

## Ανασκόπηση

# Η χρήση των προβιοτικών για την πρόληψη και αντιμετώπιση της διάρροιας στα παιδιά

Ι. Νικητίδης,<sup>1</sup> Δ. Κασίμος<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Τμήμα Ιατρικής, Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης, Θράκη

<sup>2</sup>Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης, Αλεξανδρούπολη

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Τα λειτουργικά τρόφιμα αποτελούν έναν από τους ταχύτερα αναπτυσσόμενους κλάδους της τεχνολογίας και της βιομηχανίας τροφίμων. Τα λειτουργικά τρόφιμα, πέρα από τη διατροφική τους αξία έχουν και ευεργετική επίδραση στην ανθρώπινη υγεία. Τα τελευταία χρόνια γίνονται ολοένα και περισσότερες μελέτες για τη χρήση αυτών των τροφίμων στην αντιμετώπιση ή πρόληψη ασθενειών. Κυρίαρχη θέση μεταξύ των λειτουργικών τροφίμων κατέχουν τα προβιοτικά που περιέχουν ζωντανούς μικροοργανισμούς, των οποίων η παρουσία στον ανθρώπινο οργανισμό μπορεί να έχει θετική επίδραση στην πρόληψη και θεραπεία συγκεκριμένων παθολογικών καταστάσεων. Η τακτική κατανάλωση των προβιοτικών συμβάλλει στη διαμόρφωση της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου, επιτυγχάνοντας υπεροχή των ωφέλιμων βακτηρίων σε σχέση με τα παθογόνα. Υπάρχουν πολλά στελέχη ωφέλιμων βακτηρίων με προβιοτική δράση, συμπεριλαμβανομένων των *Lactobacillus casei*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *Bifidobacterium lactis* και *B. bifidum*. Ωστόσο, όλα τα στελέχη δεν λειτουργούν κατά τον ίδιο τρόπο, και κατά συνέπεια δεν έχουν τα ίδια πλεονεκτήματα. Για τον λόγο αυτόν μπορεί να υπάρχει συνδυαστική χρήση και δράση αυτών. Αρκετοί παιδίατροι περιλαμβάνουν τα προβιοτικά στην θεραπευτική τους φαρέτρα για τη διάρροια στα νεογέννητα, βρέφη και παιδιά. Οι μέχρι σήμερα μελέτες καταδεικνύουν τη θετική συμβολή των προβιοτικών κατά της οξείας διάρροιας, της διάρροιας λοιμώδους αιτιολογίας και της δευτερογενούς διάρροιας από τη χορήγηση αντιβιοτικών. Επίσης, επιβεβαιώνεται ότι τα προβιοτικά συμβάλλουν με ασφαλή τρόπο στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης διάρροιας, της διάρκειάς της, αλλά και της βαρύτητας αυτής, γεγονός ενθαρρυντικό για την περαιτέρω μελέτη και εφαρμογή τους σε ευρύτερη κλίμακα.

**✉ Συγγραφέας προς επικοινωνία:**

Ιωάννης Νικητίδης

Αμαζώνων 35, 681 00 Αλεξανδρούπολη

Τηλ.: 6998 188 170, 2551 021 269

E-mail: nickitidis@yahoo.com

**Λέξεις ευρετηρίου:** Προβιοτικά, διάρροια, πρόληψη, θεραπεία, παιδιά.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια, οι προβιοτικοί μικροοργανισμοί αποτελούν ένα από τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα συστατικά των λειτουργικών τροφίμων. Ως προβιοτικοί μικροοργανισμοί ορίζονται οι ζωντανοί μικροοργανισμοί οι οποίοι, όταν καταναλώνονται στις κατάλληλες δόσεις, συμβάλλουν στη βελτίωση της υγείας του ξενιστή, βελτιώνοντας την ισορροπία της εντερικής του μικροχλωρίδας. Χρησιμοποιούνται συχνά στα γαλακτοκομικά προϊόντα (ρευστά όξινα γάλατα, γιαούρτια και πρόσφρατα τυριά και παγωτά), και τα χρησιμοποιούμενα στελέχη ανήκουν κυρίως στα γένη *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*. Τα προβιοτικά, τα τελευταία χρόνια, πέρασαν από την εναλλακτική ιατρική στη συμβατική. Νέα είδη προτείνονται, ενώ η αποτελεσματικότητα των παλαιότερων ειδών ελέγχεται με περισσότερες και πιο εμπειριστατωμένες μελέτες. Επιπλέον, το φάσμα χρήσης των προβιοτικών έχει διευρυνθεί πολύ πέρα από τα πρώτα δειλά βήματα που εστίαζαν κυρίως στην οξεία διάρροια. Ωστόσο, υπάρχουν πολλά πεδία πιθανής μελλοντικής τους χρήσης όπως: η πρόληψη ιογενών νόσων, η πρόληψη άσθματος και εκζέματος, το σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου, η οξεία γαστρεντερίτιδα, η ελκώδης κολίτιδα, η πρόληψη της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας και άλλων γαστρεντερικών προβλημάτων. Η περισσότερο μελετημένη χρήση των προβιοτικών στα παιδιά αφορά στην αντιμετώπιση της διάρροιας.<sup>1</sup>

## Η ΔΙΑΡΡΟΙΑ ΣΤΟΥΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Η διάρροια αποτελεί ακόμα και σήμερα έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες νοσηρότητας, αλλά ακόμη και θνησιμότητας, στα βρέφη και στα μικρά παιδιά κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες.<sup>2,3</sup> Εκτός από τις γαστρεντερικές λοιμώξεις η διάρροια διαπιστώθηκε ότι μπορεί να είναι αποτέλεσμα αντιβιοτικής αγωγής.<sup>4</sup> Σε έρευνα της Καναδικής Παιδιατρικής Εταιρείας, διαπιστώθηκε ότι μεταξύ των 20 συχνότερα συνταγογραφούμενων φαρμάκων τα 14 ήταν αντιβιοτικά, ενώ παράλληλα το 76% των παιδιών που έλαβαν αγωγή την περίοδο 1999–2000, είχαν λάβει τουλάχιστον μια φορά αντιβιοτικό. Σχεδόν όλες οι αντιβιώσεις μπορούν να επηρεάσουν την αντίσταση εποικισμού της γαστρεντερικής χλωρίδας και να προκαλέσουν ένα εύρος κλινικών συμπτωμάτων και, κυρίως, διάρροια. Μεταξύ των παιδιών που λαμβά-

νουν αντιβιοτικά ευρέως φάσματος, τα αναφερόμενα περιστατικά διάρροιας ποικίλλουν από 11–62%.<sup>5</sup>

Από την άλλη, οι γαστρεντερικές λοιμώξεις μπορεί να προκαλέσουν αλλαγές στην εντερική μικροχλωρίδα, με αποτέλεσμα να διασπάται ο εντερικός φραγμός και να αυξάνεται η εντερική διαπερατότητα. Η προσπάθεια εξισορρόπησης της μικροχλωρίδας έτσι ώστε να αποκατασταθεί ο βλεννογόνος είναι από τους κύριους στόχους της βακτηριακής-προβιοτικής θεραπείας στην οξεία διάρροια.

## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Τα προβιοτικά έχουν επίδραση στο γαστρεντερικό σύστημα (ΓΕΣ) μέσω ποικίλων μηχανισμών που συνοψίζονται στους εξής τρεις: (α) αντιμικροβιακή δράση, (β) ενδυνάμωση του εντερικού φραγμού και (γ) ανοσολογική-ανοσοτροποποιητική δράση<sup>6</sup> (πίνακας 1).

Όλες αυτές οι λειτουργίες των προβιοτικών, βασίζονται σε μεγάλο βαθμό στη συνομιλία (“cross talk”) μεταξύ των προβιοτικών μικροβίων και των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων του επιθηλίου, όπως τα Μ και τα δενδριτικά κύτταρα.

Η αντιμικροβιακή δράση των προβιοτικών ξεκινά από την ανταγωνιστική ανάπτυξη αυτών σε βάρος των παθογόνων βακτηρίων και την παρεμπόδιση προσκόλλησής τους στο εντερικό επιθήλιο, που αυξάνεται με την παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων. Η ενίσχυση του εντερικού φραγμού γίνεται με την τροποποίηση του κυτταροσκελετού και τη φωσφορυλίωση των στενών συνάψεων.<sup>6,8</sup> Οι πρωτεΐνες των στενών συνάψεων είναι δυναμικές μονάδες που υπόκεινται σε δομικές αλλαγές, οι οποίες πιθανολογείται ότι σχετίζονται με αλλαγές στην έκκριση της βλέννης ή και

### ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Μηχανισμοί δράσεις προβιοτικών.

#### 1. Αντιμικροβιακή δράση

Μείωση του φυσιολογικού PH

Έκκριση αντιμικροβιακών πεπτιδίων

Αναστολή βακτηριακού επικοινωνίου

Φραγή βακτηριακής προσκόλλησης στα επιθηλιακά κύτταρα

#### 2. Ενίσχυση εντερικού φραγμού

Αύξηση παραγωγής βλέννας

Ενίσχυση ακεραιότητας φραγμού

#### 3. Ανοσολογική-ανοσοτροποποιητική δράση

Έμφυτη και επίκτητη ανοσολογική απάντηση

Αντιγονική ανοχή

του χλωρίου.<sup>6</sup> Η ανοσολογική-ανοσοτροποποιητική επίδραση των προβιοτικών στο ΓΕΣ αφορά τόσο την έμφυτη όσο και την επίκτητη ανοσολογική απάντηση και γίνεται μέσω πολυάριθμων κυττάρων (T, B, NK, λεμφοκύτταρα, δενδριτικά, μονοκύτταρα, μακροφάγα).<sup>9</sup>

Σύμφωνα με τον Walker, η παρουσία των προβιοτικών είναι καταλυτική ώστε να δημιουργηθεί το μικροπεριβάλλον εκείνο το οποίο θα ευοδώσει την ισορροπημένη ωρίμανση των Th0 (T βοηθητικών πρόδρομων κυττάρων) στους υποπληθυσμούς των Th1 και Th2 υποτάξεων.<sup>10</sup> Μέσω ενός καταρράκτη από σηματοδοτούμενα γεγονότα, τα προβιοτικά είναι δυνατό να επαυξήσουν την παραγωγή και απέκκριση αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η IL<sup>10</sup> από τα T ρυθμιστικά, και οι IL12, TNF-α, IFN-γ από τα δενδριτικά κύτταρα.<sup>6</sup> Από τη διέγερση των B-κυττάρων προκαλείται αύξηση της παραγωγής των ανοσοσφαιρινών, συμπεριλαμβανομένης της Ig εκκριτικής, IgA.<sup>8</sup> Τα προβιοτικά ελαττώνουν την ανάπτυξη των λεμφοκυττάρων και την παραγωγή κυτταροκινών από τα T-κύτταρα.<sup>7</sup> Τέλος, θεωρείται από τους Isolauri και συν ότι τα προβιοτικά έχουν έναν παράδοξο ρόλο όσον αφορά την ανοσορρύθμιση: ενίσχυση της ανοσολογικής απάντησης του εντέρου και παραγωγή της αντιγονικής ανοχής.<sup>7</sup>

## ΔΙΑΡΡΟΙΑ ΛΟΙΜΩΔΟΥΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ

Ο ροταϊός αποτελεί τη συχνότερη αιτία λοιμώδους διάρροιας σε παιδιά κάτω των 2 ετών σε παγκόσμιο επίπεδο.<sup>11</sup> Επίσης οξεία διάρροια συχνά προκαλείται από παθογόνα βακτήρια όπως το εντεροτοξικό *E. coli*, στελέχη του γένους *Shigella*, του γένους *Salmonella*, το *Clostridium difficile* και στελέχη του γένους *Campylobacter*. Με τη χρήση προβιοτικών παρατηρείται μείωση της συχνότητας, της διάρκειας και της βαρύτητας της νόσου.<sup>12</sup> Μάλιστα η διάρκεια της νόσου είναι αντιστρόφως ανάλογη της δόσης των προβιοτικών.<sup>13</sup> Μεταξύ των χρησιμοποιούμενων στελεχών πιο ευεργετική ήταν η δράση του *Lactobacillus GG*, ενώ σε αρκετές μελέτες χρησιμοποιήθηκαν και τα *L. acidophilus*, *Enterococcus faecium*, *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium lactis*, *Streptococcus thermophilus*, και *Bifidobacterium bifidum* αλλά με μειωμένη αποτελεσματικότητα.<sup>14,15</sup>

Σύμφωνα με 5 μελέτες που εξέτασαν την επίδραση των προβιοτικών στη μείωση της διάρκειας της διάρ-

ροιας, αυτή ήταν κατά μέσο όρο περίπου 1 ημέρα,<sup>16-20</sup> ενώ σε άλλες μελέτες ήταν ακόμη μεγαλύτερη (30-36 ώρες).<sup>12,21-24</sup> Στην μετα-ανάλυση των Van Niel και συν η μείωση της διάρκειας της διάρροιας για την ομάδα λήψης προβιοτικών ήταν 0,7 ημέρες, με παράλληλη μείωση της συχνότητας των κενώσεων κατά τη δεύτερη μέρα της νόσου.<sup>25</sup>

Εκτός των άλλων, 5 μελέτες κατέληξαν σε κοινές διαπιστώσεις σχετικά με την επίδραση των προβιοτικών στην οξεία διάρροια λοιμώδους αιτιολογίας.<sup>26-30</sup> Συγκεκριμένα, όσο πιο έγκαιρη ήταν η χρήση των προβιοτικών, τόσο ταχύτερη και με τις λιγότερες επιπλοκές ήταν η αποκατάσταση της λειτουργίας του εντέρου. Οι μελέτες αυτές επίσης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι για τη λοιμώδους αιτιολογίας διάρροια είναι προτιμότερη η χρήση προβιοτικών με *Lactobacillus GG*, σε δόση 10<sup>10</sup> CFU/ημέρα, σε 3 δόσεις για 4 ημέρες (πίνακας 2).

Σύμφωνα με την ESPGHAN/ESPID, τα προβιοτικά μπορεί να είναι ένα αποτελεσματικό εργαλείο στη διαχείριση της διάρροιας. Ωστόσο, επειδή για πολλά σκευάσματα δεν υπάρχουν αρκετά τεκμηριωμένες αποδείξεις αποτελεσματικότητας, προτείνεται η χρήση μόνο εκείνων των στελεχών που έχουν τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα και στις κατάλληλες δόσεις για την αντιμετώπιση της διάρροιας σε παιδιά με οξεία γαστρεντερίτιδα. Σύμφωνα πάλι με την ESPGHAN/ESPID, η δραστηριότητα των στελεχών *Lactobacillus GG* αξιολογήθηκε ως ΙΑ, που είναι η μέγιστη, και για το *Saccharomyces boulardii* ως ΙΙΒ, που αντιπροσωπεύει ισχυρό επίπεδο δραστηριότητας, με βάση τεκμηριωμένα στοιχεία μετα-αναλύσεων και τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών.<sup>13,31</sup>

## ΔΙΑΡΡΟΙΑ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΕΙΤΑΙ ΑΠΟ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

Για τον έλεγχο της προληπτικής ικανότητας των προβιοτικών στην αντιμετώπιση της διάρροιας στα παιδιά, έχουν γίνει διάφορες μελέτες. Σε μια διπλή τυφλή μελέτη 80 παιδιών ηλικίας 6-36 μηνών, που έπαιρναν αντιβιοτικά, χορηγήθηκε σε τυχαία επιλεγμένη ομάδα αυτών με οξεία διάρροια, φόρμουλα με τα στελέχη *Bifidobacterium lactis* και *Streptococcus thermophilus* για 15 ημέρες, ενώ στα υπόλοιπα χορηγήθηκε διάλυμα ενυδάτωσης. Διαπιστώθηκε ότι: η ομάδα που έπαιρνε προβιοτικά εμφάνισε διάρροια σε σημαντικά μικρότερο ποσοστό (16%) από την ομάδα ελέγχου (31%).<sup>32</sup>

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Παρουσίαση μετα-αναλύσεων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών σχετικά με τη χρήση προβιοτικών στη λοιμώδη διάρροια των παιδιών.

Αναφορά	Νόσημα	Αριθμός παιδιών	Στελέχη	Αποτελέσματα
Szajewska και συν <sup>16</sup>	Οξεία λοιμώδης διάρροια διάρκειας >3 ημερών	731 παιδιά (1–48 μηνών)	<i>L. rhamnosus GG</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. acidophilus LB</i> , <i>Strep. thermophilus lactis</i> , <i>L. acidophilus</i> και <i>L. bulgaricus</i> , <i>S. boulardii</i>	Μείωση ΣΚ διάρροιας >3 ημερών: 0,4 στην ομάδα λήψης προβιοτικών συγκριτικά με ομάδα ελέγχου (placebo), μείωση διάρκειας διάρροιας 18,2 ώρες συνολικά –24,8 ώρες για <i>L. rhamnosus GG</i> + <i>L. reuteri</i>
Van Niel και συν <sup>25</sup>	Οξεία λοιμώδης διάρροια	675 παιδιά (1–36 μηνών)	<i>L. rhamnosus GG</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. acidophilus</i> και <i>L. bulgaricus</i>	Μείωση διάρκειας διάρροιας 0,7 ημέρες Μείωση συχνότητας διάρροιας 2η μέρα νόσου –1,6 κενώσεις
Huang και συν <sup>17</sup>	Οξεία λοιμώδης διάρροια	1917 παιδιά (<5 ετών)	<i>L. rhamnosus GG</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. debruckii</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>Enterococcus SF68</i> , <i>S. boulardii</i> , <i>S. subtilis</i> , <i>B. bifidum</i> + <i>B. infantis</i>	Μείωση διάρκειας οξείας διάρροιας: 0,8 ημέρες –1,2 ημέρες με <i>L. rhamnosus GG</i> –0,6 ημέρες με άλλους λακτοβάκιλλους
Allen και συν <sup>21</sup>	Οξεία λοιμώδης διάρροια	970 Παιδιά και ενήλικες	<i>L. rhamnosus GG</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Strep. thermophilus lactis</i> , <i>L. acidophilus</i> και <i>L. bulgaricus</i> , <i>Enterococcus SF68</i> , <i>L. acidophilus</i> και <i>L. bifidus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , και <i>L. reuteri</i> , <i>S. boulardii</i>	Μείωση μέσης διάρκειας διάρροιας ~30,5 ώρες
Szajewska και συν <sup>18</sup>	Οξεία διάρροια	1117 παιδιά (2 μηνών –12 ετών)	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Μείωση μέσης διάρκειας διάρροιας ~1 ημέρα
Allen και συν <sup>19</sup>	Οξεία λοιμώδης διάρροια	8014 άτομα από τα οποία 6489 βρέφη και παιδιά <18 ετών	<i>L. rhamnosus GG</i> , <i>L. casei GG</i> , <i>S. boulardii</i> , <i>Enterococcus SF68</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. longum</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. bulgaricus</i> και <i>S. Thermophilus</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>L. bifidum</i>	Μείωση μέσης διάρκειας διάρροιας ~24,76 ώρες Διάρροια >4 ημέρες ΣΚ: 0,41 Μείωση συχνότητας κενώσεων, 2η ημέρα νόσου: 0,8 κενώσεις

ΣΚ=σχετικός κίνδυνος

Στοιχεία με παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά την εμφάνιση διάρροιας μετά τη χρήση αντιβιοτικών, προέκυψαν από 2 δοκιμές με το προβιοτικό στέλεχος *Saccharomyces boulardii*. Στη δοκιμή των Erdevé και συν εμφανίστηκε διάρροια σε 5,7% των ατόμων που έλαβαν προβιοτικά μαζί με αντιβιοτικά, ενώ στα παιδιά που έλαβαν μόνο αντιβιοτικά, εμφανίστηκε διάρροια σε 18,9%.<sup>33</sup> Στη δοκιμή των Kotowska και συν εμφανίστηκε διάρροια στο 8% των παιδιών που λάμβαναν προβιοτικά και αντιβιοτικά παράλληλα, σε

αντίθεση με την ομάδα ελέγχου όπου το αντίστοιχο ποσοστό εμφάνισης διάρροιας ήταν 23%.<sup>34</sup>

Οι Johnston και συν, όμως, πιστεύουν ότι αν και τα υπάρχοντα δεδομένα είναι πολύ ελπιδοφόρα, ακόμη δεν έχει ωριμάσει η ιδέα της συστηματικής χρήσης των προβιοτικών για την πρόληψη της διάρροιας που προέρχεται από τα αντιβιοτικά. Ωστόσο και η δική τους μετά-ανάλυση έδειξε μείωση της μέσης διάρκειας της διάρροιας κατά 0,78 ημέρες στις ομάδες των παιδιών που λάμβαναν προβιοτικά.<sup>35</sup>

Σε μετα-ανάλυση από τους Szajewska και συν, που αφορούσε την χρήση των προβιοτικών για την πρόληψη της διάρροιας από αντιβιοτικά στα παιδιά, προέκυψαν τα εξής συμπεράσματα:<sup>36</sup> Η θεραπεία με προβιοτικά συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (placebo) μείωσε τον κίνδυνο διάρροιας από 28,5% σε 11,97%. Για κάθε 7 ασθενείς που λάμβαναν αντιβιοτικά και ταυτόχρονα προβιοτικά, εμφανιζόταν διάρροια σε ένα άτομο λιγότερο. Επίσης προέκυψαν στοιχεία για τον προστατευτικό ρόλο των ακόλουθων προβιοτικών μικροοργανισμών: *S. boulardii*, *Lactobacillus* GG, και τον συνδυασμό *B. lactis*+*S. thermophilus*. Η δράση των προβιοτικών ήταν ακόμη πιο αποτελεσματική κατά της διάρροιας που οφείλεται στην αμοξικιλίνη. Όσον αφορά τις ποσότητες των προβιοτικών που

πρέπει να χορηγούνται συστήνεται αυτά να χορηγούνται σε δόση 10<sup>10</sup> CFU ημερησίως σε όλη τη διάρκεια της αντιβιοτικής θεραπείας.<sup>36</sup>

Σε μια πιο πρόσφατη δοκιμή από τους Ruzcziński και συν που περιελάμβανε 240 παιδιά από τα οποία τα μισά λάμβαναν προβιοτικά στελέχη του *L. rhamnosus* GG επαληθεύτηκε η μείωση της συχνότητας εμφάνισης διάρροιας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (placebo) με την διαφορά την μεταξύ τους διαφορά συχνότητας εμφάνισης διάρροιας στο 10%<sup>37</sup> (πίνακας 3).

### ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΩΝ ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΩΝ

Σύμφωνα με 2 μετα-αναλύσεις, δεν διαπιστώθηκαν σοβαρές παρενέργειες από τη χρήση των προβιοτι-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** Δοκιμές και μετα-αναλύσεις αναφορικά με τη χρήση προβιοτικών σε διάρροια μετά από χορήγηση αντιβιοτικών στα παιδιά.

Αναφορά	Τύπος Μελέτης	Αριθμός παιδιών	Στελέχη	Αποτελέσματα
Erdeve και συν <sup>33</sup>	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	466 παιδιά 1-5 ετών	<i>S. boulardii</i>	Εμφάνιση διάρροιας σε 5,7% ομάδας με προβιοτικά έναντι 18,9% ομάδας ελέγχου (placebo)
Correa και συν <sup>32</sup>	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	157 παιδιά	<i>Bifidobacterium lactis</i> και <i>Streptococcus thermophilus</i>	Εμφάνιση διάρροιας: 16,3% ομάδα προβιοτικών, έναντι 31,2% ομάδας ελέγχου
Kotowska και συν <sup>34</sup>	Τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή δοκιμή, με ομάδα ελέγχου	269 παιδιά	<i>S. boulardii</i>	Εμφάνιση διάρροιας σε 8% ομάδας με προβιοτικά έναντι 23% ομάδας ελέγχου (placebo)
Szajewska και συν <sup>36</sup>	Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές	766 παιδιά	<i>Lactobacillus</i> GG, <i>S. boulardii</i> , <i>B. lactis</i> και <i>Strep. thermophilus</i> , <i>L. acidophilus</i> / <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>L. acidophilus</i> / <i>L. bulgaricus</i>	ΣΚ=0,44 διάρροιας μετά από αντιβιοτικά (συνολικά) ΣΚ=0,48 για <i>B. lactis</i> + <i>S. thermop.</i> (διάρροια με προβιοτικά 16,25% έναντι 31,1% placebo) ΣΚ=0,30 για LGG (διάρροια με προβιοτικά 7,5% έναντι 26% placebo)
Johnston και συν <sup>35</sup>	Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές	1986 παιδιά <18 ετών	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>S. boulardii</i> , <i>B. lactis</i> και <i>Str. thermophilus</i> , <i>L. acidophilus</i> και <i>B. infantis</i> , <i>L. sporogenes</i> και πρεβιοτικά, <i>L. acidophilus</i> και <i>L. bulgaricus</i>	Μείωση μέσης διάρκειας διάρροιας ~0,78 ημέρες
Ruzcziński και συν <sup>37</sup>	Τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή δοκιμή, με ομάδα ελέγχου	240 παιδιά 3 μηνών-14 ετών	<i>L. rhamnosus</i> (στελέχη EN, Oxy και Pen)	Εμφάνιση διάρροιας σε 7,5% ομάδας με προβιοτικά έναντι 17% ομάδας ελέγχου (placebo)

ΣΚ=σχετικός κίνδυνος

κών.<sup>38,39</sup> Οι μετα-αναλύσεις δεν παρουσίασαν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στις παρενέργειες μεταξύ των ομάδων που λάμβαναν θεραπεία και των ομάδων ελέγχου, αν και καμία έρευνα δεν προσδιόριζε *a priori* τι θεωρούσε ως παρενέργεια. Δύο ακόμη θέματα που προκύπτουν και απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση κατά την ανασκόπηση των δοκιμών προβιοτικών έναντι της διάρροιας που προκαλείται από αντιβιοτικά σε παιδιά, είναι η επίδραση της ηλικίας και ο ακριβής προσδιορισμός της έννοιας της διάρροιας που προκαλείται από αντιβιοτικά. Ένα αδύνατο σημείο πολλών μελετών ήταν ότι χρησιμοποιήθηκαν όχι μόνο παιδιατρικοί ασθενείς αλλά και ενήλικοι, με αποτέλεσμα να υπάρχει μεγάλο ηλικιακό φάσμα, με δεδομένες τις διαφορές που υπάρχουν στην ανάπτυξη της βακτηριακής χλωρίδας του εντέρου στις διάφορες ηλικίες.<sup>38,39</sup> Ωστόσο, προς επιβεβαίωση της ασφάλειας χρήσης των προβιοτικών δημοσιεύθηκε πρόσφατα μια εκτεταμένη μετα-ανάλυση η οποία περιλαμβάνει 63 μελέτες από τις οποίες οι 56 αφορούν σε βρέφη και παιδιά μικρής ηλικίας, που καταλήγει στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρξαν επιπλοκές από τη χρήση των προβιοτικών.<sup>19</sup>

Υπάρχουν βέβαια και αντίθετες απόψεις. Οι DeGroot και συν και οι Young και συν υποστηρίζουν ότι θα πρέπει να είμαστε επιφυλακτικοί για την ασφάλεια των προβιοτικών, μιας και τα προβιοτικά είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί και όταν χορηγούνται σε ασθενείς, υπάρχει ο κίνδυνος αντίδρασης του οργανισμού ή παρενεργειών.<sup>40,41</sup> Μερικά εντερικά βακτήρια έχει αποδειχθεί πως μπορούν να μεταφερθούν σε άλλα όργανα.<sup>40,41</sup> Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να

δοθεί και σε βαριά ασθενείς που λαμβάνουν τροφή ή αντιβιοτικά από μια δυνητικά ανοιχτή είσοδο, όπως π.χ. ο ρινογαστρικός καθετήρας.<sup>42</sup> Όμως οι σπάνιες περιπτώσεις βακτηριαιμίας από λακτοβακίλλους και καντινίασης από τη ζύμη *Sacharomyces* που έχουν χρησιμοποιηθεί ως προβιοτικά, φαίνεται ότι συσχετίζονται άμεσα με τη σοβαρή κατάσταση της υγείας του ασθενούς και την ανοσοκαταστολή στην οποία βρίσκεται, ενώ αντιμετωπίζονται συνήθως με αντιβιοτική ή αντιμυκητιασική αγωγή αντίστοιχα.<sup>43-46</sup>

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ορισμένα προβιοτικά μπορούν να λειτουργήσουν επικουρικά στη δράση των αντιβιοτικών για την αντιμετώπιση της διάρροιας, ενώ μπορούν να συμβάλουν και στην πρόληψη της διάρροιας. Τα μέχρι σήμερα δεδομένα είναι ενθαρρυντικά για τον μελλοντικό ρόλο των προβιοτικών στην αντιμετώπιση της διάρροιας των παιδιατρικών ασθενών. Το κόστος των προβιοτικών συγκριτικά με την ταχύτερη ανάρρωση των ασθενών, αποτελεί ένα πλεονέκτημα που σίγουρα θα ωθήσει στην περαιτέρω έρευνα γύρω από τα προβιοτικά. Ωστόσο, θα πρέπει να θεσπιστούν κριτήρια και σαφείς οδηγίες για τη συνταγογράφηση των προβιοτικών ούτως ώστε να αποφεύγονται οι σπάνιες αλλά δυνητικά επικίνδυνες επιπλοκές τους.

### Δήλωση Συμφερόντων

Δεν υπάρχουν οικονομικές ή άλλου είδους εμπλοκές της συγγραφικής ομάδας που να επηρεάζουν την ποιότητα της εργασίας.

## Use of probiotics in the prevention and treatment of diarrhea in children

### I. Nikitidis, D. Kassimos

**ABSTRACT.** Functional foods consist one of the faster developing sectors of food industry. Apart of their nutritional value they have beneficial effect in human health. Lately many studies have been conducted in order to prove the value of these foods in the prevention and treatment of different diseases. Probiotics, which are live microorganisms, have a major role in functional foods. Their consumption can have positive effects in the course of specific disease entities. The regular use of probiotics contributes significantly to the manipulation of the gut microbiota resulting in the predominance of beneficial bacteria over the pathogenic ones. There are many species of beneficial bacteria with probiotic function, belonging mostly to

the genera *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* such as: *L. casei*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *Bifidobacterium lactis* και *B. bifidum*. However all the strains of these species do not function in the same way and as a consequence do not have the same benefits. Probably, the consumption of a certain probiotic strains or even the use of combined probiotics containing two or more strains might have better results, but all these issues need to be further investigated. A number of paediatricians include probiotics in the therapeutic regime of diarrhea in neonates, infants and children. Recent studies support the beneficial contribution of probiotics in the treatment of acute diarrhea, infectious diarrhea and diarrhea related to antibiotics. They also confirm that probiotics have a beneficial effect in the reduction of frequency of diarrhea, its duration and severity. These findings are very promising for their broader use.

**Key words:** Probiotics, diarrhea, prevention, treatment, children.

### Βιβλιογραφία

- American Academy of Pediatrics National Meeting- Proceedings of the Symposium: Probiotics and Intestinal Health in Children, 2007
- Walker CLF, Fontaine O, Young MW, Mark WY, Black RE. Zinc and low osmolarity oral rehydration salts for diarrhoea: a renewed call to action. *Bull World Health Organ* 2009, 87:780–786
- WHO: Mortality Country Fact Sheet. 2006, <http://www.who.int/whosis/mort/profiles>
- Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002, 346:334–339
- Johnston BC, Supina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ* 2006, 175:377–383
- Isolauri E, Sütas Y, Pasi Kankaanpää, Heikki Arvilommi, and Seppo Salminen. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr* 2001, 73:444S–50S
- Ng SC, Hart AL, Kamm MA, Stagg AJ, Knight SC. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis* 2009, 15:300–310
- Sherman PM, Ossa JC, Johnson-Henry K. Unraveling mechanisms of action of probiotics. *Nutr Clin Pract* 2009, 24:10–14
- Saavedra JM. Use of probiotics in pediatrics: Rationale, Mechanisms of Action, and Practical Aspects. *Nutr Clin Pract* 2007, 22:351–365
- Walker WA. Mechanisms of action of probiotics. *Clin Infect Dis* 2008, 46:S87–S91
- Thapar N, Sanderson IR. Diarrhoea in children: an interface between developing and developed countries. *The Lancet* 2004, 363:641–653
- Grandy G, Medina M, Soria R, Teran CG, Araya M. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhea. A randomized, double blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children. *BMC Infect Dis* 2010, 10:253–259
- Guarino A, LoVecchio A, Canani RB. Probiotics as prevention and treatment for diarrhea. *Curr Opin Gastroenterol* 2009, 25:18–23
- Sur D, Manna B, Niyogi SK, Ramamurthy T, Palit A, Nomoto K, Takahashi T, Shima T, Tsuji H, Kurakawa T, Takeda Y, Nair GB, Bhattacharya SK. Role of probiotic in preventing acute diarrhoea in children: a community-based, randomized, double-blind placebo-controlled field trial in an urban slum. *Epidemiol Infect* 2011, 139:919–926
- Picard C, Fioramonti J, Francois A, Robinson T, Neant F, Matuchansky C. Review article: bifidobacteria as probiotic agents-physiological effects and clinical benefits. *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 22:495–512
- Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *JPediatr Gastroenterol Nutr* 2001, 33:S17–S25
- Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, Diaz A, Davidson EJ. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002, 47:2625–2634
- Szajewska H, Skorka A. Saccharomyces boulardii for treating acute gastroenteritis in children: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2009, 30:960–961
- Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, 10:CD003048
- Chen CC, Kong MS, Lai MW, Chao HC, Chang KW, Chen SY, Huang YC, Chiu CH, Li WC, Lin PY, Chen CJ, Li TY. Probiotics have clinical, microbiologic, and immunologic efficacy in acute infectious diarrhea. *Pediatr Infect Dis J* 2010, 29:135–138
- Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, 2:CD003048
- Pham M, Lemberg DA, Day AS. Probiotics: sorting the evidence from the myths. *Med J Aust* 2008, 188:304–308
- Htwe K, Yee KS, Tin M, Vandenplas Y. Effect of Saccharomyces boulardii in the treatment of acute watery diarrhea in Myanmar children: a randomized controlled study. *Am J Trop Med Hyg* 2008, 78:214–216
- Billoo AG, Memon MA, Khaskheli SA, Murtaza G, Iqbal K, Saeed Shekhani M, Siddiqi AQ. Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea. *World J Gastroenterol* 2006, 12:4557–4560

25. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002, 109:678–684
26. Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, Larsen CN, Møller PL, Pedersen P, Tvede M, Weyrehter H, Valerius NH, Paerregaard A. Effect of probiotic Lactobacillus strains in young children hospitalized with acute diarrhea. *Pediatr Infect Dis J* 2002, 21:411–416
27. Costa-Ribeiro H, Ribeiro TC, Mattos AP, Valois SS, Neri DA, Almeida P, Cerqueira CM, Ramos E, Young RJ, Vanderhoof JA. Limitations of probiotic therapy in acute, severe dehydrating diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003, 36:112–115
28. Sudarmo SM, Ranuh RG, Rochim A, Soeparto P. Management of infant diarrhea with high-lactose probiotic-containing formula. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003, 34:845–848
29. Salazar-Lindo E, Miranda-Langschwager P, Campos-Sanchez M, Chea-Woo E, Sack RB. *Lactobacillus casei* strain GG in the treatment of infants with acute watery diarrhea: a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial (ISRCTN67363048). *BMC Pediatr* 2004, 4:18–26
30. Kurugöl Z, Koturoğlu G. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr* 2005, 94:44–47
31. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, Szajewska H. ESPGHAN/ESPID Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe Expert Working Group. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008, 46:619–621
32. Corrêa NB, Péret Filho LA, Penna FJ, Lima FM, Nicoli JR. A randomized formula controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol* 2005, 39:385–389
33. Erdevé O, Tiras U, Dallar Y. The probiotic effect of *Saccharomyces boulardii* in a pediatric age group. *J Trop Pediatr* 2004, 50:234–236
34. 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, 21:583–590
35. Johnston BC, Supina AL, Ospina M, Vohra S. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, 2:CD004827
36. Szajewska H, Ruszczyński M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2006, 149:367–372
37. Ruszczyński M, Radzikowski A, Szajewska H. Clinical trial: effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2008, 28: 154–161
38. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002, 324:1361–1366
39. Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, Bartolozzi F, Capelli G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002, 16:1461–1467
40. De Groote MA, Frank DN, Dowell E, Glode MP, Pace NR. *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2005, 24:278–280
41. Young RJ, Vanderhoof JA. Two cases of *Lactobacillus* bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004, 39:436–437
42. Hennequin C, Kauffmann-Lacroix C, Jobert A, Viard JP, Ricour C, Jacquemin JL, Berche P. Possible role of catheters in *Saccharomyces boulardii* fungemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000, 19:16–20
43. Muñoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M, Eiros JM, Pérez MJ, Sánchez-Somolinos M, Rincón C, Hortal J, Peláez T. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clin Infect Dis* 2005, 40:1625–1634
44. Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S, Poussa T, Saxelin M, Valtonen V, Järvinen A. *Lactobacillus* bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic *L. rhamnosus* GG. *Clin Infect Dis* 2004, 38:62–69
45. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005, 115:178–181
46. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, Mulligan ME, Garcia RJ, Brandmarker S, Bowen K, Borjal D, Elmer GW. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 2000, 31:1012–1017