo študijo) s peptično ulkusno boleznijo ali neulkusno dispepsijo.	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Trotirno zdravljenje za zatiranje HP 14 dni, ter <i>S. boulardii</i> 500mg 2-krat dnevno ali brez.	<i>S. boulardii</i> se je izkazala kot varna in učinkovita pri preprečevanju driske zaradi antibiotičnega zdravljenja, ko so je dajali bolnikom skupaj z zdravljenjem za izkoreninjenje HP.
Gotteland in sod., 2005 ⁵²	Klinična študija.	254 asimptomatskih otrok pregledanih za HP; 182 koloniziranih s HP, 141 otrok, ki je zaključil s terapijo.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> LB, <i>Saccharomyces boulardii</i>	3 skupine so bile na antibiotičnem zdravljenju 8 dni, <i>S. boulardii</i> ali <i>L. acidophilus</i> LB dnevno, 8 tednov.	<i>S. boulardii</i> je pokazala obetavno delovanje pri zaviranju HP pri koloniziranih otrocih.
Cremonini in sod., 2002 ⁵³	Paralelna skupina, trojno slepa, s placebom nadzorovana.	85 HP pozitivnih bolnikov brez simptomov.	<i>Lactobacillus GG</i> (LGG), <i>Saccharomyces boulardii</i> , <i>Lactobacillus</i> spp. in bifidobakterije.	4 skupine: Skupina 1: (n=21), LGG; Skupina 2: (n=22), <i>S. boulardii</i> ; skupina 3: (n=21), kombinacija <i>Lactobacillus</i> spp. in bifidobakterij; skupina 4 (n=21), placebo. 7 dni, po prvem tednu trojna terapija.	Vsi probiotiki so imeli boljši učinek kot placebo pri preprečevanju stranskih učinkov, niso pa bili boljši kot antibiotično zdravljenje.
Canducci in sod., 2000 ⁵⁴	S placebom nadzorovana, odprta študija.	120 HP pozitivnih bolnikov.	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	7 dni trojna terapija (rabeprazole, clarithromycin, amoxicilin) s liofilizirano in inaktivirano kulturo <i>L. acidophilus</i> (3-krat dnevno); kontrolna skupina je dobivala le trojno terapijo.	<i>L. acidophilus</i> je lahko bolj učinkovit pri standardnem zdravljenju za izkoreninjenje HP.
Sykora in sod., 2005 ⁵⁵	Multicentrična perspektivna, randomizirana, dvojno slepa študija	86 simptomatičnih HP pozitivnih otrok	<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001	Otroci so randomizirani za trojno terapijo 7 dni ali pa so dobivali isto trojno terapijo, ki je trajala 7 dni + fermentirano mleko s 10^{10} cfu probiotikov, 14 dni.	Dodajanje fermentiranega mleka je imela boljši učinek na zatiranje HP pri otrocih na trojnim zdravljenju.
Goldman in sod., 2006 ⁵⁶	Randomizirana, s placebom nadzorovana.	65 HP pozitivnih otrok	<i>Bifidobacterium animalis</i> , <i>Lactobacillus casei</i> .	Bolniki so randomizirani za enotedensko trojno terapijo + probiotični 250ml jogurt s <i>B. animalis</i> in <i>L. casei</i> (10^7 cfu/ ml) ali placebo – mleko, 3 mesece.	Probiotiki se niso pokazali učinkoviti pri trojnim zdravljenju HP pozitivnih otrok.

nju remisije. Koktajli različnih probiotikov so se prav tako izkazali kot koristni. Učinek je enak učinku mesalamina (Tabela 5)^{37,38,39}.

Pouchitis

Okoli 25–30 % bolnikov z ulceroznim kolitisom potrebuje operativni poseg z odstranitvijo debelega črevesa in nadomestnim umetnim pouchem, ki je narejen iz spodnjega dela tankega črevesa.⁴³ Pri približno 40–60 % tistih, ki opravijo operacijo, se v roku 10 let razvije pouchitis – vnetje ilealne pocha analne anastomoze in je najbolj pogost dolgoročni zaplet pri bolnikih po operaciji zaradi ulceroznega kolitisa.⁴⁴ Vzroki za pouchitis niso povsem jasni, vendar predpostavljajo, da mikroflora v pouchu igra pomembno vlogo pri nenormalnem imunskem odzivu sluznice. Nekateri povezujejo to stanje z zmanjšanim številom laktobacilov in bifidobakterij v pouchu.⁴⁵ Te-

rapijski učinek probiotikov pri pouchitisu intenzivno raziskujejo.⁴⁴ Mešanica probiotikov t. i. VSL#3 (*Lactobacillus acidophilus*, *L. delbrueckii*, *L. casei*, *L. plantarum*, *Bifidobacterium breve*, *B. longum*, *B. infantis* in *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*) se priporoča tako v primarnem preprečevanju (pooperativno obdobje) kot tudi za preprečevanje ponavljanja pouchitisa po že doseženi remisiji po uporabi antibiotikov (Tabela 6). Za razliko od Crohnove bolezni so se probiotiki izkazali kot zelo učinkoviti pri vzdrževanju remisije pouchitisa.

Helicobacter pylori (HP)

V svetu je več kot 50 % populacije okužene s to bakterijo, kar jo uvršča med najbolj razširjene okužbe sploh. Vpliva na nastanek gastritisa, gastroduodenalne razjede in je dejavnik tveganja za nastanek gastričnega adenokarcinoma in limfoma. Večina bolni-

Tabela 8: Klinične študije učinkovitosti probiotikov pri sindromu razdražljivega črevesa.

Referenca	Vrsta študije	Opazovana populacija	Vrsta probiotika	Doza probiotika	Izid
Kajander in sod., 2005 ⁶¹	Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana.	103 bolnikov s sindromom razdražljivega črevesa.	Lactobacillus rhamnosus GG, L.rhamnosus LC705, Bifidobacterium breve Bb-99, Propionibacterium freudenreichii subsp. shermanii JS	Kapsula s probiotiki ali kapsula placeba dnevno, 6 mesecev.	Probiotična mešanica se je izkazala kot učinkovita pri lajšanju simptomov sindroma razdražljivega črevesa.
Martens in sod., 2010 ⁶²	Randomizirana, s placebom nadzorovana.	2030 otrok s sindromom razdražljivega črevesa.	SF2 (E.coli type)	1.5–4.5 x10 ⁷ cfu/ml	Probiotiki so zmanjšali bolečine in flatulenco pri bolnikih s sindromom razdražljivega črevesa.
O'Mahony in sod., 2005 ⁶³	Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana.	77 bolnikov s sindromom razdražljivega črevesa.	Lactobacillus salivarius UCC4331, Bifidobacterium infantis 35624.	1x10 ¹⁰ živih bakterij L. salivarius ali B. infantis v sladni mlečni pijači, 8 tednov.	B. infantis je olajšal simptome sindroma razdražljivega črevesa.
Niv in sod., 2005 ⁶⁴	Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana.	54 bolnikov (39 je zaključilo študijo) s sindromom razdražljivega črevesa.	Lactobacillus reuteri ATCC 55730.	10 ⁸ cfu probiotikov/tableto, 2-krat dnevno, 6 mesecev.	Vnos probiotikov ni izboljšal simptomov sindroma razdražljivega črevesa.

kov nima simptomov, le 10–15 % okuženih ljudi razvije simptome in bolezen. Zdravljenje okužbe s HP vključuje antibiotike (amoxicilin, clarithromicin, metronidazol) in zaviralce protonske črpalke (omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol). Eraditacijsko zdravljenje ni učinkovito pri vseh bolnikih. Zato se raziskujejo alternativne možnosti zdravljenja, vključno z uporabo probiotikov pri populaciji z visokim tveganjem.⁵⁰ Klinične študije kažejo, da probiotik ne izkorenini HP, temveč pomaga pri vzdrževanju manjšega števila HP bakterij v želodcu.⁵⁰ Kombinacija antibiotika in probiotika izboljša stopnjo izkoreninjenja in zmanjša škodljive učinke (Tabela 7).⁵⁰

Sindrom razdražljivega črevesa

Sindrom razdražljivega črevesa je pogosta funkcionalna motnja oz. kronično stanje, ki se pojavlja pri 11–14 % ljudi in za katero so značilne bolečine v trebuhu, driska in/ali zaprtje, flatulenca in druge prebavne težave, vključno z napenjanjem/napihnjenostjo v odsotnosti organskih nepravilnosti v črevesju. Vzrok ni pojasnjen.⁵⁷ Pri 78 % bolnikov, ki trpijo zaradi sindroma razdražljivega črevesa, so opazili čezmerno rast bakterij in spremembe v sestavi mikroflore tankega črevesa.^{58,59} Dodajanje probiotikov pri zdravljenju sindroma razdražljivega črevesa temelji na dejstvu, da je črevesna flora oseb s temi težavami spremenjena in je število laktobacilov in bifidobakterij manjše kot v

zdravi populaciji ljudi, medtem ko je število *Clostridium* spp. povečano. Klinične študije, ne glede na različnost uporabljenih probiotikov, odmerke ali trajanje zdravljenja, kažejo določeno izboljšanje klinične simptomatike (Tabela 8).⁶⁰

Alergije

V zadnjem desetletju opazamo porast atopičnih in avtoimunskih bolezni. Vzroki za to so lahko zmanjšana mikrobná stimulacija v zgodnjem otroštvu, kar ima za posledico počasnejše zorenje imunskega sistema in razvoj ravnovesja med celicami Th1 in Th2 (higienska hipoteza). Vzrok je lahko spremenjena črevesna flora, ki vpliva na vztrajanje imunskega odgovora Th2.

Nekatere študije so pokazale, da imajo otroci z atopijami spremenjeno črevesno floro, v kateri prevladujejo bakterije *Clostridium* spp.⁶⁵ Glede na to, da je črevo ob rojstvu sterilno, igra prehrana pomembno vlogo za sestavo črevesne flore. Tako se sestava črevesne flore dojenega otroka razlikuje od sestave črevesne flore otroka, hranjenega s prilagojenimi mlečnimi formulami.⁶⁶ Mnoge študije so poskušale ugotoviti, ali probiotiki vplivajo na klinični potek atopij oz. na zmanjšanje pojavnosti atopije (Tabela 9).

Možna učinkovitost probiotikov na drugih kliničnih področjih je predmet številnih raziskav. Tako se raziskujejo probiotiki pri okužbah sečil, bakterijskem vaginitisu, okužbah dihal, vnetju srednjega ušesa, mo-

Tabela 9: Klinične študije učinkovitosti probiotikov pri atopičnem dermatitisu.

Referenca	Vrsta študije	Opazovana populacija	Vrsta probiotika	Doza probiotika	Izid
Weston in sod., 2005 ⁶⁶	Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana.	56 otrok (6–18 mesecev) (53 jih je zaključilo študijo) s zmerno do težko obliko atopičnega dermatitisa.	Lactobacillus fermentum VRI-033 PCC	1x10 ⁹ cfu probiotikov 2-krat dnevno, 8 tednov	Dodatek probiotikov se je izkazal kot učinkovit pri izboljšanju obsežnosti in resnosti atopičnega dermatitisa.
Viljanen in sod., 2005 ⁶⁷	Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana.	230 otrok z atopičnim dermatitisom in sumom na alergijo na kravje mleko.	Lactobacillus rhamnosus GG (LGG), L. rhamnosus LC705, Bifidobacterium breve Bbi99, Propionibacterium freudenreichii subsp. shermanii JS	Skupina 1: kapsule s 1x10 ⁹ cfu LGG; skupina 2: mešanica probiotikov (LGG 5x10 ⁹ cfu, LC705 5x10 ⁹ cfu, Bbi99 2x10 ⁸ cfu, JS 2x10 ⁹ cfu); skupina 3: placebo. 4 tedne	LGG lajša atopični ekcem-dermatitis pri IgE-senzibiliziranih otrocih, vendar ne pri ne-IgE senzibiliziranih otrocih.
Passeron in sod., 2006 ⁶⁸	Randomizirana, dvojno slepa, perspektivna.	48 otrok (>2let) (46 jih je zaključilo študijo)	Lactobacillus rhamnosus Lcr35	1.2x10 ⁹ cfu 3-krat dnevno, 3 mesece	Sinbiotiki in probiotiki so bili učinkoviti pri izboljšanju manifestacij atopičnega dermatitisa.
Brouwer in sod., 2006 ⁶⁹	Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana.	50 otrok (<5 mesecev) z atopičnim dermatitisom.	Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus GG (LGG)	Tri skupine: placebo, s L. rhamnosus in s LGG, 3 mesece.	Brez kliničnega ali imunološkega delovanja probiotikov.
Kalliomäki in sod., 2001 ⁷⁰	Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana.	132 otrok od rojstva do 6 mesecev	Lactobacillus GG (LGG)	Skupina 1: kapsula s 1x10 ¹⁰ cfu LGG; skupina 2: placebo. 6 mesecev.	LGG se je pokazal kot učinkovit pri preprečevanju zgodnje atopične bolezni pri otrocih z visokim tveganjem.
Isolauri in sod., 2000 ⁷¹	Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana.	27 otrok (povprečna starost 4,6 mesecev) z atopičnim dermatitisom med dojenjem.	Bifidobacterium lactis Bb-12, Lactobacillus GG (LGG)	Otroci so hranjeni s hidroliziranim sirotkinim mlečnim pripravkom z dodatkom probiotika (Bb-12 ali LGG) ali z istim mlečnim pripravkom brez probiotikov.	Prvič klinično dokazano, da specifični probiotiki spreminjajo alergijsko vnetje.

dificiranju vrednosti holesterola ter preprečevanju raka.⁵⁷

Zaključek

Probiotiki so nova možnost zdravljenja gastrointestinalnih in drugih bolezni v otroški in odrasli dobi. Potrebne so nove raziskave, ki bodo omogočile opredeliti vlogo probiotikov kot alternativnega ali komplementarnega medicinskega zdravljenja pri različnih gastrointestinalnih in negastrointestinalnih boleznih. Znanje o probiotikih se hitro spreminja in nova znanja se vključujejo v klinično prakso. Priče smo velikih sprememb pri pogledih na bakterije, ki so popolnoma različni od t. i. „antibiotičnega obdobja“.

Literatura

- Goldberg I. Functional Foods. Designer Foods, Pharmafoods, Nutraceuticals. New York: Chapman & Hall; 1994.
- Lilly DM, Stilwell RH. Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms. Science 1965; 147: 747–8.
- Mattila-Sandholm T., Saarela M. Functional dairy products. New York: CRC Press; 2003.
- Zuccotti GV, Meneghin F, Raimondi C, et al. Probiotics in Clinical Practice: an Overview. J Int Med Res 2008; 36: Suppl 1: 1A – 53A.
- Arnoldi A. Functional foods, cardiovascular disease and diabetes. New York: CRC Press; 2004.
- Eshach Adiv O, Berant M, Shamir R. New supplements to infant formulas. Ped Endocrinol Rev 2004; 2: 216–24.
- Salminen et al. Microbial-Host interactions: Selecting the right probiotics and prebiotics for infants. Nestlé Nutr Inst Workshop Ser Pediatr Program 2009; 64: 201–17.
- Weichselbaum E. Probiotics and health: a review of the evidence. Nutrition Bulletin; 34, 340–373.
- Driessche van den M., Veereman-Wauters G. Functional foods in pediatrics. Acta Gastroenterol Belg 2002; 65, 45–51.
- Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, et al: Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 42: 454–75.
- Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, et al: Efficacy of Lactobacillus GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. J Pediatr 2001; 138: 361–65.
- Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, et al: Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhoea: a multicenter European study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30: 54–60.

13. Szymanski H, Pejcz J, Jawien M, et al: Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three *Lactobacillus rhamnosus* strains – a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Heczko Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 247–53.
14. Guarino A, Canani RB, Spagnuolo MI, Albano F, Di Benedetto L. Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and of viral excretion in children with mild diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 516–9.
15. Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P, Taylor DN, Black RE, Cabrera L, et al: A placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr* 1999; 134: 15–20.
16. Costa-Ribeiro H, Ribeiro TC, Mattos AP, Valois SS, Neri DA, Almeida P, et al: Limitations of probiotic therapy in acute, severe dehydrating diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 112–5.
17. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Inf Dis* 2007;5: 97–105.
18. Szajewska H, Skórka A, Ruszczynski M; Gieruszczak-Białek D. Metaanalysis: *Lactobacillus GG* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25: 871–81.
19. Black FT, Anderson PL, Orskov J, Gaarslev K, Lauland S. Prophylactic efficacy of lactobacilli on traveller's diarrhea. In: *Travel Medicine: Conference on International Travel Medicine I*, Zurich, Switzerland. Berlin: Springer; 1989. p. 333–35.
20. Isolauri E, Juntunen M, Rautanen T, Sillanauke P, Koivula T. A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus casei* strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. *Pediatrics* 1991; 88: 90–7.
21. Villarruel G, Rubio DM, Lopez F, Cintoni J, Gurevich R, Romero G, et al: *Saccharomyces boulardii* in acute childhood diarrhoea: a randomized, placebo-controlled study. *Acta Paediatr* 2007; 96: 538–41.
22. Billoo AG, Memon MA, Khaskheli SA, Murtaza G, Iqbal K, Saeed Shekhani M, et al: Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea. *J Gastroenterol* 2006; 12: 4557–60.
23. Szajewska H, Skórka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;2: 257–64.
24. Teitelbaum JE, Walker WA: Nutritional impact of pre- and probiotics as protective gastrointestinal organisms. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 107–38.
25. Szajewska H, Ruszczynski M, Radzikowski A: Probiotics in the prevention of antibiotic associated diarrhea in children: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2006; 149: 367–72.
26. Castagliuolo I, Riegler MF, Valenick L, LaMont JT, Pothoulakis C., et al: *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa. *Infect Immun* 1999; 67: 302–7.
27. Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 583–90.
28. McFarland LV (2006) Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 812–22.
29. Szajewska H, Ruszczynski M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2006; 149: 367–72.
30. Wenus C, Goll R, Loken EB, Biong AS, Halvorsen DS, Florholmen J, et al: Prevention of antibiotic-associated diarrhoea by a fermented probiotic milk drink. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 299–301.
31. Marteau P, Lémann M, Seksik P, Laharie D, Colombel JF, Bouhnik Y, et al: Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut* 2006; 55: 842–7.
32. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzi C, et al: Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut* 2002; 51: 405–9.
33. Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, Botelho C, Evans J, Ferry GD, et al: A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus GG* versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 833–9.
34. Gupta P, Andrew H, Kirschner BS, Guandalini S. Is *Lactobacillus GG* helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 453–7.
35. Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, Sartor RB, Vanderhoof JA, Rath HC. *Lactobacillus GG* in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2004; 4: 5: 1–4.
36. Madsen KL, Doyle JS, Jewell LD, Tavernini MM, Fedorak RN. *Lactobacillus* species prevents colitis in interleukin 10 gene-deficient mice. *Gastroenterol* 1999; 116: 1107–14.
37. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 635–9.
38. Kruis W, Schütz E, Frick P, Fixa B, Judmaier G, Stolte M. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 53–8.
39. Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, Ishii Y, Sugitani M, Imaoka A, et al: Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1133–41.
40. Campieri M, Rizzello F, Venturi A. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post-operative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled study versus mezalazine. *Gastroenterol* 2000; 118: A781.
41. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Nonpathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomized controlled trial.

41. rative colitis: a randomized trial. *Lancet* 1999;354: 635–9.
42. Pardi DS, Sandborn WJ. Systematic review: the management of pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1087–96.
43. Rioux KP, Fedorak RN: Probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 260–263.
44. Ruseler-van Embden JG, Schouten WR, van Lieshout LM: Pouchitis: result of microbial imbalance? *Gut* 1994; 35: 658–64.
45. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC: Once daily high dose probiotic therapy (VSL 3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53: 108–14.
46. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, et al: Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a doubleblind, placebo-controlled trial. *Gastroenterol* 2000; 119: 305–9.
47. Laake KO, Line PD, Grzyb K, Aamodt G, Aabakken L, Røset A, et al: Assessment of mucosal inflammation and blood flow in response to four weeks' intervention with probiotics in patients operated with a J configured ileal-pouch-anal-anastomosis (IPAA). *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 1228–35.
48. Gosselink MP, Schouten WR, van Lieshout LM, Hop WC, Laman JD, Ruseler-van Embden JG, et al: Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 876–84.
49. Gotteland M, Brunser O, Cruchet S: Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1077–86.
50. Duman DG, Bor S, Özütemiz O, Sahin T, Oğuz D, Iştan F, et al: Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in prevention of antibiotic-associated diarrhoea due to *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1357–61.
51. Gotteland M, Poliak L, Cruchet S, Brunser O: Effect of regular ingestion of *Saccharomyces boulardii* plus inulin or *Lactobacillus acidophilus* LB in children colonized by *Helicobacter pylori*. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1747–51.
52. Cremonini F, Di Caro S, Covino M, Armuzzi A, Gabrielli M, Santarelli L, et al: Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebocontrolled study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2744–49.
53. Canducci F, Armuzzi A, Cremonini F, Cammarota G, Bartolozzi F, Pola P: A lyophilized and inactivated culture of *Lactobacillus acidophilus* increases *Helicobacter pylori* eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1625–9.
54. Sýkora J, Valečková K, Amlerová J, Siala K, Dedek P, Watkins S, et al: Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H.pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 692–8.
55. GoldmanCG, Barrado DA, Balcarce N, Rua EC, Oshiro M, Calcagno ML, et al: Effect of a probiotic food as an adjuvant to triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *Nutrition* 2006; 22: 984–8.
56. Teitelbaum JE, Walker WA: Nutritional impact of pre- and probiotics as protective gastrointestinal organisms. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 107–38.
57. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3503–6.
58. Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA* 2004;292: 852–8.
59. Fanigliuolo L, Comparato G, Aragona G, Cavallaro L, Iori V, Maino M, et al: Role of gut microflora and probiotic effects in the irritable bowel syndrome. *Acta Biomed* 2006; 77: 85–9.
60. Kajander K, Hatakka K, Poussa T, Färkkilä M, Korpela R. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 387–94.
61. Martens U., Enck P., Zieseniß E. Probiotic treatment of irritable bowel syndrome in children. *Ger Med Sci.* 2010;8:Doc07.
62. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, et al: *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterol* 2005; 128: 541–51.
63. Niv E, Naftali T, Hallak R, Vaisman N. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the treatment of patients with irritable bowel syndrome-a double blind, placebo controlled, randomized study. *Clin Nutr* 2005; 24: 925–31.
64. 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: 587–91.
65. Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott SL. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2005; 90: 892–7.
66. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 2005; 60: 494–500.
67. Passeron T, Lacour JP, Fontas E, Ortonne JP. Prebiotics and synbiotics: two promising approaches for the treatment of atopic dermatitis in children above 2 years. *Allergy* 2006; 61: 431–7.
68. Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE, van der Heide S, Jansen DF, Hoijer MA, et al: No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 899–906.
69. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E., et al: Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1076–79.
70. Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1604–10.