



SMERNICE ZA PRIMENU
PROBIOTIKA
U PEDIJATRIJI



ass.dr sc. med. Mirjana Stojšić
prof dr Marina Atanacković Marković
prim. dr sc. med. Tatjana Nikolić

Smernice za primenu

PROBIOTIKA

u pedijatriji

Udruženje pedijatara Srbije
2019.

ass.dr sc. med. Mirjana Stojšić
prof dr Marina Atanacković Marković
prim. dr sc. med. Tatjana Nikolić

Smernice za primenu
PROBIOTIKA
u pedijatriji



SADRŽAJ

1.	Predgovor.....	7
2.	Istorijat probiotika.....	11
3.	Definicija probiotika.....	17
4.	Formiranje crevne mikrobiote.....	23
5.	Izbor probiotika.....	33
6.	Prevenција atopijskog marša.....	51
7.	Prevenција infekcija.....	59
8.	Akutni gastroenteritis.....	77
9.	Antibiotikom asocirana dijareja.....	87
10.	Nekrotizirajući enterokolitis.....	93
11.	Infantilne kolike.....	105







PREDGOVOR

Nesumnjivi boljitak i na dokazima zasnovan povoljan terapijski učinak probiotika, porast interesovanja i širenje indikacionog polja za primenu probiotika učinio je da humana, posebno crevna, mikrobiota, od „zaboravljenog organa“ pre par decenija danas postane možda i najispitiviji organ u pedijatriji pa i uopšte. I sam sam dugo smatrao primenu probiotika „neozbiljnim“ terapijskim pristupom ozbiljnim oboljenjima, ali sam u poslednjih par godina dramatično promenio mišljenje. Moje interesovanje za humanu mikrobiotu i mikrobiom čoveka mi je već duže vreme jedna od glavnih stručnih preokupacija.

Humana mikrobiota je zajednica komenzalnih, simbiotskih i patogenih mikroorganizama, nastanjenih na i u telu čoveka, a crevna mikrobiota u crevima čoveka. Tvore ju bakterije, gljivice, virusi i arheje. Ne ulazeći u definiciju probiotika (tome je posvećeno poglavlje) možemo reći najopštije da su probiotičke bakterije »dobri momci« bakterijskog sveta humanog organizma. Humani mikrobiom je celokupni genom mikroorganizama, koji se pojavljuje u čoveku, a crevni mikrobiom u crevima. Bezmalo i gotovo bukvalno ne prođe ni jedan dan bez novih objava i informacija o ulozi mikrobioma u bolesti ili različitim poremećajima. Crevna mikrobiota i njen uticaj na opšte funkcionisanje organizma trenutno je u fokusu velikog broja istraživača, ali i kliničara iz područja

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

svih oblasti medicine, pa tako i pedijatara. S obzirom na aktuelnost teme, dinamiku razvoja ovog područja i činjenicu da na našem tržištu trenutno postoji oko 100 različitih probiotskih preparata od kojih se većina može primenjivati i kod dece, smatram izuzetno važnim da se ta oblast uredi. Dodatna specifičnost probiotskih proizvoda, koja komplikuje situaciju, je da se oni kategorizuju kao dodatak ishrani, sastojak hrane ili lek. Svaka kategorija je definisana zakonima i podzakonskim aktima svake zemlje ponaosob i može se razlikovati od zemlje do zemlje.

Vodeće svetske i evropske stručne organizacije (WGO, ESPGHAN), u želji da „uvedu red“ u ovu oblast već duže vreme izdaju preporuke zasnovane na dokazima („evidence-based recommendations“). Sa ciljem da se specijalisti pedijatrije na svim nivoima zdravstvene zaštite i u Srbiji upoznaju sa najvažnijim detaljima ovih preporuka, odnosno pravilnom i bezbednom primenom probiotskih preparata, autori ove monografije iznose najčešća patološka stanja u dece kod kojih je primena probiotika postala „rutinska“, ali je njihov odabir i doziranje veoma često neadekvatno. Jasnim smernicama i primeni probiotika „zasnovanoj na dokazima“ i deca u Srbiji će koristiti probiotske preparate koji su provereni u brojnim kliničkim studijama i odobreni za primenu od najreferentnijih pedijatrijskih udruženja širom sveta. Jasno je da, polazeći od napomena na samom početku, ni mnogo opširnija stručna publikacija od ove ne bi mogla obuhvatiti sva područja i patološka stanja za moguću upotrebu probiotika u pedijatriji, jer su promene u sastavu mikrobiote povezane za razvojem različitih bolesti i kliničkih sindroma. Promene crevne mikrobiote i sve češća primena probiotika u gojaznosti, celijakiji i diabetes melitusu tipa I, gotovo izvesno nagoveštavaju potrebu za novim, ovakvim ili opširnijim publikacijama u budućnosti. O širini pojma »humana mikrobiota« svedoči i uočena komunikacija između mozga i mikrobiote i to kroz nervni, imunološki i hormonski sistem, te sve češće pominjani psihobiotici – živi mikroorganizmi,



koji dati u dovoljnoj količini pozitivno utiču na psihičko zdravlje, a kod dece se koriste u lečenju autizma.

Do donošenja vodiča i preporuka i u ovim oblastima za svakodnevnu praksu u aktuelnom trenutku sasvim je dovoljno i preporučljivo pravilno primenjivati postojeće, na dokazima zasnovano, znanje i terapijske preporuke za primenu probiotika iznešenih u narednim poglavljima. Jasno definisan način primene, doza probiotika i očekivani efekat kod najčešćih patoloških stanja u dece koja zahtevaju primenu probiotika čine ovu monografiju vrlo primenljivom i potrebnom u svakodnevnom radu savremenog pedijatra u Srbiji.

Prof. Dr Georgios Konstantinidis
Predsednik Udruženja pedijatara Srbije





Istorijat PROBIOTIKA

Pre nekoliko hiljada godina, rimski istraživač pod imenom Gaj Plinije Stariji (lat. Gaius Plinius Secundus Maior, 23.–79. n. e.) je preporučivao za lečenje crevnih problema da se konzumira fermentisano mleko (1).

Fermentisana hrana se takođe pominje u Bibliji i svetim knjigama hinduizma. Klima na Bliskom istoku i Aziji bila je naklonjena kiselosti mlečnih proizvoda, koji su se preporučivali za crevne bolesti. Ovo je dokaz o terapijskoj upotrebi probiotika, čak i pre nego što su bakterije koje su sadržane u njima prepoznate.

Prvi pisani podaci podaci o pozitivnom učinku bakterija na zdravlje čovjeka datiraju iz Starog Zaveta (Postanje 18:8), iz godine 424 pre nove ere, u kojem je navedeno „Abraham duguje svoju dugovečnost pijenju kiselog mleka“ (2). U 16. veku zabeleženo je da je kralj Fransoa I od Francuske (franc. François Ier de France, 1494 — 1547) ozdravio od teške bolesti nakon što je konzumirao jogurt od kozijeg mleka.

1900. godine Moro je prvi izolovao bakteriju koja luči mlečnu kiselinu iz stolice odojčadi, koja je u početku nazvana *Bacillus acidophilus*, a kasnije nazvana *Lactobacillus acidophilus* (3).

Međutim, znanstveni interes za jogurt kao namirnicu koja ima pozitivan učinak na zdravlje započeo je Ilja Iljič Mečnikov (1845. - 1916.), ruski biolog, koji je 1908. godine postavio hipotezu da konzumacija jogurta koji sadrže *Lactobacillus*, smanjuje broj patogenih bakterija stvarajući kiseli milje. U svojoj poznatoj „Autointoksikacijskoj teoriji“ smatrao je da se ljudski organizam polagano truje toksinima iz hrane te da postupno slabi zbog proliferacije crevnih patogenih bakterija čiji se broj može smanjiti upotrebom fermentiranih mlečnih proizvoda. Svoje istraživanje temeljio je na proučavanju seljaka iz Bugarske koji su bili dugovečni (Živeli su više od 87 godina usprkos siromaštvu, početkom 20-tog veka), a upotrebljavali su velike količine fermentiranih mlečnih proizvoda u svojoj ishrani. Bakteriju koja se nalazila u tom jogurtu nazivao je bugarski bacilus, koja se danas naziva *Lactobacillus delbrückii subsp. bulgaricus* (3). Godine 1908. Mečnikov je za svoj rad primio Nobelovu nagradu za medicinu, pokazujući da se štetni mikrobi mogu zamijeniti korisnim mikroorganizmima za lečenje digestivnih bolesti.

Godine 1899., Henri Tisier, francuski pedijatar sa Pasteurovog instituta u Parizu, izolovao je bakteriju sa morfologijom u obliku slova Y (“bifid” doslovno znači “račva na dva dela ili grane.”) iz fecesa odojčadi zdravih dojilja i preporučio da se daju bebama koje pate od dijareje, a nazvao je “bifidus”, sada nazvanu *Bifidobacterium bifidum* (4,5).

Nemački lekar i naučnik profesor Alfred Nissle je 1917. godine izolovao soj *Escherichia coli* iz stolice vojnika iz Prvog svetskog rata koji je imao izolovanu Šigelu iz stolice, ali nije razvio dijarealno oboljenje. Nissle je kasnije koristio taj



soj s određenim uspehom u akutnim infektivnim intestinalnim bolestima, kao što su šigeloza i salmoneloza (7). Novi bakterijski soj nazvan je "*Eschericia coli Nissle 1917*." (7).

Godine 1920. eksperimentima profesora Lea F. Retgera je takođe pokazano da druge bakterije koje prirodno postoje u crevima mogu biti efikasne kao probiotici, pomažući da se uspostavi normalna bakterijska kolonizacija. Jedna od ovih bakterija, *Lactobacillus acidophilus*, pokazala se kao efikasan tretman za konstipaciju (8,9).

Anri Bulard (Henri Boulard), francuski mikrobiolog, je 1923. godine otišao u obilazak Jugoistočne Azije u potrazi za egzotičnim kvasnim gljivicama koje je planirao da upotrebu za pravljenje vina. Put ga je naneo u jedno selo gde je besnela epidemija kolere, gde je primetio da seljani spravljaju napitak od kore ličija (azijske trešnje). Bulard je shvatio da u kori Ličija mora postojati gljivica koja izaziva vrenje. Ubrzo je izolovao gljivicu koju je nazvao *Saccharomyces boulardi*. Ovaj napitak od Ličija se preko 2000 godina koristi u Kini za ublažavanje proliva. Čak su ga i kineski carevi imali u svojim apotekama. To je bila prva gljivica koja je imala sva svojstva probiotika.

Godine 1935, Minoru Širota u Japanu je razvila prvi komercijalni probiotiski napitak pod nazivom „Jakult“, koji sadrži bakterije nazvane u početku *Lactobacillus acidophilus Shirota*, a nakon toga *Lactobacillus casei Shirota* i prvi je soj koji se od 1935. godine koristi u komercijalne svrhe. Ovaj soj može preživeti prolaz kroz kiseli sadržaj želuca i kolonizovati creva (10).

Nakon toga usledio je razvoj velikog broja bakterija za koje se tvrdilo da imaju pozitivan učinak na zdravlje. Tako je i 1983. godine izolovan *Lactobacillus rhamnosus GG* iz creva zdrave osobe. Otkrili su ga Shervud Gorbach i Bari Goldin (soj je dobio ime po prvim slovima njihovih prezimena - GG) (11).

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

U početku je soj nazvan *L. acidophilus* GG, ali je kasnije utvrđeno da se radi o soju *Lactobacillus rhamnosus*. Soj je rezistentan na kiselinu i žuč, dobro prijanja na crevni epitel i proizvodi mlečnu kiselinu (12).

Otac medicine, Hipokrat (360-470 PNE), je govorio: **Sve bolesti počinju u crevima**, a srpska poslovice glasi: **Zdravlje na usta ulazi**.

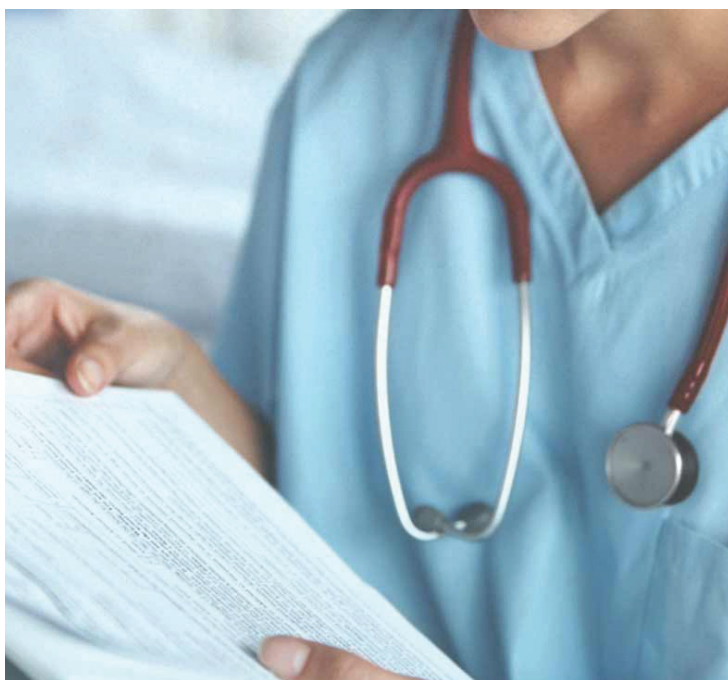
Literatura:

1. Schrezenmeier J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics - approaching a definition. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2 Suppl):S361-4.
2. Mestecky J, Lamm ME, Ogra P, Strober W, Bienenstock J, Mc Ghee J, Mazer L. *Mucosal immunology*. 3rd ed. Boston: Elsevier Academic Press; 2004. p. 353 - 4.
3. Farnworth ER. *Handbook of fermented functional foods*. 2nd ed. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2003. p. 114 - 5.
4. Mitsuoka T. Taxonomy and ecology of bifidobacteria. *Bifidobacteria Microflora*. 1984;3(1):11-28.
5. Siezen RJ, Wilson G. Probiotics genomics. *Microbial Biotechnol*. 2010;3(1):1-9.
6. Nissle A. Die antagonistische Behandlung chronischer Darmstörungen mit Colibakterien. *Med Klin*. 1918;2:29 - 33.
7. Goldin BR, Gorbach SL. Clinical indications for probiotics: an overview. *Clin Infect Dis*. 2008;46 Suppl 2:S96-100.
8. Hoffman FA, Heimbach JT, Sanders ME, Hibberd PL. Executive summary: scientific and regulatory challenges of development of probiotics as foods and drugs. *Clin Infect Dis*. 2008;46 Suppl 2:S53-7.
9. Rettger LF, Levy MN, Weinstein L, Weiss JE. *Lactobacillus*



acidophilus and its therapeutic application. London: Yale University Press; 1935.

10. Heasman M, Mellentin J. The functional foods revolution: healthy people, healthy profits. London: Taylor & Francis Ltd; 2001.
11. Silva M, Jacobus NV, Deneke C, Gorbach SL. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987;31(8):1231–3.
12. Conway PL, Gorbach SL, Goldin BR. Survival of lactic acid bacteria in the human stomach and adhesion to intestinal cells. *J Dairy Sci*. 1987;70(1):1–12.



Definicija PROBIOTIKA

Pojam probiotik dolazi od grčkih reči pro+bios što znači “za život” i smatra se da ga je prvi put upotrebio Kollath 1953. godine kada je opisivao organske i anorganske dodatke hrani koji su potrebni za očuvanje zdravlja bolesnika koji boluju od malnutricije (1).

Lilly and Stillwell su 1965. godine opisali probiotike kao “supstance koje izlučuje jedan mikroorganizam, a koje stimuliraju rast drugog mikroorganizma” te su ih na taj način suprotstavili pojmu antibiotika (2).

Sperti je 1971. definisao probiotike kao ekstrakte tkiva koji stimuliraju rast mikroorganizama (3), dok je prvu definiciju, koja je slična današnjoj, upotrebio je Parker koji ih je definisao kao organizme i supstance koji dovode do ravnoteže u crevnim mikrobima (4).

Takva opšta definicija nije bila zadovoljavajuća, jer je uključivala reč supstance, te u se zbog toga u tu kategoriju ubrajali brojni dodaci, uključujući i antibiotike. Stoga je 1989. godine Fuller revidirao definiciju ističući važnost da se radi o živim organizmima, te je predložio definiciju koju je, međutim,

ograničio na životinje, a glasila je “živi mikroorganizmi koji imaju pozitivan učinak na životinje poboljšavajući ravnotežu crevne flore” (5).

Havenaar 1992. godine definisao probiotike kao „žive mono ili mešane kulture mikroorganizama koji, ako se daju ljudima ili životinjama, imaju pozitivan učinak na domaćina poboljšavajući im mikrofloru“ (6).

Međutim, i dalje se tragalo za tačnom definicijom, te je Salminen 1996. godine dao definiciju po kojoj su probiotici “žive kulture mikroba ili dijetetski proizvodi koji sadrže navedene kulture i imaju pozitivan učinak na zdravlje i ishranu domaćina” (7).

Definiciju je Salminen revidirao 1998. u sledeću „probiotici su živi mikroorganizmi ljudskog porekla, koji se upotrebljavaju kao dodatak hrani ili farmaceutski proizvodi, koji preživljavaju prolazak kroz gornji deo gastrointestinalnog trakta, prolazno kolonizuju crevo adhezijom za crevni epitel i imaju pozitivan učinak na zdravlje domaćina (8).

Svetska zdravstvena organizacija (World Health Organization (WHO) u oktobru 2001. godine definiše probiotike kao žive mikroorganizme koji “kada se primenjuju u odgovarajućim količinama, mogu da imaju pozitivan efekat na zdravlje domaćina”. Organizacija za hranu i poljoprivredu (Food and Agriculture Organization (FAO) i WHO su u maju 2002. godine izdali Smernice za procenu probiotika u hrani (9).

Definicija probiotika je revidirana 2014. godine, u smislu da svaka tvrdnja da je nešto probiotik mora imati dobrobit za zdravlje domaćina dokazanu u kontrolisanim studijama (10).



Marcel Roberfroid uvodi pojam prebiotik. Definicija prebiotika je revidirana 2007. godine i glasi “selektivno fermentisani sastojak koji dozvoljava specifične promene, kako u kompoziciji i / ili aktivnosti u gastrointestinalnoj mikroflori, koja donosi dobrobiti za opšte stanje i zdravlje domaćina” (11).

2013. godine je profesor psihijatrije Ted Dinan koristio termin psihobiotik, na osnovu studija koje su pokazale da mikroflora creva utiče na ponašanje ljudi (11).

Probiotici su živi mikroorganizmi koji dati u dovoljnim količinama mogu da imaju pozitivan efekat na zdravlje domaćina, a čija ja dobrobit dokazana u kontrolisanim studijama.

Literatura:

1. Hamilton-Miller JM, Gibson GR, Bruck W. Some insights into the derivation and early uses of the word ‘probiotic’. Br J Nutr. 2003;90(4):845.
2. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. Science. 1965;147(3659):747–8.
3. Sperti GS. Probiotics. Westport, Connecticut: Avi Publishing Company; 1971.
4. Parker RB. Probiotics, the other half of the antibiotic story. Anim Nutr Health. 1974;29:4 – 8.
5. Fuller R. Probiotics in man and animals. J Appl Bacteriol. 1989;66(5):365 – 78.
6. Havenaar R, Brink B, Huis In’t Veld JHJ. Probiotics: a general view. In: Fuller R, editor. Scientific basis of the probiotic use. London: Elsevier

- Applied Science Publishers; 1992. p. 151–70.
7. Salminen S. Uniqueness of probiotic strains. *IDF Nutr News Lett.* 1996;5:16–8.
 8. Salminen S, von Wright A, Morelli L, Marteau P, Brassart D, de Vos WM, et al. Demonstration of safety of probiotics - a review. *Int J Food Microbiol.* 1998;44(1-2):93-06.
 9. World Health Organization [homepage on the Internet]. Guidelines for the evaluation of probiotics in food [cited 2019 Mar 23]. Available from: www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
 10. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506–14.
 11. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr.* 2007;137(3 Suppl 2):S830 – 7.
 12. Anderson SC, Cryan JF, Dinan T. The psychobiotic revolution: mood, food, and the new science of the Gut-Brain connection. Washington, DC: National Geographic Partners; 2017.

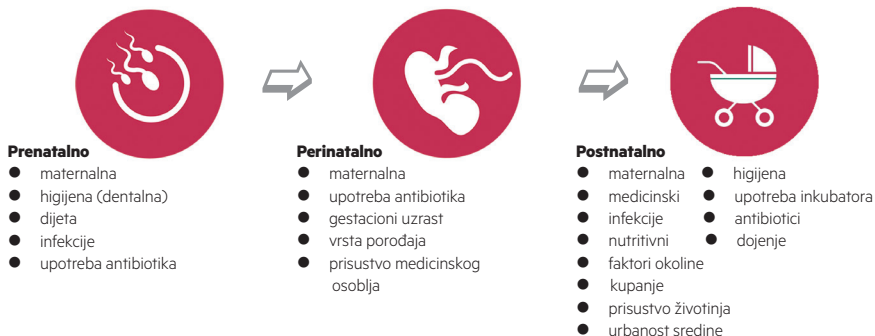




Formiranje crevne MIKROBIOTE

Ranije se smatralo da fetus raste u sterilnim uslovima u materici majke i da dete prvu dozu probiotika dobija prilikom vaginalnog porođaja prolaskom kroz vaginalni kanal majke, time kolonizujući svoje crevo bakterijama koje odgovaraju majčinoj vaginalnoj flori. Prema savremenim saznanjima crevo fetusa biva kolonizovano još u materici mikroorganizmima koji se podudaraju sa majčinom oralnom, vaginalnom i crevnom florom. Poslednjih godina su objavljene studije koje pokazuju da ni placenta, ni amnionska tečnost nisu sterilne, i da fetus svoju prvu dozu probiotika dobija intrauterino, najvećim delom gutajući amnionsku tečnost (1). Postoji više faktora koji utiču na rano formiranje crevne mikrobiote deteta.

Slika. Faktori koji utiču na rano formiranje crevne mikrobiote



Ključnu ulogu u formiranju crevne flore deteta ima majka. **Normalan sastav majčine oralne, vaginalne i crevne flore** presudno utiče na razvoj crevne mikrobiote novorođenčeta (2). Kariozni zubi, upala desni zuba (peridontitis), abnormalna vaginalna mikrobiota, crevna disbioza, aktivna bakterijska infekcija ili upotreba lekova (pre svega antibiotika), tokom trudnoće menjaju sastav crevne flore deteta, podstičući prevremeni porođaj.(3). Prisustvo patogenih bakterija u amnionskoj tečnosti aktivira urođeni imuni odgovor, a proizvodnja prostaglandina povećava kontraktilnost materice, izazivajući prevremeno rođenje deteta (4). Čak 61.1% bakterija dokazanih u mekonijumu prematurusa mlađeg od 33 gestacione nedelje je nađeno i u amnionskoj tečnosti, a naročito *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Photorhabdus* i *Tannerella*, koji imaju negativnu korelaciju sa gestacijskom dobi i podstiču upalne reakcije, čime sugerišu uzročnu ulogu u prevremenom porođaju. (4).

Gestacijska starost pri rođenju je jedan od glavnih faktora koji definiše profil mikrobiote creva. Prevremeno rođena novorođenčad, u poređenju sa decom rođenom u terminu, imaju veće stope nepoželjne anaerobne bakterijske kolonizacije. Prevremeno rođena deca imaju veoma visok broj *Bifidobacterium* i visok broj *Collinsella*, a nizak broj *Enterobacteriaceae* i *Streptococcus* kolonija u stolici, što ima reperkusije kasnije u toku razvoja, jer je dokazano da ta deca u uzrastu 18 meseci imaju manje razvijeno masno tkivo.

Novorođenčad rođena bliže terminu dostižu ranije poželjnu crevnu mikrofloru. (5) Prematuritet je zbog nezrelosti celog organizma povezan sa raznim komorbiditetima, kao što je nekrotizirajući enterokolitis, respiratorni distress sindrom i slično, što produžava boravak u bolnici i ne retko zahteva lečenje u jedinicama intenzivne nege. Pored toga, u neonatalnim jedinicama intenzivne njege, **upotreba antibiotika širokog spektra** doprinosi smanjenju broja crevnih bakterija, stvarajući ograničenu populaciju mikroorganizama i podrazumeva izlaganje deteta rezistentnim sojevima mikroorganizama (6).



Na osnovu dosadašnjih saznanja možemo zaključiti da je kod prematurusa:

- nizak diverzitet crevne mikrobiote
- tipično samo tri vrste bakterija su pronađene u starosti od 10 dana uključujući:
 - ◆ enterobakterije kao što su *Escherichia coli coli* i *Klebsiella spp.*,
 - ◆ Enterokoke kao što je *Enterococcus faecalis* i
 - ◆ stafilokoke, kao što su *Staphylococcus epidermidis*,
Staphylococcus aureus i *Staphylococcus haemoliticus* su najčešće pronađeni,
 - ◆ svi ovi fakultativni anaerobni mikroorganizmi ostaju kasnije u toku života, na visokim nivoima u fekalnoj flori, i
 - ◆ u poređenju sa ročnom novorođenčadi, kolonizacija anaerobima, naročito bifidobakterijama, kasni (7).

Drugi ključan faktor za pravilan razvoj crevne flore novorođenčeta je **način porođaja**. Ukoliko je dete rođeno vaginalnim putem, prilikom prolaska kroz porođajni kanal dolazi u dodir sa vaginalnom florom majke, a dece rođena carskim rezom nemaju taj kontakt i njihova creva bivaju kolonizovana mikroorganizmima sa bolničkih površina i od mikroflore medicinskog osoblja.

Disbiozu creva novorođenčeta koje je došlo na svet carskim rezom dodatno kompromituje upotreba antibiotka zbog operativnog zahvata i duži boravak u porodilištu. Nažalost tako nastala disbioza crevne mikrobiote novorođenčeta, ukoliko se ne koriguje do kraja druge godine života, ostaje za ceo život. Jer bakterije sa kojima dete biva kolonizovano u toku trudnoće i pre druge godine života, predstavljaju deo stabilne, teško promenjive, flore pojedinca, koja određuje razvoj jedinke u pravcu zdrave osobe ili ukoliko je nastala disbioza u pravcu osobe koja ima povećan rizik za nastanak autoimunih bolesti

i metaboličkih poremećaja (8). Fekalna kolonizacija novorođenčadi rođenih carskim rezom bila je odložena.

Broj kolonija bakterija iz porodice *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* u stolici dece rođene carskim rezom dostigle su stopu vaginalno rođene dece prosečno za 1 mesec i 10 dana. Novorođenčad rođena carskim rezom bila su značajno ređe kolonizovana sa bakterijama iz grupe *Bacteroides fragilis* nego u vaginalno rođena deca, čak i nakon 6 meseci nakon rođena 36% za decu rođenu carskim rezom odnosno 76% za decu rođenu vaginalnim porođajem ($p = 0,009$), (9).

U Finskoj studiji pokazano je da čak i ni 7 godina nakon porođaja kod dece rođene carskim rezom ne dolazi do dostizanja crevne flore dece rođene vaginalnim porođajem. Kod dece uzrasta 7 godina, u stolici je značajno povećan broj kolonija *Clostridium* bakterija kod dece koja su vaginalno rođena u odnosu na decu rođenu carskim rezom ($p = 0,0055$), (10). Intestinalni trakt vaginalno rođene dece biva kolonizovan mikrobiotom koja je slična vaginalnoj mikrobioti majke, u kojoj dominiraju *Lactobacillus*, *Prevotella*, ili *Sneathia spp.*, dok kod dece rođene carskim rezom nastaje kolonizacija mikroorganizmima sa kože majke, a gde dominiraju *Staphylococcus*, *Corinebacterium* i *Propionibacterium spp* (11).

Način ishrane u prvim godinama života deteta veoma utiče na formiranje crevne mikrobiote. Nakon rođenja i inicijalne kolonizacije creva, kod svih novorođenčadi koja su dojena, bifidobakterije postaju dominantne, dok kod većine novorođenčadi hranjene adaptiranom mlečnom formulom nađene su pretežno bakterije iz porodice *Bacteroidesa* i bifidobakterija. Manji broj kolonija kod dojene dece su iz porodica laktobacila i streptokoka; dok su kod dece koja su hranjena formulama često nađene u stolici stafilokoke, *Escherichia coli* i klostridije (12).



Majčino mleko se smatra zdravim načinom programiranja crevne mikrobiote deteta. Različite komponente i funkcije majčinog mleka naglašavaju složene interakcije između mikroorganizmima, hrane i imunološkog sistema deteta, uključujući imunološko sazrevanje u smislu uspostavljanja i održavanja tolerancije prema antigenima iz hrane i autohtonoj mikrobioti.

Posebno su zanimljive interakcije između mikroorganizama u crevima i transformirajućeg faktora rasta (transforming growth factor, TGF-2) iz majčinog mleka. TGF-2 je od suštinskog značaja za toleranciju na životnu sredinu izazvanu antigenima iz majčinog mleka, umanjuje prekomerne inflamatorne odgovore u crevu, indukuje sazrevanje intestinalnog trakta i proizvodnju IgA antitela. Ovi procesi su takođe zavisni od autohtonih mikroorganizama u crevima. Prema ovoj hipotezi, bakterije iz materice majke se aktivno transportuju u mlečnu žlezdu i izlučuje u majčino mleko i tako se prenosi na dete u tolerogeni imuni milje, kome doprinosi TGF-2. Štaviše, ako majka koristi probiotike iz porodice laktobacila, nastaje povećan nivo TGF-2 u majčinom mleku i veći broj bifidobakterija u crevima dojenog deteta (13).

Davanje probiotika majci u toku trudnoće ima pozitivan efekat na zdravlje deteta, čak se može dokazati probiotski soj *Lactobacillus rhamnosus GG* koji je najispitivaniji probiotski soj na svetu, u signifikantnom broju u stolici deteta čak i tri meseca nakon porođaja, a da pri tome probiotik je davan samo majci u trudnici, a ne i detetu (8).

Formiranje crevne mikrobiote deteta započinje još prenatalno, praktično začecem i ključan period je prvih 1000 dana, odnosno prenatalni period (9 meseci odnosno 230 dana) i 2 godine (2 x 365 dana odnosno 730 dana) nakon rođenja, jer u tom periodu dete programira svoju crevnu mikrobiotu koju će nositi čitavog života, a koju je je nakon toga perioda moguće vrlo malo menjati (14-16).

Ovo je jedan od evolutivnih mehanizama za očuvanje života, jer je crevna disbioza je povezana sa nastankom alergijskih, autoimunih bolesti i tumora, te bi lako menjanje crevne mikrobiote bilo inkopatibilno sa životom (17).

Davanje probiotika trudnicama ima pozitivan efekat na formiranje crevne mikrobiote deteta i terapiju treba započeti vrlo rano, poželjno je od momenta koncepcije, odnosno začeca, ili bar u poslednjem trimestru trudnoće. Resetovanje, odnosno obnavljanje crevne mikrobiote novorođenčeta rođenog carskim rezom ili prevremeno, zatim deteta koje nije dojeno ili je primalo antibiotike u toku prve dve godine života treba započeti od prvog dana života primenom sojeva, kao što je *Lactobacillus rhamnosus* GG. Postoje dokazi da davanje probiotika prevenira nastanak nekrotizirajućeg enterokolisa, gojaznosti, dijabetesa, i slično, odnosno stanja pod čijim povećanim rizikom su ova deca, jer su imala loše uticaje na normalan razvoj crevne mikrobiote.

Literatura:

1. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses. *Microbiome*. 2017;5(1):48.
2. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014; 6(237):237ra65.
3. Teshome A, Yitayeh A. Relationship between periodontal disease and preterm low birth weight. *Pan Afr Med J*. 2016;24:215.
4. Ardisson AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG, Rechcigl KT, Li N, Drew JC, et al. Meconium microbiome analysis identifies

- 
- bacteria correlated with premature birth. *PLoS One*. 2014;9(3):e90784.
5. Dogra S, Sakwinska O, Soh SE, Ngom-Bru C, Brück WM, Berger B, et al. Dynamics of infant gut microbiota are influenced by delivery mode and gestational duration and are associated with subsequent adiposity. *MBio*. 2015;6(1):e02419-14.
 6. Arbolea S, Sánchez B, Solís G, Fernández N, Suárez M, Hernández-Barranco AM, et al. Impact of prematurity and perinatal antibiotics on the developing intestinal microbiota: a Functional Inference Study. *Int J Mol Sci*. 2016;17(5):649.
 7. Magne F, Suau A, Pochart P, Desjeux JF. Fecal microbial community in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(4):386-92.
 8. Moya-Pérez A, Luczynski P, Renes IB, Wang S, Borre Y, Anthony Ryan C, et al. Intervention strategies for cesarean section-induced alterations in the microbiota-gut-brain axis. *Nutr Rev*. 2017;75(4):225-40.
 9. Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28(1):19-25 .
 10. Salminen S, Gibson GR, McCartney AL, Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut*. 2004;53(9):1388-9.
 11. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(26):11971-5.
 12. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30(1):61-7.

13. Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(10):565-76.
14. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(5):428-38.
15. Mitsuoka T. Establishment of intestinal bacteriology. *Biosci Microbiota Food Health*. 2014;33(3):99-116.
16. Indrio F, Martini S, Francavilla R, Corvaglia L, Cristofori F, Mastrolia SA, et al. Epigenetic matters: the link between early nutrition, microbiome, and long-term health development. *Front Pediatr*. 2017;5:178.
17. Aron-Wisnewsky J, Clément K. The gut microbiome, diet, and links to cardiometabolic and chronic disorders. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(3):169-81.





Izbor PROBIOTIKA

Današnje tržište je preplavljeno različitim preparatima koji nose oznaku da su probiotici. Pri izboru probiotika treba se rukovoditi sledećim principima:

- bezbednost
- kvalitet
- soj
- doza izražena brojem kolonija
- oblik preparata
- rezistencija
- suplementi

Bezbednost

Postavlja se pitanje bezbednosti, naročito ako se zna da određeni probiot-ski mikroorganizmi pripadaju istim rodovima, kao i neki poznati patogeni (*Streptococcus*, *Bacillus* i *Enterococcus*), (1).

Kao što svaki probiot-ski soj ima specifičan klinički efekat, možda ima i pose-ban bezbednosni profil (2)..

Upotreba probiotika kod dece je generalno bezbedna, čak i kada se daju u visokim dozama.

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

Na osnovu sistematskog pregleda 622 randomizovane kontrolisane studije, iz 2011. godine, zaključeno je da se probiotici generalno smatraju bezbednim, da su neželjeni efekti su bili češći kod teško obolelih i kod upotebe mešavine različitih probiotskih sojeva, ako i da su dugoročni efekti upotrebe probiotika nepoznati (4). Ni osam godina kasnije nisu zabeleženi neželjeni efekti probiotika koji bi promenili njihov bezbedonosni profil.

Neželjeni efekti probiotika se u literaturi navode kao prikazi slučajeva ili serija slučajeva. Najčešće opisivani neželjeni efekti probiotika:

● gastrointerstinalne tegobe

- ♦ obično su simptomi blagi, kao što su abdominalni grčevi, mučnina, dijareja, nadutost i promenjen ukus, ali studije nisu opisale razliku u odnosu na placebo (5).

● sistemske infekcije probiotskim sojem

- ♦ Opisano su slučajevi izolacije probiotskog soja iz hemokulture, najčešće *Saccharomyces boulardii* i iz roda *Lactobacillus*, ali bi se to moglo obajsniti time što su oni i najčešće korišćeni probiotski sojevi.
- ♦ Rizik za septikemiju je naročito povećan kod prevremeno rođene novorođenčadi, imunokompromitovanih pacijenata (urođeni ili stečeni, kao što je primena imunomodulatorne terapije, zračenja i slično) ili vitalno ugroženih pacijenata u jedinicama intenzivne nege, koji imaju centralni venski kateter ili su na mehaničkoj ventilaciji, a tretirani su antibioticima širokog spektra. Manji faktori rizika su oštećena crevna barijera, sindrom kratkog creva, davanje probiotika preko jejunostome i bolesnici sa oštećenim srčanim zaliscima (5-12).

● neželjeni metabolički efekti

- ◆ Upotreba probiotika se povezuje sa nastankom laktatne acidoze, kod pacijenata sa sindromom kratkog creva i tokom prve 2 nedelje života kod dece koja su hranjena mlečnom formulom koja sadrži probiotike (13, 14).
- ◆ Laktatna acidoza je uzrokovana fermentacijom ugljenih hidrata pomoću mlečno kiselinskih bakterija kao što su laktobacili i bifido bakterije u crijevima (15,16)
- ◆ Lukasik i sar. su sistematskim pregledom literature objavljene od 2005-2017. godine identifikovali pet randomizovanih kontrolisanih studija koje se bave ovom problematikom, a koje su obuhvatile ukupno 544 zdrave dece uzrasta do 12 meseci i pokazali su da probiotici i fermentisane mlečne formule nisu izazvale laktatnu acidozu kod zdrave dece (17).
- ◆ Redovna konzumacija probiotika, određenih sojeva bakterija i gljivica, dovodi se u vezu sa poboljšanjem serumskog lipidnog profila. Potencijalni mehanizmi odgovorni za hipoholesterolemijski efekat probiotika su: dekonjugaciju žučnih soli, modulacija metabolizam lipida, smanjena apsorpcija holesterola iz creva, inkorporacija i asimilacija holesterola u ćelijskoj membrani probiotika, inhibicija ekspresije transportera holesterola u crevima i inhibicija sinteza holesterola u jetri (18).

● prenos gena koji nose rezistenciju na antibiotike

Neki se probioski sojevi ne koriste kod dece, kao što je *Enterococcus faecium* SF68, zbog mogućeg prenosa gena za otpornost na vankomicin (19).

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

- ♦ Prenos gena antimikrobne rezistencije obično se vezuje za rod *Lactobacillus*, koji je prirodno otporan na vankomicin (20).
- ♦ *Lactobacillus rhamnosus GG* nema plazmide koji sadrže prenosive ili drugu otpornost na antibiotike (21).
- ♦ *Lactobacillus reuteri ATCC 55730* je imao sposobnost prenosa otpornosti na tetraciklin i linkomicin, te je zamenjen novim sojem, *Lactobacillus reuteri DSM 17938* (22).

Upotreba probiotika kod dece je generalno bezbedna. Probiotike treba oprezno upotrebljavati kod pacijenata koji su prevemeno rođeni, imunokompromitovani, imaju sindrom kratkog creva, malignu bolest ili bolest srčanih zalistaka, ili su vitalno ugroženi, kao i u situacijama kada imaju plasiran centralni venski kateter.

Kvalitet

Prema definicija probiotika, koja je razvijena od strane stručne komisije Svet-ske zdravstvene organizacije 2001. godine, a potom je revidirana 2014. go-dine i konsenzusom prihvaćena izmena je objavljena od strane Hila i autora, probiotici se definišu kao živi mikroorganizmi koji, kada se daju u adekvat-nim količinama, daju zdravstvenu dobrobit domaćinu, potvrđenu u naučnim studijama. Hrana koja sadrži žive ili aktivne kulture mikroorganizama, kao što su fermentisana hrana i fekalna transplantacija nisu probiotici.

Kontrola kvaliteta probiotskih proizvoda na tržištu je najčešće određena načinom na koji je određeni probiotski proizvod kategorisan i registrovan, odnosno da li je probiotski proizvod registrovan kao:

- **Hrana koja sadrži probiotik ili dijetetski suplement** bez specifične zdra-vstvene tvrdnje, mora da poseduje dokaze o efikasnosti za opšte dobro, u vidu dobro kontrolisanih studija na ljudima, pri tome dokazi ne moraju biti generisani za određeni soj

- **Probiotik u hrani ili suplementi sa specifičnim zdravstvenim tvrdnjama**, mora da sadrži definisan probiotski soj 1 ili više, kao i da obezbedi isporuku vijabilnih sojeva u odgovarajućem broju do kraja trajanja proizvoda, pri tome mora postojati dokaz o specifičnom pozitivnom efektu na zdravlje ljudi u vidu dobro vođenih i kontrolisanih studija.

- **Probiotski lek** sadrži definisan probiotski soj 1 ili više, osim toga garantuje isporuku vijabilnih sojeva u odgovarajućem broju do kraja trajanja proizvoda, a pri tome poseduje dokaz o specifičnom pozitivnom efektu na zdravlje ljudi dobro vođenim i kontrolisanim studijama, pri čemu procena koristi i rizika je takva da opravdava upotrebu probiotika (23).

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

Većina probiotičkih preparata je prema tome kontrolisana na osnovu znatno slabijih kriterijuma, nego što su kontrolisani lekovi.

ESPGHAN radna grupa za probiotike i prebiotike dala je preporuke za kontrolu kvaliteta probiotičkih preparata (24):

- 1.** Probiotici se mogu bitno razlikovati po svom uticaju na zdravlje. Dakle, potrebna je precizna identifikacija mikroorganizama prema soju za tumačenje dokumentovanog uticaja na zdravlje.
- 2.** Bez obzira na oblast na koju se odnosi (istraživanje, proizvodnja, kontrola kvaliteta i nadgledanje finalnog proizvoda) treba razlikovati probiotičke proizvode namenjene poboljšanju normalne ishrane u zdravoj populaciji od probiotičkih proizvoda sličnih lekovima koji su indikovani za specifične indikacije. Potrebna su stroga klinička ispitivanja za odgovarajuće indikacije.
- 3.** Probiotičke proizvode treba podvrgnuti sistematskoj kontroli kvaliteta od strane nadležnih organa da bi se potvrdila vijabilnost i identifikacija mikroorganizma do nivoa soja/sojeva. Rezultate ovih evaluacija bi trebalo objaviti.
- 4.** S obzirom na brzo razvijajuću tehnologiju, kontrola kvaliteta treba da se obavlja u sertifikovanim laboratorijama koristeći validne i standardizovane metode. Standardizovanu i validnu kontrolu treba da obavljaju referentne laboratorije pod pokroviteljstvom odgovarajućih regulatornih agencija.
- 5.** Preporuke 3 i 4 treba da se primenjuju na sve probiotičke proizvode, ali su obavezne za proizvode koji su namenjeni za upotrebu kod ranjivih grupa u populaciji, kao što su novorođenčad (prevremena ili ročna), odojčad i deca, ili u definisanim kliničkim stanjima ili ako se prodaju kao farmaceutski proizvodi.



6. Neželjeni efekti, potencijalno povezani sa probiotskim proizvodima, trebalo bi da budu prijavljeni i da se o njima vodi evidencija od strane zdravstvenih organa.

Na bazi literature autori su zaključili da je većina studija objavila više od jedne oznake nedoslednost u većini testiranih proizvoda.

Da bi se osiguralo da će pacijent dobiti probiotski proizvod koji zadovoljava traženi kvalitet, mora postojati stroga sistemska kontrola kvaliteta (redovna, validna, standardizovana) ovih proizvoda od strane nezavisnih organa, čiji će rezultati biti transparentni, odnosno dostupni širokoj javnosti na uvid.

Soj

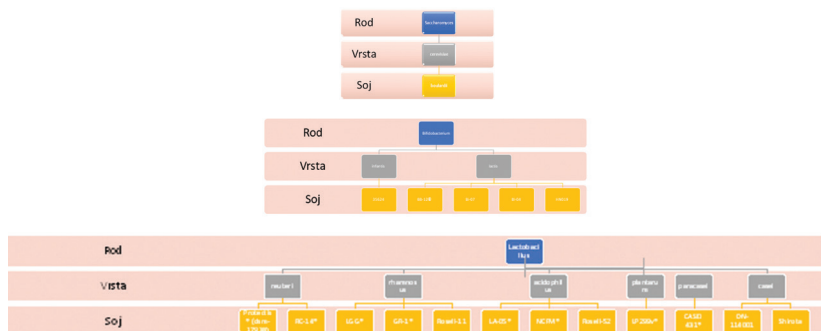
Mikroorganizmi koji se koriste kao probiotici moraju zadovoljiti nekoliko kriterija (25):

- ljudskog porekla,
- nepatogeni,
- rezistentni na digestiju tokom prolaza kroz gastrointestinalni trakt,
- stabilni u kiseloj sredini i otporni na žuč,
- adhezija na ciljanu sluzokožu,
- perzistiraju u digestivnom traktu,
- proizvodnja antimikrobnih substanci,
- modifikacija imunološkog sistema,
- uticaj na metabolizam.

Svaki probiotik ima individualne i multiple mehanizme dejstva koji su specifični za svaki soj posebno.

Bakterije koje se upotrebljavaju kao probiotici moraju biti navedene u preparatima do nivoa soja. U pedijatrijskoj praksi se najčešće koriste probiotici koji sadrže gljivicu *Saccharomyces boulardii* i bakterije iz grupe *Lactobacillus* ili *Bifidobacterium*, a ređe se koriste *Bacillus coagulans*, *Escherichia coli* Nissle 1917, *Streptococcus salivarius* ili iz grupe *Enterococcusa*. (vidi sliku)

Probiotski efekti su soj specifični.



Doza

Doza probiotika se izražava brojem kolonija (colony-forming unit, CFU). Ova jedinica se u mikrobiologiji koristi za procenu broja vitalnih bakterija ili gljivičnih ćelija u uzorku. Jedino se doza probiotske gljivice *Saccharomyces boulardii* se može izražavati i u miligramima.

Dokazano je da učinak probiotika ne zavisi samo o njegovoj vrsti već i o upotrebljavanoj dozi. Preparat probiotika mora imati određeni minimalni broj CFU po dozi da bi bio efikasan (26).

Smatra se da pozitivni učinak probiotika nije moguć bez dnevnog unosa zavisno od soja bar od 10^6 do 10^{10} CFU (27).

Za terapijsku efikasnost neophodne su više doze probiotika, 10^9 do 10^{10} CFU, dok se u preventivne svrhe upotrebljavaju doze od 10^6 do 10^9 CFU (28).

U probiotskim preparatima doze se kreću od nekoliko miliona CFU dnevno do 600 milijardi CFU-a (za hronični pouchitis) i 3,6 triliona CFU (za remisiju ulcerativnog kolitisa). Doza *Saccharomices boulardii* koja se koristi u većini

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

studija je između 250 i 500 mg dnevno. Što se tiče *Lactobacillus spp*, *Bi-fidobacterium spp* i kombinacija drugih probiotičkih bakterija za najbolje proučene indikacije (kao što je prevencija AAD i prevencija i lečenje AGE), minimalna dnevna doza treba da bude u rasponu od 5 do 10 milijardi (29).

Probiotici imaju dozno zavisani efekat.

Oblik preparata

Probiotički preparati se mogu naći u nekoliko farmaceutičkih oblika: kapsule, tablete, suspenzije, kesice sa prahom, sprejevi, i slično (1).

Oblik probiotičkog preparata treba da bude prilagođen uzrastu deteta i načinu upotrebe.

Rezistencija

Probiotičke bakterije su generalno ekstremno osetljivi na uslove iz spoljašnje sredine: vlagu, prisustvo kiseonika, temperaturu i kiselu sredinu. Zato je neophodno da probiotički soj bude otporan na kiselu sredinu želuca i enzime digestivnog trakta, tako da nepromenjen stiže u creva, gde pokazuje lokalno dejstvo. Ovu rezistenciju poseduje sam probiotički soj ili se postiže određenim tehnološkim procesima prilikom proizvodnje. Često se istim tehnološkim postupkom obezbežuje i otpornost prema uslovima spoljašnje sredine, tako da većina komercijalnih preparata više ne zahteva hladni lanac prilikom čuvanja.



Vecchione i sar. su procenjivali kvantitativne i kvalitativne aspekte i održivost probiotičkih preparata dostupne u Italiji u simuliranim uslovima želuca i creva. Ovo in vitro istraživanje sprovedeno je sa dva različita veštačka želučana soka i rastvorom pankreatina i žučnih soli, da se dobiju informacije o rezistenciji probiotika na uslove koji se nalaze u gornjim partijama gastrointestinalnog trakta. Otpornost probiotičkih sojeva na kiselinu i žuč su bili izuzetno varijabilni u zavisnosti od preparata (30).

Oralni probiotici moraju biti sposobni da prežive prolaz kroz želučanu sredinu i proksimalni deo tankog creva. Rezistenciju probiotika je teško ispitati, jer se u gornjim delovima gastrointestinalnog trakta zavisno od načina ishrane i samog organizma domaćina veoma menja sredina, zavisno od brzine peristaltike, sastava intestinalnih tečnosti, pH i vremena (cirkardijalni ritam i vreme proteklo od prethodnog obroka), (31).

Neophodno da probiotički soj bude otporan na kiselu sredinu želuca i enzime digestivnog trakta, tako da nepromenjen stiže u creva.

Suplementi

Ne retko se probiotičkim preparatima dodaju vitamini i minerali, što može da promeni ukus i stabilnost preparata.

Primena probiotičkih preparata koji su obogaćeni suplementima, opravdana je jedino u slučaju kada ona ne menja stabilnost preparata i kada je primena suplementa opravdana.

Literatura:

1. Hojsak I, Fabiano V, Pop TL, Goulet O, Zuccotti GV, Çokuğraş FC, et al. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. *Acta Paediatr.* 2018;107(6):927–37.
2. Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis.* 2015;60 Suppl 2:129-34.
3. Hempel S, Newberry S, Ruelaz A, Wang Z, Miles JN, Suttorp MJ, et al. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2011;(200):1-645.
4. Snyderman DR. The safety of probiotics. *Clin Infect Dis.* 2008;46 Suppl 2:104-11.
5. Kelesidis T, Pothoulakis C. Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. *Therap Adv Gastroenterol.* 2012;5(2):111-25.
6. Lolis N, Veldekis D, Moraitou H, Kanavaki S, Velegraki A, Triandafyllidis C, et al. *Saccharomyces boulardii* fungaemia in an intensive care unit patient treated with caspofungin. *Crit Care.* 2008;12(12):414.
7. Lherm T, Monet C, Nougier B, Soulier M, Larbi D, Le Gall C, et al. Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2002;28(6):797-801.
8. Mackay AD, Taylor MB, Kibbler CC, Hamilton-Miller JM. *Lactobacillus* endocarditis caused by a probiotic organism. *Clin Microbiol Infect.* 1999;5(5):290-2.
9. Kunz AN, Noel JM, Fairchok MP. Two cases of *Lactobacillus* bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38(4):457-8.

- 
10. 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(3):278-80.
 11. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics*. 2005;115(1):178-81.
 12. Vahabnezhad E, Mochon AB, Wozniak LJ, Ziring DA. *Lactobacillus* bacteremia associated with probiotic use in a pediatric patient with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(5):437-9.
 13. Papagaroufalos K, Fotiou A, Egli D, Tran LA, Steenhout P. A randomized double blind controlled safety trial evaluating d-lactic acid production in healthy infants fed a *Lactobacillus reuteri*-containing formula. *Nutr Metab Insights*. 2014;7:19-27.
 14. Munakata S, Arakawa C, Kohira R, Fujita Y, Fuchigami T, Mugishima H. A case of D-lactic acid encephalopathy associated with use of probiotics. *Brain Dev*. 2010;32(8):691-4.
 15. Oh MS, Phelps KR, Traube M, Barbosa-Saldivar JL, Boxhill C, Carroll HJ. D-lactic acidosis in a man with the short-bowel syndrome. *N Engl J Med*. 1979;301(5):249-52.
 16. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. D-lactic acidosis. A review of clinical presentation, biochemical features, and pathophysiologic mechanisms. *Medicine (Baltimore)*. 1998;77(2):73-82.
 17. Łukasik J, Salminen S, Szajewska H. Rapid review shows that probiotics and fermented infant formulas do not cause d -lactic acidosis in healthy children. *Acta Paediatr*. 2018;107(8):1322-6.
 18. Reis SA, Conceição LL, Rosa DD, Siqueira NP, Peluzio MCG. Mechanisms responsible for the hypocholesterolaemic effect of regular consumption of probiotics. *Nutr Res Rev*. 2017;30(1):36-49.

19. Lund B, Edlund C. Probiotic *Enterococcus faecium* strain is a possible recipient of the *vanA* gene cluster. *Clin Infect Dis*. 2001;32(9):1384-5.
20. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr*. 2006;83(6):1256-64.
21. Snyderman DR. The safety of probiotics. *Clin Infect Dis*. 2008;46 Suppl 2:104-11.
22. Rosander A, Connolly E, Roos S. Removal of antibiotic resistance gene-carrying plasmids from *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and characterization of the resulting daughter strain, *L. reuteri* DSM 17938. *Appl Environ Microbiol*. 2008;74(19):6032-40.
23. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-14.
24. Kolacek S, Hojsak I, Berni Canani R, Guarino A, Indrio F, Orel R, et al. Commercial probiotic products: a call for improved quality control. A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(1):117-24.
25. Dunne C, O'Mahony L, Murphy E, et al. In vitro selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings. *Am J Clin Nutr* 2001;73(suppl):386S-92S.
26. Coeuret V, Gueguen M, Vernoux JP. Numbers and strains of lactobacilli in some probiotic products. *Int J Food Microbiol*. 2004;97(2):147 - 56.
27. Lee YK, Salminen S. The coming of age of probiotics. *Trends Food Sci Technol*. 1995;6(7):241-5.
28. Bernardeau M, Gueguen M, Vernoux JP. Beneficial lactobacilli in food and feed: long-term use, biodiversity and proposals for specific and



- realistic safety assessments. *FEMS Microbiol Rev.* 2006;
30(4):487 - 513.
29. Kligler B, Hanaway P, Cohrsen A. Probiotics in children. *Pediatr Clin North Am.* 2007;54(6):949–67.
 30. Vecchione A, Celandroni F, Mazzantini D, Senesi S, Lupetti A, Ghelardi E. Compositional quality and potential gastrointestinal behavior of probiotic products commercialized in Italy. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:59.
 31. Corcoran BM, Stanton C, Fitzgerald GF, Ross RP. Survival of probiotic lactobacilli in acidic environments is enhanced in the presence of metabolizable sugars. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71(6):3060–7.





Prevenција ATOPIJSKOG MARŠA

Atopijski marš predstavlja progresiju razvoja atopijskih/alergijskih bolesti u detinjstvu, počev od pojave atopijskog dermatitisa (AD), zatim imunoglobulin E posredovane alergije na hranu, astme i na kraju alergijskog rinitisa sa ili bez oralno alergijskog sindroma (1).

U poslednjih desetak godina alergijske bolesti u detinjstvu su u stalnom porastu. Sada se procenjuje da je svako četvrto dete alergično, a predpostavlja se da će do 2020. godine svako drugo dete biti alergično.

Produkcija imunoglobulina E počinje u 11. gestacijskoj nedelji. U krvi pupčanka ne detektuju se specifična IgE na inhalacione ili nutritivne alergene. Na rođenju nisu prisutni klinički simptomi atopije sem uočljive suve kože. Ali ako se pojavi transepidermalni gubitak vode (2. dan i 2. mesec života) razvije se ekcem tokom 1. godine života.

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

Za razvoj alergijskih bolesti odgovorni su ne samo genetski faktori već i faktori okruženja tj *"in utero"* izloženost životnoj sredini, kao što su atopijski status, ishrana i gojaznost majke, pušenje i korišćenje lekova tokom trudnoće, godišnje doba na rođenju, gestaciona zrelost itd.

Primarnom odnosno sekundarnom prevencijom možemo da preveniramo i zaustavimo atopijski marš. Primarna prevencija podrazumeva intervenciju pre pojave AD i na taj način se prevenira pojava AD kao i kasnijeg razvoja alergija. To podrazumeva izgradnju i održavanje odbrambene funkcije kože odojčadi (emolientne kreme), obavezno dojenje, upotrebu probiotika i vitamina D tokom trudnoće i dojenja, kao i tokom prvih par meseci života pa do godinu dana, kao i rano uvođenje alergogenih namirnica u ishranu odojčadi. Sekundarna prevencija podrazumeva intervenciju kada se već razvio AD, ali ne i druge alergije.

Prema Svetskoj alergološkoj organizaciji (WAO) probiotici su živi mikroorganizmi koji ako se primenjuju u adekvatnim količinama pružaju zdravstvenu korist. To su kulture potencijalno korisnih bakterija koje pozitivno deluju na domaćina povećanjem ravnoteže mikroorganizama, uspostavljaju normalnu crevnu propustljivost i mikroekologiju creva. Poboljšavaju imunološku funkciju crevne barijere i smanjuju stvaranje proinflamatornih citokina (interleukina (IL), IL-4, IL-5, IL-13) koji su odgovorni za nastanak Th2 inflamacije. Imaju sposobnost indukcije imunomodulatornog citokina IL-10 i uspostavljaju ponovo Th1/Th2 ravnotežu, jer je na rođenju prisutan Th2 fenotip.

Isolauri i sar su pokazali u placebo kontrolisanoj studiji da 27 odojčadi sa ekcemom koja su bila na prirodnoj ishrani i dobijala *Bifidobacterium lactis Bb-12* i *Lactobacillus rhamnosus GG* u odnosu na placebo, imala su signifikantno smanjenje SCORAD zbira i eozinofilnog proteina X u urinu (2).



Majamaa i sar su pokazali da je došlo do signifikantnog poboljšanja ekcema, smanjenja fetalne koncentracije 1-antitripsina i TNF, kao i povećanje koncentracije IL-10 i “down” regulacije proinflamatornih citokina i sinteze IgE, kod odojčadi sa alergijom na proteine kravljeg mleka i ekcemom, a koja su uz hipoalergogena mleka dobijala *Lactobacillus rhamnosus* GG u odnosu na placebo (3).

Signifikantni porast IL-10 u serumu devetoro odojčadi sa AD i alergijom na proteine kravljeg mleka koja su dobijala *Lactobacillus rhamnosus* GG, pokazali su Pessi i sar (4).

Kaliomaki i sar su radili duplo slepu, placebo kontrolisanu studiju tj. davali su *Lactobacillus* GG prenatalno majkama atopičarima i postnatalno odojčadi, u trajanju od 6 meseci. “Endpoint” je bio razvoj ekcema u 2. godini života. Pokazali su da je došlo do signifikantnog porasta ekcema u placebo grupi, a preventivni efekat *Lactobacillus* GG je bio prisutan i posle 4. godine života tj nije se pojavio ekcem (5).

Imunomodulatorni efekat *Lactobacillus rhamnosus* GG, Kirjavainen i sar su pokazali kroz duplo slepu placebo kontrolisanu studiju, tj davali su *Lactobacillus rhamnosus* GG 62 majkama 4 nedelje pre porođaja i 3 meseca tokom dojenja, kao i odojčadi. U mleku majki koje su primale probiotik bio je povećan imunoprotektivni potencijal mleka kao i nivo antiinflamatornog TGFb2, u odnosu na placebo (6).

Studija PandA je duplo slepa, randomizovana, placebo kontrolisana studija u kojoj je davana kombinacija sojeva: *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* i *Lactococcus lactis*, majkama sa atopijom 2 meseca prenatalno i odojčadi u prvih 12 meseci života. Preventivno dejstvo je bilo prisutno u prva

3 meseca života sa značajnim promenama u crevnoj mikrobioti i smanjenju produkcije IL-5 (7).

Metaanalizom Zhanga i sar pokazano je da ne samo davanje probiotika prenatalno i postnatalno već i dužina davanja probiotika, smanjuje rizik od atopije kod porodica sa visokim rizikom za pojavu alergije i razvoja hipersenzitivnih reakcija na hranu kod dece. Deca rođena carskim rezom mogu da imaju posebnu korist nakon davanja probiotika. Ovo se objašnjava time da davanjem prenatalno probiotika majkama mogu biti prenešene povoljne/dobre bakterije tokom porođaja novorođenčadima. Imunomodulacijom dolazi do promena u sastavu majčinog mleka što može da bude od koristi u prevenciji razvoja alergija. Davanje probiotika tokom prvih meseci života dovodi do modulacije u sazrevanju imunog odgovora (8).

Po preporukama Evropske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (EAACI) na osnovu dosadašnjih objavljenih studija još uvek nema dovoljno dokaza da se podrži upotreba probiotika za prevenciju alergije na hranu (9).

Wang i sar su pokazali da davanje *Lactobacillus paracasei*-33 deci sa perinatalnim alergijskim rinitisom dolazi do poboljšanja kvaliteta života (modifikovani pedijatrijski uputnik), (10).

Davanjem *Bacillus clausii* deci sa alergijskim rinitisom Cipanardi i sar su pokazali da je došlo do značajnog poboljšanja u nazalnom TSS (total scor symptoms), smanjenja nazalne eozinofilije i broja dana korišćenja antihistaminika (11).

Dve metaanalize iz 2013. godine potvrdile su da nema dovoljno dokaza da se podrži perinatalno davanje probiotika u prevenciji astme ili vizinga kod dece (12,13).

Wei i sar su metaanalizom randomizovanih kontrolisanih studija potvrdili da nema dovoljno dokaza da se podrži preporuka upotrebe probiotika u prevenciji astme kod odojčeta (14).

Probiotici dati prenatalno i postnatalno smanjuju rizik od atopije i alergije na hranu. Mogu biti od pomoći u respiratornim bolestima ali ne i u prevenciji astme.

Literatura:

1. Atanasković-Marković M, Tmušić V, Janković J. Probiotics in prevention of atopic march: myth or reality? *Central Eur J Paediatr*. 2019;15(1):23-9.
2. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(11):1604-10.
3. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(2):179-85.
4. Pessi T, Sutas Y, Hurme M, Isolauri E. Interleukin-10 generation in atopic children following oral *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(12):1804-8.
5. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Pentti K, Pertti K, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;357(9262):1076-9.
6. Kirjavainen PV, Arvola T, Salminen SJ, Isolauri E. Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: a target of bifidobacterial therapy at weaning? *Gut*. 2002;51(1):51-5.

7. Niers L, Martín R, Rijkers G, Sengers F, Timmerman H, van Uden N, et al. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study). *Allergy*. 2009;64(9):1349-58.
8. Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Zhang Q, Shakya S, Li ZY. Probiotics for prevention of atopy and food hypersensitivity in early childhood: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):e2562.
9. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic reviews. *Allergy*. 2014;69(5):590-601.
10. Wang MF, Lin HC, Wang YY, Hsu CH. Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(2):152-8.
11. Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I, Tosca A. *Bacillus clausii* effects in children with allergic rhinitis. *Allergy*. 2005;60(5):702-3.
12. Elazab N, Mendy A, Gasana J, Viera ER, Quizon A, Forno E. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics*. 2013;132(3):e666-76.
13. Azad MB, Coney JG, Kozyrskyj AL, Field CJ, Ramsey CD, Backer AB, et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f6471.)
14. Wei X, Jiang P, Liu J, Sun R, Zhu L. Association between probiotic supplementation and asthma incidence in infants: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Asthma*. In press. DOI: 10.1080/02770903.2018.1561893.







Prevenција INFEKCIJA

Infekcija predstavlja inflamatorni odgovor organizma na prisustvo mikroorganizama (1).

Pedijatrijska populacija ima povećan rizik za nastanak infekcije, što ima značajne socijalne i ekonomske posledice, jer veća učestalost infekcija povećava troškove lečenja i produžava oporavak, a time i odsustvovanje roditelja sa radnog mesta.

Sa druge strane, nijedna od preduzetih opšte društvenih, higijenskih i epidemioloških mera, nije smanjila incidenciju infekcija, te do danas nema odgovarajućih mera prevencije. Tim pre daje nadu što se u poslednjih desetak godina u literaturi navodi efikasnost probiotika u prevenciji infekcija u dečijim kolektivima i u bolnicama.

Infekcije u kolektivima

Deca koja pohađaju kolektiv (vrtić) imaju čak 2 - 3 puta veći rizik od razvoja infekcija (poseta lekaru, poseta službama hitne medicinske pomoći i propisivanja recepata za lekove), u odnosu na onu decu koja ostaju kod kuće, naročito deca mlađa od 18 meseci (2,3).

Najčešće su to infekcije gornjeg respiratornog trakta i akutni gastroenteritis. One su razlog češćim posetama ordinirajućem lekaru, češćem korišćenju antibiotika i apstinenciji roditelja sa posla. Ovo opterećuje budžet porodice, ali i društvene zajednice (4).

Wang i sar. su 2016. godine objavili meta-analizu (23 studije sa 6296 ispitivane dece) o efikasnosti probiotika **u prevenciji respiratornih infekcija** kod dece koja pohađaju kolektiv. Rezultati ove meta-analize su pokazali da je uzimanje probiotika značajno smanjuje broj epizoda infekcija respiratornog trakta (17 studija, 4513 dece, relativni rizik (relative risk, RR) 0,89, 95% interval pouzdanosti (confidence interval, CI) 0,82 - 0,96, P = 0,004). Deca koja su dobijala probiotike imala su manje odsutnosti iz vrtića ili škole, u odnosu na decu koja su dobijala placebo (8 studija, 1499 dece, ponderisana srednja vrednost 0,94, 95% CI 1,72 do 0,15, P = 0,02). Međutim, nije bilo statistički značajne razlike u trajanju epizode bolesti (9 studija, 2817 dece, ponderisana srednja vrednost -0,60, 95% CI -1,49 do 0,30, P = 0,19). Nedostatak ove meta-analize je uključivanje dece svih starosnih grupa i različitih probiotskih sojeva (5).

Samo 2 probiotska soja su ispitivana u više od 2 randomizovane kontrolisane studije, *Lactobacillus rhamnosus* GG i *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12).

***Lactobacillus rhamnosus* GG** je ispitan u tri studije, sa ukupno 1375 ispitane dece, koja su primala dozu od 10^8 do 10^9 CFU / dan, i sve studije su pokazale pozitivne efekte ovog probiotskog soja na snižavanje učestalosti respiratornih infekcija (6-8).

Hatakka i sar. su ispitivali 571 zdravo dete uzrasta 1-6 godina. Deca koja su



svakodnevno pila 200 ml mleka sa $5\text{-}10 \times 10^5$ CFU/ml *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) imala su za 16% manje dana odsustva iz dnevnog boravka zbog bolesti (4.9, 95% interval pouzdanosti (confidence interval, CI) 4.4 do 5.5) u odnosu na decu iz placebo grupe (5.8, 95% CI 5.3 do 6.4, $P = 0.03$). Deca iz probiotске grupe su imala za 17% manje komplikacija respiratornih infekcija i infekcija donjeg respiratornog trakta (neprilagođeno apsolutno smanjenje - 8.6, 95% CI - 17.2 do - 0.1, $P = 0.05$); i za 19% su manje koristila antibiotike u terapiji (- 9.6, 95% CI - 18.2 do - 1.0, $P = 0.03$), (6).

Hojdak i sar. su sprovedi randomizovanu, dvostruko slepu, placebo kontrolisanu studiju sa 281 dece koja su pohađala dnevne centre za brigu o deci. Oni su nasumično raspoređeni da primaju *Lactobacillus rhamnosus* GG u dozi od 10^9 CFU u 100 ml fermentisanog mlečnog proizvoda ili placebo tokom tri meseca. U poređenju sa placebo grupom, deca u *Lactobacillus rhamnosus* GG grupi su imala značajno manji rizik od nastanka infekcija gornjeg respiratornog trakta (relativni rizik (relative risk, RR) 0.66, 95% interval pouzdanosti (confidence interval, CI) 0.52 do 0.82, broj pacijenata koje treba lečiti da bi se dobio povoljan klinički efekat (number needed to treat, NNT) 5, 95% CI 4 do 10), smanjen rizik da infekcija respiratornog trakta traje duže od 3 dana (RR 0.57, 95% CI 0.41 do 0.78, NNT 5, 95% interval pouzdanosti 4 do 11), i značajno manji broj dana sa respiratornim simptomima ($p < 0.001$). Nije bilo razlike u odnosu na učestalost infekcija donjeg respiratornog trakta (rate ratio, RR 0.82, 95% CI 0.24 do 2.76), (7).

Kumpu i sar. su objavili randomiziranu, dvostruko slepu, placebo kontrolisanu studiju sa 523 dece uzrasta 2-6 godina koja su pohađala kolektiv. Ispitanici su primali ili mleko sa *Lactobacillus rhamnosus* GG ili mleko bez ovog probiotskog soja, u vidu tri dnevna obroka tokom 28 nedelja. Broj dana sa najmanje ednim respiratornim simptomom kod ispitanika u grupi sa *Lactobacillus*

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

rhamnosus GG bio je 5,03 dana/mesečno (95% interval pouzdanosti (confidence interval, CI) 4,92-5,15) i 5,17 dana/mesečno (95% CI: 5,05-5,29) u placebo grupi, pri čemu je odnos incidencije respiratornih infekcija (incidence rate ratio, IRR) iznosio 0,97 (95% CI: 0,94-1,00; P = 0,098), (8).

Drugi soj ispitan u 4 randomizovane kontrolisane studije je bio ***Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12***, ali ni u jednoj studiji nije dokazana njegova efikasnost u prevenciji respiratornih infekcija kod dece koja pohađaju kolektiv (9-12).

Weizman i sar. su istraživali 201 zdravo dete uzrasta 4 do 10 meseci, koji su hranjeni mlečnom formulom sa po jednim probiotiskim sojem, *Bifidobacterium lactis* (BB-12) ili *Lactobacillus reuteri* (American Tipe Culture Collection 55730), ili bez probiotika. Deca iz kontrolne grupe (n = 60), u poređenju sa onima koji su hranjeni sa *Bifidobacterium lactis* (n = 73) ili sa *Lactobacillus reuteri* (n = 68), imali su značajno više febrilnih epizoda (srednja vrednost 0,41, 95% interval pouzdanosti (confidence interval, CI) 0,28-0,54) vs 0,27 (95% CI 0,17-0,37) vs 0,11 (95% CI 0,04-0,18), redom). Učestalost i trajanje respiratornih bolesti nisu se značajno razlikovali između grupa (9).

Merenstein i sar. su 2010. ispitali 182 zdrave dece starosti od 1 do 3 godine koja pohađaju dnevni boravak ili školu. Konzumacija jogurta sa 10^{10} CFU *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BB-12 na dan nije smanjila broj dana propuštenih u školi zbog bolesti. Najmanje 1 dan izostanka iz škole je imalo 51,9% u probiotskoj grupi i 47,1% u placebo grupi (10).

Naredne godine je isti autor sa saradnicima ispitivao 172 dece uzrasta 2 do 4 godine. Upoređivane su probiotiska grupa u kojoj su ispitanici dobijali jogurt sa 1×10^{10} CFU u 100 ml *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* i placebo grupa,



koja je konzumirala jogurt bez tog soja probiotika. Izostanak iz škole je bio sličan u obe grupe, u probiotskoj grupi (2.54 dana izostanka) i kontrolna grupa (2.42 dana odsustva), ($P=0.873$), (11).

Hojsak i sar. su obuhvatili 210 dece koja pohađaju kolektiv i podelili ih u dve grupe: placebo grupa i probiotska grupa koja je dobijala 10^9 CFU u toku 3 meseca. U placebo grupi je 61.3% dece imalo infekciju, slično kao i u probiotskoj grupi 64.4%, ($p = 0.642$). Nije bilo razlike u trajanju infekcije, broja epizoda respiratornih ili gastrointestinalnih infekcija, upotrebi antibiotika ili vremenu odsustvovanja sa posla (12).

Efikasnost u smanjenju respiratornih infekcija kod dece koja pohađaju kolektiv za ostale probiotske sojeve ispitivana je u pojedinačnim studijama.

Većina studija koje su istraživale efikasnost probiotika u prevenciju infekcija gornjih disajnih puteva, istovremeno su istraživale rizik od nastanka **gastro-intestinalne infekcije** (13).

Lactobacillus rhamnosus GG je ispitan u 3 studije, i sve studije nisu pokazale pozitivne efekte ovog probiotskog soja na snižavanje učestalosti gastrointestinalnih infekcija (6-8).

U studiji Hatakka i sar. učestalost dijareje nije bila značajno različita između ispitivanih grupa ($P = 0.36$), (6).

U studiji Hojsak i sar. u poređenju sa placebo grupom, deca u *Lactobacillus rhamnosus GG* grupi nisu imala značajno smanjenje rizika od gastrointestinalnih infekcija (relative risk (RR) 0,63, 95% interval pouzdanosti (confidence interval, CI) 0,38 do 1,06), učestalosti povraćanja (RR 0,60, 95% CI 0,29 do

1,24) i dijareje (RR 0,63, 95% CI 0,35 do 1,11) kao i smanjenje broja dana sa gastrointestinalnim simptomima ($p = 0,063$), (7).

Kumpu i sar. su u studiji pokazali da broj dana u mesecu sa najmanje jednim gastrointestinalnim simptomom bio je 0,93 (95% interval pouzdanosti (confidence interval, CI) CI: 0,88-0,98) u grupi dece koja su primala *Lactobacillus rhamnosus* GG i 0,95 (95% CI: 0,90-1,00) u placebo grupi (odnos incidencije respiratornih infekcija (incidence rate ratio, IRR) 0,98; 95% CI: 0,91 –1,05; $P = 0,52$), (8).

Drugi soj *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 je ispitan u 3 randomizovane kontrolisane studije, ali nije bilo dovoljno ubedljivih dokaza za preporuku korišćenja ovog soja u prevenciji gastrointestinalnih infekcija kod dece koja pohađaju kolektiv (9-11).

U studiji Weizman i sar. ispitanici iz placebo grupe u odnosu na one koji su hranjeni mlečnom formulom sa po jednim probiotskim sojem *Bifidobacterium lactis* (BB-12) ili *Lactobacillus reuteri* (American Tipe Culture Collection 55730), su imali više epizoda dijareje (0,31, 95% interval pouzdanosti (confidence interval, CI) 0,22-0,40; vs 0,13 (95% CI 0,05-0,21) vs 0,02 (95% CI 0,01-0,05), respektivno, $P = 0,001$) i duže trajanje infekcije (0,59 dana (95% CI 0,34-0,84) vs 0,37 dana (95% CI 0,08-0,66) vs 0,15 dana (95% CI 0,12-0,18), redom, $P = 0,001$), (9).

U studiji Merenstein i sar. iz 2010. godine konzumacija jogurta sa 10 milijardi CFU *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* BB-12 na dan nije smanjila učestalost dijareje kod dece koja idu u kolektiv u odnosu na placebo grupu (učestalost dijareje na 100 dana je iznosila u probiotskoj grupi 1,19 vs u probiotskoj grupi 1,06, $P = 0,731$), (10).



Merenstein i sar. su u studiji iz 2011. godine sa istom dozom i probiotskim sojem imali slične rezultate, odnosno učestalost dijareje se nije statistički značajno razlikovala u probiotskoj i placebo grupi (0.67 vs 0.96, P= 0.358), (11).

Kod dece koja pohađaju kolektiv za prevenciji infekcije gornjih disajnih puteva preporučuje se *Lactobacillus rhamnosus* GG u dozi 108-109 CFU/dan..

Nema ubedljivih dokaza koji bi preporučili upotrebu probiotika kod dece koja pohađaju kolektiv za prevenciji gastrointestinalnih infekcija.

Prevenција bolničkih infekcija

Međunarodno priznatu **definiciju bolničke (nozokomijalne, intrahospitalne) infekcije** ustanovili su stručnjaci iz Centara za kontrolu bolesti u Atlanti 1988. Godine, a obuhvata svaki infekciju nastalu kod bolesnika i osoblja u bolnici ili nekoj drugoj zdravstvenoj ustanovi. Ispoljava se kao lokalno ili sistemsko oboljenje (stanje) koje je rezultat reakcije organizma na prisustvo infektivnog agensa (jednog ili više) ili njihovih toksina, a koje kod bolesnika nije bilo prisutno, niti je on bio u inkubaciji prilikom prijema u bolnicu ili neku drugu zdravstvenu ustanovu (14).

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije je 2017. godine dalo precizniju definiciju infekcije povezane sa zdravstvenom zaštitom, a koja glasi; bolnička infekcija je infekcija nastala kod pacijenata i osoblja u bolnici ili tokom pružanja zdravstvene zaštite u nekoj drugoj zdravstvenoj ili socijalnoj ustanovi, a pored uslova za definisanje infekcije prema anatomskoj lokalizaciji mora da ispunjava i jedan od sledećih uslova:

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

- simptomi infekcije su se pojavili trećeg dana tekuće hospitalizacije ili kasnije (dan prijema = prvi dan), ili su se simptomi infekcije javili na dan prijema, pri čemu je od prethodnog otpusta iz neke bolnice za akutne poremećaje zdravlja proteklo manje od 48 sati; ili
- pacijent je hospitalizovan sa simptomima infekcije (ili su se oni manifestovali tokom prva dva dana od početka hospitalizacije), ili je pacijent primljen sa antimikrobnom terapijom infekcije koja ispunjava kriterijume za aktivnu infekciju operativnog mesta, to jest infekcija se ispoljila u toku 30 dana od operacije, ako nije ugrađen implantat, ili pacijent ima duboku infekciju operativnog mesta ili infekciju organa/prostora koja se ispoljila u toku 90 dana od operacije, ako je implantat ugrađen; ili
- pacijent je hospitalizovan sa simptomima infekcije izazvanom bakterijom *Clostridium difficile* (ili su se simptomi javili tokom prva dva dana od početka hospitalizacije), pri čemu je od prethodnog otpusta iz bolnice za akutne poremećaje zdravlja proteklo manje od 28 dana; ili
- ako je neko invazivno medicinsko pomagalo (trahealni tubus, centralni/periferni venski kateter, urinarni kateter) plasirano prvog ili drugog dana od prijema, a simptomi infekcije se razvili pre trećeg dana hospitalizacije (15).

Značaj ovih infekcija za društvo je veoma negativan: mogu pogoršati ishod lečenja, produžiti boravak u bolnici i apstinenciju roditelja sa radnog mesta, zahtevati primenu antibiotika i povećanje troškova lečenja (16-18).

Pored medicinskih i ekonomskih posledica ovih infekcija, u razvijenim zemljama se puna pažnja poklanja i etičkim i pravnim posledicama (19).



Faktori rizika za nastanak intrahospitalnih infekcija su: mladi uzrast (prevrmeno rođeno dete, novorođenče, odojče), smanjen imunološki odgovor kod bolesnika (nezrelost imunološkog sistema, urođena ili stečena imunokompromitovanost), nedostatak prostora na pedijatrijskim odeljenjima, preovladavanje patogenih sojeva koji su rezistentni na više antibiotika, različiti dijagnostički i terapijski postupci (invazivne procedure, prisustvo stranih materijala u organizmu domaćina), loše higijenske navike medicinskog osoblja i osoba koje dolaze u posetu bolesnicima (20).

Preventivne mere, kao što je povećana higijena, sterilizacija instrumenata, izolacija obolelih, procena rizika kod pacijenta (imunokompromitovani pacijenti, visoko invazivne procedure i slično), edukaciju osoblja i epidemiološki nadzor, dovele su do smanjenja širenja infekcija, ali je učestalost bolničkih infekcija i dalje visoka (21-23).

Incidencija nozokomijalnih infekcija kod dece u razvijenim zemljama je visoka, u rasponu od 5% do 44% (23-25).

Najčešće infekcije u bolnicama su gastrointestinalne infekcije (4,5-22,6 epizoda na 100 prijema), (26) i respiratorne infekcije (učestalost u rasponu od 13% do 53% kod sve hospitalizovane dece), (28).

Pregledom literature o primeni probiotika u prevenciji intrahospitalnih infekcija, ispitivana je njihova efikasnost kod gastrointestinalnih i respiratornih zaraznih oboljenja dece.

Meta analiza iz 2011. godine koja je obuhvatila 3 randomizovane kliničke studije sa ***Lactobacillus rhamnosus GG***, odnosno 1092 dece, pokazala je da primena ovog soja u toku hospitalizacije smanjuje učestalost proлива (2 studije, RR 0.37, 95% CI 0.23-0.59), i pojavu simptomatskog rotavirusnog gastroenteritisa (3 studije, RR 0.49, 95% CI 0.28-0.86), (29).

Sistematski pregled radne grupe ESPGHAN za prebiotike i probiotike iz 2018. godine (30) obuhvatila je 8 studija koje su se bavile efikasnošću probiotika u prevenciji intrahospitalne dijareje. Čak 3 studije koristile *Lactobacillus rhamnosus* GG i to u različitim dozama od 109 CFU/dan (16), odnosno 2x10¹⁰ CFU/dan (31) do 12x10⁹ CFU/dan (32). Analiza 2 randomizovane kontrolisane studije, u kojima je učestvovalo 823 ispitanika, je pokazala da deca koja su u toku hospitalizacije koristila *Lactobacillus rhamnosus* GG imaju manji smanjen rizik za nastanak nozokomijalne dijareje sa 13,9% na 5,2% (RR 0,35, 95% CI 0,19–0,65). Primena *Lactobacillus rhamnosus* GG smanjila je rizik od nozokomijalne rotavirusne dijareje, ali razlika između ispitivane i placebo grupe nije bila značajna (3 studije, n = 1043, RR 0,43, 95% CI 0,17 do 1,13), pri čemu nije utvrđena značajna heterogenost (Chi² = 2,56, P = 0,28, I² = 22%). Dve studije su procenjivale rizik od asimptomatske rotavirusne infekcije, ali nije bilo razlike između ispitivane i placebo grupe (RR 1,39, 95% CI 0,74 do 2,62).

Ispitivana je efikasnost **Lactobacillus reuteri DSM 17938** u prevenciji intrahospitalne dijareje u 2 randomizovane kontrolisane studije, gde je primenjivan u različitim dozama od 108 CFU / dan (34) i od 109 CFU / dan (35). Ali bez obzira na dozu, u obe studije ovaj soj nije pokazao efikasnost (RR 1,11, 95% CI 0,68–1,81), (30).

Kombinovana primena *Bifidobacterium bifidum* i *Streptococcus thermophilus*, u studiji Saavedra i sar. kod 55 hospitalizovane dece je pokazala smanjen je rizik od nozokomijalne dijareje (RR 0,22, 95% CI 0,05 do 0,96; NNT 6, 95% CI 3,0 do 248,8), ali ove kombinacije probiotika nije imalo efekta na učestalost rotavirusne dijareje (RR 0,36, 95% CI 0,08 do 1,69), (35).

Za druge probiotske sojeve postoje pojedinačne studije o njihovoj primenu u prevenciji intrahospitalnih infekcija, koje nisu pokazale efikasnost **Bifidobac-**



terium animalis subsp lactis (BB-12®) na 727 ispitanika (36), i *Lactobacillus delbrueckii H2B20* sa 22 ispitanika (37).

Postoje samo 2 studije o ulozi probiotika u prevenciju bolničkih infekcija gornjih disajnih puteva izvan jedinica intenzivne nege (13).

U studiji koja je koristila *Lactobacillus rhamnosus GG* na uzorku od 742 dece u dozi od 109 CFU, utvrđeno je da primena probiotika smanjuje rizik od intrahospitalne infekcije gornjih disajnih puteva (30).

Hojsak i sar. su 2015. sprovedi istraživanje u smislu prevencije intrabolničkih respiratornih infekcija sa *Bifidobacterium animalis subsp. lactis (BB-12)* u dozi od 109 CFU, ali nije dokazan pozitivan efekat (36).

Aktuelne preporuke radne grupa za prebiotike i probiotike Evropskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i ishranu (ESPGHAN), savetuju primenu *Lactobacillus rhamnosus GG* za sprečavanje bolničke dijareje, u dozi od najmanje 10⁹ CFU / dan, u toku hospitalizacije (umeren kvalitet dokaza, jaka preporuka), (13).

Nema dovoljno dokaza za primenu probiotika u prevenciji respiratornih infekcija kod hospitalizovane dece.

Ako se koriste probiotici za prevenciju nozokomijalne dijareje, koristiti samo *Lactobacillus rhamnosus GG* u dozi od najmanje 109 CFU svaki dan, u toku hospitalizacije.

Nema dovoljno dokaza o efikasnosti probiotika u prevenciji intrahospitalnih respiratornih infekcija.

Literatura:

1. Nikolic T. Bakterijske infekcije novorođenčadi. U: Ilić S, urednik. Protokoli u neonatologiji. Beograd: Institut za neonatologiju;2003. str. 117-27.
2. Lu N, Samuels ME, Shi L, Baker SL, Glover SH, Sanders JM. Child day care risks of common infectious diseases revisited. Child Care Health Dev 2004;30:361-8.
3. Silverstein M, Sales AE, Koepsell TD. Health care utilization and expenditures associated with child care attendance: a nationally representative sample. Pediatrics. 2003;111(4 Pt 1):e371-5.).
4. Haskins R. Acute illness in day care: how much does it cost? Bull N Y Acad Med. 1989;65(3):319-43.
5. Wang Y, Li X, Ge T, Xiao Y, Liao Y, Cui Y, et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 2016;95(31):e4509.
6. Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, Meurman JH, Poussa T, Nase L, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. BMJ. 2001;322(7298):1327.
7. Hojsak I, Snovak N, Abdovic S, Szajewska H, Misak Z, Kolacek S. Lactobacillus GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Clin Nutr. 2010;29(3):312-6.
8. Kumpu M, Kekkonen RA, Kautiainen H, Jarvenpaa S, Kristo A, Huovinen P, et al. Milk containing probiotic Lactobacillus rhamnosus GG and respiratory illness in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur J Clin Nutr. 2012;66(9):1020-3.

- 
9. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005; 115: 5–9.
 10. Merenstein DJ, Smith KH, Scriven M, Roberts RF, Sanders ME, Petterson S. The study to investigate the potential benefits of probiotics in yogurt, a patient-oriented, double-blind, cluster-randomised, placebo-controlled, clinical trial. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 685–91.
 11. Merenstein D, Gonzalez J, Young AG, Roberts RF, Sanders ME, Petterson S. Study to investigate the potential of probiotics in children attending school. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 447–53.
 12. Hojsak I, Mocic Pavic A, Kos T, Dumancic J, Kolacek S. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* in prevention of common infections in healthy children attending day care centers - Randomized, double blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr* 2016; 35: 587–91.
 13. Hojsak I. Probiotics in children – what is the evidence? *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017;20(3):139–46.
 14. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16(3): 128–40.
 15. Marković-Denić L, Šuljagić V, Mijović B, Dragovac G, Đorđević Z. Definicije slučajeva bolničkih infekcija. U: Marković-Denić L, urednik. *Bolničke infekcije: definicije*. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2017 str. 9-10.
 16. Hojsak I, Abdovic S, Szajewska H, Milosevic M, Krznaric Z, Kolacek S. *Lactobacillus* GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatrics* 2010; 125: 1171–7.
 17. Plowman R et al. The socio - economic burden of hospital - acquired

- infection. London, Public Health Laboratory Service and the London School of Hygiene and Tropical Medicine, 1999.
18. Wenzel RP. The economics of nosocomial infections. *J Hosp Infect* 1995;31:79–87.
 19. Bobinski MA. Legal issues in hospital epidemiology and infection control. In: Mayhall GC, editor: *Hospital epidemiology and infection control*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 1138–45.
 20. World Health Organization, Department of Communicable Disease, Surveillance and Response. Prevention of hospital - acquired infections; WHO/CDS/CSR/EPH/2002.
 21. Posfay-Barbe KM, Zerr DM, Pittet D. Infection control in paediatrics. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(1):19–31.
 22. Ejemot-Nwadiaro RI, Ehiri JE, Arikpo D, Meremikwu MM, Critchley JA. Hand washing promotion for preventing diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD004265.
 23. Welliver R, McLaughlin S. Unique epidemiology of nosocomial infection in children's hospital. *Am J Dis Child* 1984;138:131-135.
 24. Daschner F, Saal E. Nosocomial infections in a children's hospital: results of a prospective study covering 3 1/2 years (author's transl). *Monatsschr Kinderheilkd*. 1981;129(1):578–80.
 25. Polz M, Jabłonski L. Nosocomial infection in children's hospital: a retrospective study. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*. 1986;30(2):149–53.
 26. Ford-Jones EL, Mindorff CM, Gold R, Petric M. The incidence of viral-associated diarrhea after admission to a pediatric hospital. *Am J Epidemiol*. 1990;131(4):711–8.
 27. Ponce MF, Rial MJ, Alarcon N, Szefer M, Aguilar MD. Use of a prospectively measured incidence rate of nosocomial diarrhea in an infant/toddler ward as a meaningful quality assessment tool.

- 
- Clin Perform Qual Health Care. 1995;3(3):128–31.
28. Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. European Study Group. Infect Control Hosp Epidemiol. 2000;21(4):260–3.
 29. Szajewska H, Wanke M, Patro B. Meta-analysis: the effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:1079–87.
 30. Hojsak I, Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the prevention of Nosocomial diarrhea in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;66(1):3–9.
 31. Hojsak I, Abdovic S, Szajewska H, et al. *Lactobacillus* GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections. Pediatrics 2010;125:e1171–7.
 32. Mastretta E, Longo P, Laccisaglia A, et al. Effect of *Lactobacillus* GG and breastfeeding in the prevention of rotavirus nosocomial infection. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;35:527–31.
 33. Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, et al. Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. J Pediatr 2001;138:361–5.
 34. Wanke M, Szajewska H. Lack of an effect of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in preventing nosocomial diarrhea in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Pediatr. 2012;161(1):40–3.
 35. Urbanska M, Gieruszczak-Bialek D, Szymanski H, Szajewska H. Effectiveness of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the prevention of Nosocomial diarrhea in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pediatr Infect Dis J. 2016;35(2):142–5.

36. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, et al. Feeding of Bifidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. Lancet 1994;344:1046-9.
37. Hojsak I, Tokic Pivac V, Mocic Pavic A, et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis fails to prevent common infections in hospitalized children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Clin Nutr 2015;101:680-4.
38. Penna FGC, Loures MD, de Carvalho AB, et al. Lack of effect of Lactobacillus delbrueckii H2B20 in the prevention of diarrhea in children hospitalized for short period. Pediatría (Sao Paulo) 2009;31:76-80.







Akutni GASTROENTERITIS

Akutni gastroenteritis (AGE) se definiše kao smanjenje konzistencije stolica (kašaste ili tečne) i / ili povećanje učestalosti pražnjenja stolica (obično više od 3 u toku 24 sata), sa ili bez povišene temperature ili povraćanja; međutim, promena konzistentnosti stolice u odnosu na prethodnu konzistenciju stolice je indikativnija za definisanje bolesti, nego sam broj stolica, posebno u prvim mesecima života. Akutna dijareja obično traje manje od 7 dana, a nikad duže od 14 dana (1).

Radna grupa za probiotike Evropskog udruženja za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i ishranu (ESPGHAN), je dala smernice za upotrebu probiotika u terapiji AGE (*vidi tabelu*):

- Aktivno lečenje probioticima, u kombinaciji sa oralnim rehidracionim rastvorom, jeste efikasno u smanjenju trajanja i intenziteta simptoma akutnog gastroenteritisa (jaka preporuka, umeren kvalitet dokaza).
- Novi dokazi potvrdili su da su probiotici efikasni u smanjenju trajanja simptoma kod dece sa AGE (jaka preporuka, umeren kvalitet dokaza).

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

- Treba razmotriti upotrebu sledećih probiotika u lečenju dece sa AGE kao dodatak uz rehidratacionu terapiju: *Lactobacillus rhamnosus GG* (LrGG) i *Saccharomyces boulardii* (jaka preporuka, slab kvalitet dokaza).

Probiotici su smanjili trajanje dijareje za otprilike 1 dan; međutim, efikasnost probiotika je vezana za specifični soj, tako da efikasnost i bezbednost svakog probiotsoj soja treba pojedinačno biti ispitana. Bezbednost i klinički efekti probiotsoj mikroorganizma ne treba da se ekstrapoliraju na drugi probiotsoj mikroorganizam.

Tabela. Probiotici za lečenje akutnog gastroenteritisa

CFU = jedinice koje formiraju kolonije (colony-forming unit)

Indikacija	Probiotski soj	Preporuka	Doza
Terapija	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	jak	1010 CFU/dan (5–7 dana)
Terapija	<i>Saccharomyces boulardii</i>	jak	250–750 mg/dan (5–7 dana)
Terapija	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	slab	1–4x10 ⁸ (5–7 dana)
Terapija	<i>Lactobacillus acidophilus</i> LB	slab	Minimum 5 doza 1010 CFU za 48 h; maksimum 9 doza 1010 CFU za 4.5 dana



Na osnovu Kohranove meta-analize 11 randomizovanih kontrolisanih studija (2.072 ispitanika) utvrđeno je da je korišćenje *Lactobacillus rhamnosus GG* kod dece sa AGE skratilo trajanje dijareje za prosečno 27 sati (95% interval pouzdanosti (confidence interval, CI) -41 do -13), (2).

Naknadni sistematski pregled koji su izvršili Szajevska i sar. identifikovali su 15 randomizovanih kontrolisanih studija (2,963 ispitanika) je potvrdio superiornost *Lactobacillus rhamnosus GG* u značajnom smanjenju trajanje dijareje u odnosu na placebo za oko -1.05 dana (95% interval pouzdanosti (confidence interval, CI) -1,7 do -0,4; na osnovu 11 studija). Međutim, nije bilo uticaja na zapreminu stolice (8,97 mL / g; 95% CI, -86,26 do 104,2; na osnovu 2 studije). Što se tiče doze, $\geq 10^{10}$ jedinice koje formiraju kolonije (colony-forming unit, CFU) bile su efikasnije od doze manje od 10^{10} CFU (3).

Drugi soj sa dokazanim dejstvom kod dece sa AGE je *Saccharomyces boulardii*. Kohranova meta-analiza 6 randomizovanih kontrolisanih studija (606 ispitanika) pokazala je smanjen rizik od dijareje koja traje ≥ 4 dana (relativni rizik (relative risk, RR) - 0,37; 95% interval pouzdanosti (confidence interval, CI) 0,2 do 0,65) ako je korišćen *Saccharomyces boulardii* (4).

Noviji sistematski pregled koji je analizirao 11 randomizovanih kontrolisanih studija (1306 ispitanika) pokazao je da je *Saccharomyces boulardii* značajno smanjio trajanje dijareje, za oko 1 dan (-0,99 dana; 95% interval pouzdanosti (confidence interval, CI) -1,4 do -0,6) , (5).

Lactobacillus reuteri ATCC 55730 - ima dokazan umeren klinički efekat u lečenju akutnog gastroenteritisa kod dece; međutim, ovaj soj je imao svojstvo prenosive otpornosti za rezistenciju na antibiotike i zamenjen je novim sojem, *Lactobacillus reuteri DSM 17938* (6).

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

Ovo, novi soj *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 je ispitivan kod dece sa AGE u 2 randomizovane kontrolisane studije (196 ispitanika) i pokazao je značajno smanjeno trajanje proliva (-32 sata; 95% interval pouzdanosti (confidence interval, CI) -41 do -24), (7). Nakon toga je objavljen još jedna randomizovana klinička studija, koja je uključila 64 deteta, a koja je pokazala slične rezultate u smanjenju trajanja dijareje. Srednje trajanje dijareje značajno je smanjeno u grupi *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 u poređenju sa kontrolnom grupom (približno 15 h, 60.4 ± 24.5 h; 95% CI: 51.0 - 69.7 h; vs. 74.3 ± 15.3 h; 95% CI: 68.7 - 79.9 h; $p < 0.05$). Procenat dece sa dijarejom nakon 48 h bio je niži je u grupi *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (13/29; 44,8%) od kontrolne grupe (27/31; 87%; relativni rizik (relative risk, RR) 0.51; 95% CI: 0,34 - 0,79, $p < 0,01$), (8).

Skraćenjem hospitalizacije, za šta postoje uverljivi dokazi za probiotske sojeve *Lactobacillus rhamnosus* GG i *Saccharomyces boulardii*, primena probiotika ima značajan uticaj na troškove lečenja AGE i zadovoljstvo pacijenata Freedman i sar. su u studiji pokazali da je primena probiotika kod hospitalizovane dece smanjila srednju dužinu hospitalizacije za 1,12 dana (95% % interval pouzdanosti (confidence interval, CI) 1,16 do 0,38). (9).

Analiza 4 randomizovane kontrolisane studije, sa 1615 ispitanika, koje su koristile *Lactobacillus rhamnosus* GG je pokazala smanjenje trajanja hospitalizacije za decu koja su lečena sa *Lactobacillus rhamnosus* GG (LrGG) u poređenju sa kontrolnom grupom za oko 1 dan (srednja razlika 0,82 dana, 95% % interval pouzdanosti (confidence interval, CI) 0,95 do 0,69), (3).

Primena *Saccharomyces boulardii* može smanjiti trajanje hospitalizacije kod dece (uzorak od 449 ispitanika) sa AGE za oko 1 dan (0,8 dana, 95% % interval pouzdanosti (confidence interval, CI) 1,1 do 0,5), (5).

Probiotike treba primeniti rano u toku bolesti (10,11).

Nedavno dve velike randomizovane kontrolisane studije Severne Amerike, objavljene u istom časopisu (The New England Journal of Medicine), dovele su u pitanje efikasnost *Lactobacilusa* u terapiji AGE. Prva prospektivna randomizovana kontrolisana studija iz Sjedinjenih Američkih Država (SAD), koja je obuhvatila 971 dete obolelo od AGE, uzrasta od 3 meseca do 4 godine, upoređivala je primenu placeba i *Lactobacillus rhamnosus GG* u dozi 1×10^{10} CFU, dva puta dnevno, u trajanju od 5 dana. U ovoj studiji nije nađena značajna razlika između grupa u trajanju dijareje (medijana, 49,7 sati u grupi *L. rhamnosus GG* i 50,9 sati u placebo grupi; $p = 0,26$), trajanju povraćanja (medijan, 0 sati u obe grupe; $p = 0,17$), kao ni u broju poseta lekaru zbog AGE, komplikacija povezanih sa AGE u okviru 2 nedelje nakon tretmana, procenta prenosa AGE u okviru domaćinstva, broja sati odsustva roditelja sa svog radnog mesta i dece iz vrtića (12). Druga randomizovana kontrolisana studija iz Kanade, koja je obuhvatila 886 dete obolelo od AGE, uzrasta od 3 meseca do 2 godine, upoređivala je primenu placeba i kombinovanog probiotika koji se sastojao od *Lactobacillus rhamnosus R0011* (koji je sličan *Lactobacillus rhamnosus GG*, ali se razlikuju u pilima) i *Lactobacillus helveticus R0052*, u dozi od 4×10^9 CFU, dva puta dnevno, tokom 5 dana. Nije bilo značajnih razlika između probiotske grupe i placebo grupe u trajanju dijareje (52,5 sati [interkvartilni raspon 18,3 do 95,8] i 55,5 sati [interkvartilni raspon 20,2 do 102,3], respektivno; $P = 0,31$) ili povraćanje (17,7 sati [interkvartilni raspon 0 do 58,6] i 18,7 sati [interkvartilni raspon 0 do 51,6], $P = 0,18$), procenata poseta lekaru zbog AGE (30,2% i 26,6%; odnos izgleda, 1,19; 95% % interval pouzdanosti (confidence interval, CI) 0,87 do 1,62; $P = 0,27$), i procenata učesnika koji su prijavili neželjeni događaj (34,8% i 38,7%; odnos izgleda 0,83; 95% CI, 0,62 do 1,11; $P = 0,21$), (13). Nakon toga je urađena meta analiza koja je obuhvatila 18 randomizovanih kontrolisanih studija sa 4208 dece, koje su upoređivale je primenu placeba i *Lactobacillus rhamnosus GG* u tretmanu AGE. Upotreba *Lactobacillus rhamnosus GG* nije imala efekta na volumen stolice, ali je

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

bila povezana sa smanjenim trajanjem dijareje (15 studija, $n = 3820$, srednja razlika -0.85 dan, 95% % interval pouzdanosti (confidence interval, CI) -1.15 do -0.56). *Lactobacillus rhamnosus GG* je bio efikasniji kada se koristio u dnevnoj dozi od $\geq 10^{10}$ CFU, nego u dozi $< 10^{10}$ CFU, kao i kada se koristio u evropskim zemljama u poređenju sa neevropskim zemljama. Upotreba *Lactobacillus rhamnosus GG* bila je povezana sa smanjenim trajanjem hospitalizacije. Ova metaanaliza zaključuje da isprkos nedavnim studijama koje osporavaju primenu *Lactobacillusa* u terapiji AGE, postojeći dokazi pokazuju da je, ukupno gledano, *Lactobacillus rhamnosus GG* smanjio trajanje dijareje i hospitalizacije kod dece, a da različiti rezultati studija se mogu posmatrati u kontekstu njihove visoke heterogenosti i metodoloških ograničenja (14).

Probiotici se koriste u terapiji AGE samo kao dodatak rehidraciji i treba ih primeniti rano u toku lečenja. Probiotici skraćuju trajanje dijareje i dužinu hospitalizacije za 1 dan. Visok nivo preporuke imaju *Lactobacillus rhamnosus GG* i *Saccharomyces boulardii*. *Lactobacillus rhamnosus GG* treba primenjivati 5 do 7 dana, u dozi od $\geq 10^{10}$ CFU / dan, a *Saccharomyces boulardii* treba primeniti 5 do 7 dana, u dozi od 250–750 mg / dan.

Literatura:

1. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Vecchio AL, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):132–52.
2. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Cochrane Review: Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Evid Based Child Health.* 2011;6(6):1894–2021.
3. Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute gastroenteritis in children - updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(5):467–76.
4. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(11):CD003048.
5. Dinleyici EC, Eren M, Ozen M, Yargic ZA, Vandenplas Y. Effectiveness and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute infectious diarrhea. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12(4):395–410.
6. Rosander A, Connolly E, Roos S. Removal of antibiotic resistance gene-carrying plasmids from *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and characterization of the resulting daughter strain, *L. reuteri* DSM 17938. *Appl Environ Microbiol.* 2008;74(19):6032–40.
7. Szajewska H, Urbańska M, Chmielewska A, Weizman Z, Shamir R. Meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* strain DSM 17938 (and the original strain ATCC 55730) for treating acute gastroenteritis in children. *Benef Microbes.* 2014;5(3):285–93.
8. Dinleyici EC, Dalgic N, Guven S, Metin O, Yasa O, Kurugol Z, et al.

- Lactobacillus reuteri DSM 17938 shortens acute infectious diarrhea in a pediatric outpatient setting. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(4):392–6.
9. Freedman SB, Ali S, Oleszczuk M, Gouin S, Hartling L. Treatment of acute gastroenteritis in children: an overview of systematic reviews of interventions commonly used in developed countries. *Evid Based Child Health*. 2013;8(4):1123–37.
 10. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(4):531–9.
 11. Lo Vecchio A, Buccigrossi V, Fedele MC, Guarino A. Acute infectious diarrhea. *Adv Exp Med Biol*. In press. DOI: 10.1007/5584_2018_320.
 12. Schnadower D, Tarr PI, Casper TC, Gorelick MH, Dean JM, O'Connell KJ, et al. Lactobacillus rhamnosus GG versus placebo for acute gastroenteritis in children. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2002–14.
 13. Freedman SB, Williamson-Urquhart S, Farion KJ, Gouin S, Willan AR, Poonai N, et al. Multicenter trial of a combination probiotic for children with gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2015–26.
 14. Szajewska H, Kołodziej M, Gieruszczak-Białek D, Skórka A, Ruszczyński M, Shamir R. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG for treating acute gastroenteritis in children - a 2019 update. *Aliment Pharmacol Ther*. In press. DOI: 10.1111/apt.15267.







Antibiotikom asocirana DIJAREJA

Dijareja povezana sa antibioticima (antibiotikom asocirana dijareja - AAD) se definiše kao dijareja koji se javlja u vezi sa tretmanom antibioticima, a nakon isključenja drugih uzoka dijareje (1).

AAD se javlja kod trećine dece koja su lečena antibioticima, naročito ako su korišćeni antibiotici širokog spektra (2).

Dijareja povezana sa antibioticima može da se javi u toku antibiotske terapije ili čak i do 8 nedelja nakon njenog završetka, a ipak da je povezana sa primenom antibiotika. Najteži oblici AAD su izazvani sa *Clostridiumom difficile*. AAD nastaje kao posledica uticaja antibiotika na crevnu mikrobiotu, tako da ne čudi efikasnost probiotika u prevenciji njenog nastanka. Primena probiotika uz antibiotike smanjuje učestalost AAD, skraćuje trajanje dijareje i hospitalizaciju, a time i smanjuje troškove lečenja (1).

ESPGHAN radna grupa za prebiotike i probiotike, slično preporukama za azijsko-pacifičku regiju, preporučuje upotrebu *Lactobacillus rhamnosus* GG ili *Saccharomices boulardii* za prevenciju AAD, dok se za prevenciju *Clostridium*

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

difficile enterokolitisa preporučuje samo *Saccharomices boulardii* (3,4).

Prema smernicama koje je objavilo Svetsko udruženje gastroenterologa (World Gastroenterology Organisation, WGO), određeni probiotiski sojevi imaju svoje mesto u prevenciji nastanka AAD (vidi tabelu), (5).

Tabela. Preporuke za prevenciju AAD

Indikacija AAD	Probiotski soj	Nivo dokaza	Doza
Prevencija	<i>Saccharomices boulardii</i>	1	250-500mg, 1x/dan
Prevencija	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	1	10 ¹⁰ CFU, 1-2x/dan

U Kohranovoj analizi 23 studije sa 3938 dece (uzrasta od 2 nedelje do 17 godina) koja su primala probiotike zajedno sa antibioticima da bi sprečili nastanak AAD ispitanici su primili probiotike (*Lactobacilli spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, Ili *Saccharomices boulardii* sami ili u kombinaciji), placebo (pilule bez probiotika), druge tretmane za koje se smatra da sprečavaju AAD (tj. diosmektit ili formula za dojenčad) ili su bili bez tretmana. Studije su bile kratkotrajne, u dužini od 1 do 12 nedelja. Incidencija AAD u probiotskoj grupi bila je 8% (163/1992) u poređenju sa 19% (364/1906) u kontrolnoj grupi (relativni rizik (relative risk, RR) 0,46, 95% interval pouzdanosti (confidence interval, CI) 0.35–0.61; I² = 55%). Probiotici su se generalno dobro tolerisali, a manji neželjeni efekti su se javljali retko, bez značajne razlike između probiotiskih i kontrolnih grupa. Među raznim probioticima koji su vrednovani, *Lactobacillus rhamnosus* ili *Saccharomices boulardii* sa 5 do 40 milijardi CFU



dnevno su se pokazali prikladnim za sprečavanje AAD kod dece koja primaju antibiotike (6).

U ESPGHAN radnoj grupi za prebiotike i probiotike, obrađeni su rezultati pet studija obuhvatajući 445 dece. U poređenju sa placebom ili bez tretmana, primena *Lactobacillus rhamnosus GG* je smanjila rizik od AAD od 23% do 9,6% (relativni rizik (relative risk, RR) 0,48, 95% interval pouzdanosti (confidence interval, CI) 0,26–0,89). Primena *Saccharomyces boulardii* smanjila je rizik od AAD sa 20,9% na 8,8% uzimajući u obzir šest studija koje su obradile 1653 dece (0,43 RR, 95% CI 0,30–0,60). Osim toga, *Saccharomyces boulardii* je smanjio rizik dijareje povezane sa *Clostridium difficile* na osnovu 2 studije koje su ispitivale 579 dece (RR 0,25, 95% CI 0,08–0,73), (4).

Šesnaest studija (sa 3432 učesnika) ispunilo je kriterijume uključivanja u studiju Johnstona i sar. Ispitivanja su uključivala tretman sa *Bacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacilli spp.*, *Lactococcus spp.*, *Leuconostoc cremoris*, *Saccharomyces spp.*, *Ili Streptococcus spp.*, samostalno ili u kombinaciji. Incidencija AAD u probiotskoj grupi bila je 9% u poređenju sa 18% u kontrolnoj grupi (2874 učesnika; relativni rizik (relative risk, RR) 0,52; 95% interval pouzdanosti (confidence interval, CI) 0,38 do 0,72; I² = 56%). Učestalost AAD u probiotskoj grupi bila je 16% u poređenju sa 18% u kontrolnoj grupi (3392 učesnika; RR 0,81; 95% CI 0,63 do 1,04; I² = 59%). Visoka doza (≥ 5 milijardi CFU / dan) je efikasnija od niske doze probiotika (< 5 milijardi CFU / dan), P = 0,010. Za studije visoke doze, incidencija AAD u probiotskoj grupi bila je 8% u poređenju sa 22% u kontrolnoj grupi (1474 učesnika; RR 0,40; 95% CI 0,29 do 0,55). Za studije niskih doza, incidencija AAD u probiotičkoj grupi bila je 8% u poređenju sa 11% u kontrolnoj grupi (1382 učesnika; RR 0,80; 95% CI 0,53 do 1,21). Za studije visoke doze, incidencija AAD u probiotičkoj grupi bila je 17% u poređenju sa 22% u kontrolnoj grupi (1776 učesnika; RR 0,72; 95% CI 0,53 do

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

0.99; I (2) = 58%). Nijedna od 11 studija (1583 ispitanika) nisu dokumentovale ozbiljne neželjene događaje (7).

Szajewska i sar. je analiziralo 11 randomizovanih kontrolisanih studija (2200 učesnika, među kojima 330 dece) u kojima je ispitivana efikasnost *Saccharomices boulardii* u eradikacionoj terapiji *Helicobacter pylori*. *Saccharomices boulardii* u poređenju sa kontrolom smanjio je rizik od ukupnih neželjenih efekata povezanih sa terapijom *Helicobacter pylori* (relativni rizik (relative risk, RR) 0,44, 95% interval pouzdanosti (confidence interval, CI) 0,31-0,64; dokazi umerenog kvaliteta), posebno dijareje (RR 0,51, 95% CI 0,42-0,62; visok dokaz kvaliteta) i mučnine (RR 0,6, 95% CI 0,44-0,83 (umereni kvalitet dokaza)). Dodatak *Saccharomices boulardii* terapiji značajno je povećao stopu eradikacije, a značajno je smanjio nuspojave povezane sa terapijom (8).

U prevenciju AAD, treba koristiti probiotike *Saccharomyces boulardii*.
Za sprečavanje enterokolitisa izazvanog sa *Saccharomyces boulardii*
treba koristiti *Saccharomyces boulardii*.

Literatura:

1. McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. Dig Dis. 1998;16(5):292-307.
2. Barbut F, Meynard JL. Managing antibiotic associated diarrhoea. BMJ. 2002;324(7350):1345-6.
3. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;62(3):495-506.
4. Cameron D, Hock QS, Kadim M, Mohan N, Ryoo E, Sandhu B, et al. Probiotics for gastrointestinal disorders: Proposed recommendations for children of the Asia-Pacific region. World J Gastroenterol. 2017;23(45):7952-64.
5. World Gastroenterology Organization [homepage on the Internet]. Probiotics and prebiotics [cited 2019 Mar 23]. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>
6. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(12):CD004827.
7. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic associated diarrhea. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(11):CD004827.
8. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(10):1149-57.



Nekrotizirajući ENTEROKOLITIS

Nekrotizirajući enterokolitis (NEC) je zapaljenska nekroza creva, koja prvenstveno ugrožava prevremeno rođenu novorođenčad, nakon započinjanja enteralne ishrane. NEC se javlja kod oko 10% prematurusa telesne mase manje od 1500 grama, odnosno u 1-5% svih prijema u jedinice neonatalne intenzivne nege. Obično se javlja između 7 i 14 dana života.

Potencijalni faktori rizika za nastanak NEC (1) su:

● PREMATURITET

- ◆ nezreo imuni sistem
- ◆ narušena crevna barijera
- ◆ veoma mala porođajna težina (TM manja od 1500g)

● EGZOGENI FAKTORI

- ◆ ishrana adaptiranom mlečnom formulom
- ◆ infekcija
- ◆ hipoksija
- ◆ anemija

● DISBIOZA

- ◆ smanjen broj korisnih mikroorganizama u crevima
- ◆ povećan broj patogenih mikroorganizama u crevima

Najveći broj dokaza sugerise da se primena probiotika kod nedonoščadi dobro toleriše i smanjuje rizik od smrti, nekrotizirajućeg enterokolitisa i sepse (2).

Sistematski pregled 25 randomiziranih kontrolisanih ispitivanja (5895 ispitanika) o primeni probiotske suplementacije kod prevremeno rođene novorođenčadi (gestacije manje od 37 nedelje) ili novorođenčadi male porođajne težine (težina na rođenju manja od 2500 g) ukazuje da je vreme pune enteralne hrane kraće kod grupe koja je uzimala probiotike (srednja razlika 21.54 d, 95% interval pouzdanosti (confidence interval, CI) 22.75 do 20.32 d; $P=0.00001$, $I^2 = 93\%$). Druge pogodnosti uključuju kraće epizode intolerancije hrane, bolje napredovanje i brzinu rasta, skraćeno vreme prelaska na enteralnu ishranu i bolje postprandijalno pražnjenje. Nije bilo štetnih efekata probiotske suplementacije (3).

Kohranova analiza sistematskih pregleda sa meta-analizama i analizama randomizovanih kliničkih studija, uporedila je efikasnost i bezbednost profilaktičke primene probiotika u odnosu na placebo grupu ili grupu bez tretmana, u prevenciji nastanka teških oblika NEC ili sepse, ili oboje, kod prevremeno rođene novorođenčadi. Ovom meta-analizom je obuhvaćeno 24 kliničke studije. Suplementacija probioticima je značajno smanjila učestalost teških oblika NEC (relativni rizik (relative risk, RR) 0,43, 95% interval pouzdanosti (confidence interval, CI) 0,33 do 0,56, 20 studija, 5529 novorođenčadi) i mortalitet (RR 0,65, 95% CI 0,52 do 0,81; 17 studija, 5112 dece). Nije bilo dokaza o značajnom smanjenju nozokomijalne sepse (RR 0,91, 95% CI 0,80 do 1,03; 19 studija, 5338 dece). Administracija probiotika značajno je skratila hospital-



izaciju u poređenju sa kontrolom grupom (-3.71 dan, 95% CI -4.32 do -3.11). Vreme do postizanja punog enteralnog unosa je bilo značajno kraće kod dece koja su koristila probiotike (-1.32 dan, 95% CI -1.48 do -1.17). Nijedna od uključenih studija nije prijavila nikakvu sistemsku infekciju uzrokovanu probiotiskim mikroorganizmima. Rezultati su pokazali da probiotiski preparati koji sadrže ili laktobacile same ili u kombinaciji sa bifidobakterijom imaju kliničku efikasnost. (4).

Sistematski pregled Deshpande i sar. je pokazao je značajno smanjenje učestalosti nekrotizirajućeg enterokolitisa nakon uvođenja različitih probiotičkih sojeva, a i vreme za puni enteralni unos je bilo značajno je kraće u probiotskoj grupi. (5).

Meta-analiza 11 randomizovanih kliničkih studija koje su obuhvatile 2032 nedonoščadi je pokazala da probiotici smanjuju mortalitet ($P < 0,00001$) i učestalost NEC ($P < 0,00001$) za više od 50% (6).

Janvier i sar. su davali višekomponentni probiotički preparat prilikom prvog obroka prevremeno rođenoj novorođenčadi gestacijske starosti manje od 32 nedelje. Probiotički preparat je sadržao 4 bifidobakterije (*Bifidobacterium breve*, *bifidum*, *infantis*, i *longum*) i *Lactobacillus rhamnosus* GG. Ispitivana grupa je obuhvatila 224 dece, a kontrolna grupa 317 dece. Uvođenje probiotika bilo je povezano sa smanjenjem NEC-a (sa 9,8% na 5,4%, $P < 0,02$), nesig-nifikantrnim smanjenjem mortaliteta (9,8% do 6,8%), i značajnim smanjenjem kombinovanog ishoda smrti i NEC (od 17% do 10.5%, $P < 0,05$). (7).

Meta-analiza koja je obuhvatila 6 randomizovanih (1778 ispitanika) i 2 neran-domizovane (665 ispitanika) kliničke studije je pokazala značajno smanjenje u incidenciji NEC kod dece sa dodatkom *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

Skraćenje vremena do potpune ishrane (srednja razlika -1,34 dana; 95% interval pouzdanosti (confidence interval, CI) -1,81 do -0,86; 2 studije), skraćenje hospitalizacije (-10,77 dana; 95 % CI -13,67 do -7,86; 3 studije), i smanjenje učestalosti kasne sepse (relativni rizik (relative risk, RR) 0,66; 95% CI, 0,52 do 0,83; 4 studije) u grupi sa *Lactobacillus reuteri*. Smrtnost (RR 0.79; 95% CI, 0.57-1.09; 3 studije) i NEC $\geq$ II stadijum (RR 0.69; 95% CI 0.47-1.01; 3 studije) je smanjena, ali ne statistički značajno. Nije bilo neželjenih efekata suplementacije probiotikom (8).

Profilaktička primena *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 kao probiotika za prevenciju nekrotizirajućeg enterokolitisa rezultirala je statistički značajnom koristi, sa izbegavanjem 1 slučaja NEC na svakih 8 pacijenata koji su primili profilaksu (9).

Van den Akker i sar. su obuhvatili 53 randomizovane kliničke studije sa 11.231 nedonoščadi u mrežnu meta-analizu (network meta-analysis, NMA). Ova NMA je pokazala efikasnost u smanjenju mortaliteta i morbiditeta samo u manjini ispitivanih sojeva ili kombinacija (tabela u prilogu), (10).

Tabela 2: Sažetak značajno efikasnih sojeva ili kombinacija u smanjenju mortaliteta, teškog oblika NEC stepena 2 ili 3, kasne sepse, ili vremena do potpunog enteralnog unosa.

	Broj studija	Broj ispitanika	Odnos rizika (Risk ratio) ili srednja razlika (u danima) sa 95% intervalom pouzdanosti
Mortalitet			
<i>Bifidobacterium bifidum</i> NCDO 1453, <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCDO 1748	2	494	0.16 (0.019 – 0.74)
<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i>	1	186	0.26 (0.059 – 0.98)
<i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>	1	150	0.090 (0.0034 – 0.70)

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

	Broj studija	Broj ispitanika	Odnos rizika (Risk ratio) ili srednja razlika (u danima) sa 95% intervalom pouzdanosti
NEC teški oblik II ili III			
<i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12, ili B94	5	828	0.25 (0.10 – 0.56)
<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC 55730, ili DSM 17938	4	1459	0.43 (0.16 – 0.98)
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	6	1507	0.24 (0.064 – 0.67)
<i>Bifidobacterium infantis</i> ATCC 15697, <i>Lactobacillus acidophilus</i> ATCC 4356	1	367	0.16 (0.017 – 1.0)
<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i>	2	247	0.25 (0.051 – 0.89)
<i>Bifidobacterium infantis</i> Bb-02, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12, <i>S.thermophilus</i> TH-4	2	1244	0.29 (0.073 – 0.78)
<i>Bifidobacterium longum</i> 35624, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	2	285	0.18 (0.020 – 0.89)



	Broj studija	Broj ispitanika	Odnos rizika (Risk ratio) ili srednja razlika (u danima) sa 95% intervalom pouzdanosti
Kasna sepsa			
<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i>	2	247	0.43 (0.18 – 0.94)
<i>Bifidobacterium longum</i> R00175, <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011, <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-1079	3	241	0.34 (0.16 – 0.66)
Vreme do punog enteralnog unosa			
<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC 55730 ili DSM 17938	3	626	-3.3 (-6.4 – -0.62)
<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i>	2	247	-4.7 (-8.6 – -0.70)
<i>Bifidobacterium longum</i> BB536, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	1	94	-10 (-16 – -3.6)

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

Floch i sar. preporučuju primenu *Lactobacillus acidophilus* NCDO1748 i *Bifidobacterium bifidum* NCDO1453 kod NEC (11-13).

Nađeno je da sledeći sojevi nisu efikasni: *Saccharomices boulardii* CNCM I-745, *Bifidobacterium breve* BBG-001 i Bb12 (3,14).

Lactobacillus reuteri DSM 17938 i kombinacija *Bifidobacterium breve* HA-129, *Lactobacillus rhamnosus* HA-111, *Bifidobacterium bifidum* HA-132, *Bifidobacterium infantis* HA-116 i *Bifidobacterium longum* HA-135 se nalaza u kanadskim preporukama za upotrebu probiotika kod NEC (79).

Nema jasnih indikacija od strane naučnih društava o tome koji bi se probiot-ski sojevi trebali preporučiti u prevenciji NEC-a (15).

Primena probiotika kod prematurusa smanjuje učestalost NEC i mortalitet, a ne utiče na učestalost pojave sepsa.



Literatura:

1. Wang K, Tao G, Sylvester KG. Recent advances in prevention and therapies for clinical or experimental necrotizing enterocolitis. *Dig Dis Sci*. In press. DOI: 10.1007/s10620-019-05618-2.
2. Underwood MA. Arguments for routine administration of probiotics for NEC prevention. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(2):188-94.
3. Athalye-Jape G, Deshpande G, Rao S, Patole S. Benefits of probiotics on enteral nutrition in preterm neonates: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(6):1508-19.
4. Al Faleh KM, Bassler D. Probiotics for prevention of mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD005496.
5. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*. 2007;369(9573):1614-20.
6. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics*. 2010;125(5):921-30.
7. Janvier A, Malo J, Barrington KJ. Cohort study of probiotics in a North American neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 2014;164(5):980-5.
8. Athalye-Jape G, Rao S, Patole S. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 as a probiotic for preterm neonates: a strain-specific systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(6):783-94.
9. Hunter C, Dimaguila MA, Gal P, Wimmer JE Jr, Ransom JL, Carlos RQ, et al. Effect of routine probiotic, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, use on rates of necrotizing enterocolitis in neonates with birthweight <1000 grams: a sequential analysis. *BMC Pediatr*. 2012;12:142.

10. Van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, Embleton ND, Hojsak I, Reid D, et al. Probiotics for preterm infants: a strain-specific systematic review and network meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(1):103–22.
11. Floch MH, Walker WA, Sanders ME, Nieuwdorp M, Kim AS, Brenner DA, et al. Recommendations for probiotic use – 2015 update. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(9):800.
12. Ganguli K, Walker WA. Probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45 Suppl 3:S133–8.
13. Lin HC, Hsu CH, Chen HL, Chung MY, Hsu JF, Lien RI, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth rate preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2008;122(4):693–700.
14. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD005496.
15. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(6):468–81.







Infantilne KOLIKE

Infantilne kolike ima svako treće odojče. Javljaju se od 0 do 4 meseca u vidu paroksizama iritabilnosti, nervoze ili plača bez očiglednog razloga koja traju najmanje 3h/dan, 3 dana/nedeljno, bar 1 nedelju kod dece koja dobro napreduju (1).

Dodavanje probiotičkih sojeva u adaptirane mlečne formule (primena *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus reuteri* ili *Lactobacillus rhamnosus GG*), nije povezana sa manjom učestalošću grčeva, plakanja ili razdražljivosti (2).

Prema smernicama koje je objavilo Svetsko udruženje gastroenterologa (World Gastroenterology Organisation, WGO), određeni probiotički sojevi imaju mesto i u terapiji, ali i u prevenciji nastanka infantilnih kolika (tabela), (3).

Tabela. Preporuke za terapiju i prevenciju infantilnih kolika

Indikacija za infantilne kolike	Probiotski soj	Doza	Nivo dokaza
Terapija	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ CFU, 1x/dan, 21 dan	1
Prevencija	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ CFU, 1x/dan	1
Prevencija	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ CFU, 2x/dan	1

Savino i sar. su poredili kod 83 odojčeta na prirodnoj ishrani pojavu kolika, pri čemu je jedna polovina ispitanika dobijala *Lactobacillus reuteri* 10⁸ CFU/dan, a druga grupa ispitanika je dobijala simetikon 60mg/dan tokom 28 dana. Prosečno vreme plakanja dece u toku jednog dana je iznosio 159 minuta za decu koja su dobijala probiotik i 145 minuta za decu koja su dobijala simetikon nakon nedelju dana lečenja, a nakon 28 dana lečenja je iznosio 51 minut/dan za grupu sa probiotikom i 177 minuta/dan za decu sa simetikonom. Nakon 28 dana lečenja, 39 pacijenata (95%) su pozitivno reagovali u probiotskoj grupi, a 3 pacijenta (7%) su reagovali u simetikonskoj grupi. Nisu prijavljeni štetni efekti (4).

U analizi Dryl i sar. obuhvaćeno je sedam randomizovanih kontrolisanih studija (471 ispitanik). U poređenju sa placebo, primena *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 u dnevnoj dozi od 108 CFU bila je povezana sa uspehom lečenja (relativni rizik (relative risk, RR) 1.67, 95% interval pouzdanosti (confidence interval, CI) 1.10–2.81, broj potreban za lečenje 5, 95% CI: 4–8) i dovela



do smanjena vremena plača na kraju intervencije za oko 50 minuta (srednja razlika -49 min, 95% CI: -66 do -33), (5).

Pozitivan terapijski efekat probiotika *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 u poređenju sa placebom, kod odojčadi sa infantilnim kolikama imaju naročito ona deca koja su isključivo ili pretežno dojena (6).

Gutiérrez-Castrellón i sar. analizirali su 32 randomizovane kontrolisane studije, koje su uključile 2242 pacijenta, a istraživale su primenu *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 ili dijetu ili akupunkturu u odnosu na placebo u terapiji infantilnih kolika. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 smanjuje prosečno vreme plakanja za 51.3h (95% interval pouzdanosti (confidence interval, CI) -72.2 do -30.5 h, $P = 0.0001$), a dijeta za 37.4h (95% CI -56.1 do -18.7 h, $P = 0.0001$), (7).

U studiji Indrio i sar. profilaktički je korišćen kod 589 novorođenčadi *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 ili placebo tokom 90 dana. Nakon 3 meseca prosečno vreme plakanja (38 vs 71 minuta; $P < 0.01$), za *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 i placebo grupu su se značajno razlikovali (8).

U meta-analizi Horvath i sar. *Lactobacillus rhamnosus* GG umereno povećava terapijski uspeh kod dece sa funkcionalnim gastrointestinalnim poremećajima povezanim sa abdominalnim bolom (9).

Lactobacillus reuteri DSM 17938 je jedini soj koji se pokazao kao efikasan u lečenju infantilnih kolika, u dozi od najmanje 10^8 CFU / dan, u toku 21 do 30 dana, dok su ograničeni dokazi za prevenciju infantilnih kolika za *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 i *Lactobacillus rhamnosus* GG.

Literatura:

1. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1443–55.
2. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(2):238-50.
3. World Gastroenterology Organization [homepage on the Internet]. Probiotics and prebiotics [cited 2019 Mar 23]. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>
4. Savino F, Pelle E, Palumeri E, Oggero R, Miniero R. *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics*. 2007;119(1):e124-30.
5. Dryl R, Szajewska H. Probiotics for management of infantile colic: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Med Sci*. 2018;14(5):1137–43.
6. Szajewska H, Gyrzczuk E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2013;162(2):257–62.
7. Gutiérrez-Castrellón P, Indrio F, Bolio-Galvis A, Jiménez-Gutiérrez C, Jimenez-Escobar I, López-Velázquez G. Efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for infantile colic: Systematic review with network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e9375.

- 
-
8. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, Civardi E, Intini C, Corvaglia L, et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2014;168(3):228–33.
 9. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(12):1302–10.