

Doc. dr sci med. Mirjana Stojšić
Prof. dr Marina Atanasković Marković
Prim. dr sci med. Tatjana Nikolić

Smernice za primenu
PROBIOTIKA
u pedijatriji

drugo dopunjeno izdanje

Udruženje pedijatara Srbije
2025.



Doc. dr sci med. Mirjana Stojšić
Prof. dr Marina Atanasković Marković
Prim. dr sci med. Tatjana Nikolić

Smernice za primenu
PROBIOTIKA
u pedijatriji

drugo dopunjeno izdanje

Udruženje pedijatara Srbije
2025.

Izdavač

Udruženje pedijatara Srbije, Novi Sad



Autori

Doc. dr sci med. Mirjana Stojišić
Prof. dr Marina Atanasković Marković
Prim. dr sci med. Tatjana Nikolić

Recenzent

Prof. dr Tomica Milosavljević

Dizajn i priprema za štampu

Nenad Šerić

Štamparija

Đurdevdan, Arandelovac

Tiraž: 3000

Godina izdanja: 2025

ISBN 978-86-85527-34-0

Izdavanje publikacije pomogla


AbelaPharm



II dopunjeno izdanje

CIP - Каталогизacija u publikaciji
Народна библиотека Србије, Београд

615.246
616-053.2.085.246

СТОЈШИЋ, Мирјана, 1971-

Smernice za primenu probiotika u pedijatriji / Mirjana Stojišić, Marina Atanasković Marković, Tatjana Nikolić.

- 2. dopunjeno izd. - Novi Sad : Udruženje pedijatara Srbije, 2025 (Arandelovac : Đurdevdan). - 136 str. : ilustr. ; 22 cm

Tiraž 3.000. - Bibliografija uz svako poglavlje.

ISBN 978-86-85527-34-0

1. Атанасковић-Марковић, Марина, 1969- [autor] 2. Николић, Татјана, 1965- [autor]

а) Пробиотици -- Коришћење -- Педијатрија

COBISS.SR-ID 165962249



SADRŽAJ

1.	Predgovor.....	7
2.	Recenzija	10
3.	Istorijat probiotika.....	14
4.	Definicija probiotika.....	20
5.	Terminologija.....	24
6.	Formiranje crevne mikrobiote.....	34
7.	Izbor probiotika.....	44
8.	Prevenција atopijskog marša.....	60
9.	Prevenција infekcija.....	68
10.	Akutni gastroenteritis.....	74
11.	Antibiotikom asocirana dijareja.....	84
12.	Nekrotizorajući enterokolitis.....	92
13.	Infantilne kolike.....	104
14.	Infekcija Helikobakterom pilori.....	112
15.	Funkcionalni abdominalni bol.....	122
16.	Sindrom nervoznih creva.....	128








PREDGOVOR

„...Zamisli da je tvoj stomak pravi mali grad i da su probiotici njegovi superjunaci ...” U tom gradu patogene bakterije, bez sumnje, bile bi „loši momci” koji prave problem svim stanovnicima (crevnim ćelijama). Njihova aktivnost bi ugrozila čak i gradonačelnika (mozak). Patogeni bi kontinuirano izazivali grčeve, nadutost i bolove, ali i radili sve da onemoguće „vezu” između stanovnika i gradonačelnika. Bez pravovremene reakcije tegobe i problemi bi postajali još izraženiji. Probiotski sojevi (laktobacili, bifidobakterije i ostali) bi u ovoj „priči” bili „dobri momci”, ponekad čak i superjunaci koji ne samo da bi otklonili tegobe, već bi dobrim delom i eliminisali patogene. Ovako je veštačka inteligencija (AI) duhovito opisala dejstvo probiotika. Međutim, već na sledećem ozbiljnom pitanju AI je „pala”. Na pitanje o novinama u primeni probiotika kod dece, AI je navela isključivo odavno poznate indikacije u pedijatriji. Rekao bih da je upravo prethodno izrečeno paradigma činjenice da brzinu promena i novina u primeni probiotika ne može da isprati ni čudesna AI. U tom kontekstu nove „Smernice” dobijaju na značaju jer obuhvataju i donose pedijatrima repetitorijum za primenu probiotika kod dece, prikazan na savremen i didaktički ispravan način uz novine „koje ne zna čak ni ChatGPT”. U predgovoru prethodnog izdanja „Smernica za primenu probiotika u pedijatriji” sam rekao da vodeće svetske i evropske stručne organizacije (WGO, ESPGHAN), u želji

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

da „uvedu red“ u ovu oblast, već duže vreme daju preporuke zasnovane na dokazima (*evidence-based recommendations*). Prve „Smernice za primenu probiotika u pedijatriji“ su i napisane 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. U međuvremenu je koncept probiotika kao leka a ne pomoćnog medicinskog sredstva sve dominantniji. Princip „određeni probiotski soj za određenu indikaciju, u jasno definisanoj dozi u definisanom vremenskom periodu je sve prisutniji i lagano se nameće kao dominantan. Na taj način stav koji zastupaju članovi Udruženja pedijatara Srbije, koji su i autori ovih Smernica, dobija svoju punu stručnu satisfakciju. Svakodnevnne promene, i na velikim studijama pokazani nesumnjivo pozitivni efekti u lečenju pojedinih bolesti, doveli su i do pojave novih termina. Naime, nastala je potreba za regulisanjem primene probiotika, slično kao i lekova, u smislu njihove bezbednosti, vrste proizvoda, kvaliteta, načina proizvodnje i neželjenih efekata. Tako se u literaturi počeo pojavljivati termin „farmakobiotici“ i „farmabiotici“, koji međutim nije bio pravno utemeljen. Iako je u Sjedinjenim Američkim Državama u FDA smernicama, objavljenim pre više od jedne decenije, zvanično objavljena i kreirana kategorija „živi bioterapeutske proizvodi“ (*live biotherapeutic products (LBP)*), ona je prihvaćena u Evropi tek u poslednjih pet godina, i kao takva, ona je objašnjena u novom izdanju „Smernica za primenu probiotika u pedijatriji“. Kada je izlazilo prvo izdanje Smernica, na našem tržištu je bilo oko 100 različitih probiotskih preparata, a uprkos već tada velikoj konkurenciji. Danas je taj broj znatno veći. Ostavljajući na stranu merkantilnu komponentu, koja je bez sumnje za proizvođače i distributere probiotika često presudna, nema sumnje da dokazano pozitivni efekti probiotika imaju značaj za ovakvu ekspanziju „probiotskog tržišta“. Većem broju probiotskih proizvoda bez sumnje je doprinelo i prošireno polje za primenu probiotika - rekao bih nove „ozvaničene“ indikacije za primenu probiotika. Ove nove indikacije u pedijatri-



ji su obrađene u poglavljima „Infekcija Helikobakterom pilori“, „Funkcionalni abdominalni bol“ i „Sindrom nervoznih creva“. Kažem „ozvaničene“, jer su se probiotici i ranije koristili i u ovim patološkim stanjima, pre svega rukovodeći se empirijom. Sada je, međutim, *cost-benefit* odnos mnogo jasniji i sa više dokaza. Rekao bih, pred sam kraj, da sam siguran da će se napretkom medicine za sledeće izdanje Smernica indikacije i polje primene probiotika širiti do neslućenih granica i mogućnosti. Želim ovo da naglasim i potcrtam činjenicu da savremena medicina sve više sa koncepta evidence-based medicine prelazi na koncept individualizovane medicine. U tom smislu, znajući za unikatnost mikrobioma svakog pojedinca pa i deteta, *primena različitih probiotičkih sojeva može imati efekat leka samo kod određene grupe ili čak posebne individue*. Nemam sumnju da svakom od nas neki probiotički soj može biti lek za neko patološko stanje - „samo“ treba pronaći odgovarajući soj, dozu i dužinu primene... Specifičnost pedijatrije, posebno neonatologije i najmlađeg dečjeg uzrasta, ipak nalaže poseban oprez i primenu jasno definisanih probiotičkih preparata za određena stanja. Drugo izdanje monografije „Smernice za primenu probiotika u pedijatriji“ detaljno definiše nove preporuke i pruža uvid u dokaze i konkretna rešenja. Na samom kraju dozvolite da završim ovaj predgovor kako sam i započeo - parafraziranjem veštačke inteligencije: Stigli smo do kraja ovog predgovora - nadam se sa stabilnom crevnom florom. Ako vas ova monografija podstakne da o probioticima razmišljate s naučnim žarom, cilj je postignut. Neka vam ova knjiga bude vodič kroz svet mikroorganizama koji, iako nevidljivi golim okom, imaju moć da naprave veliku razliku - baš kao deca u pedijatrijskoj ordinaciji. S tim u vezi, čuvajte svoje bakterije, birajte dobre saveznike i, naravno, ne zaboravite da čitate sitna slova na etiketi. Dodao bih: *U kliničkoj medicini, a posebno u pedijatriji, sintagma „nije bitno što je sitno“ - ne važi!*

Prof. dr Georgios Konstantinidis
Predsednik Udruženja pedijatara Srbije




RECENZIJJA

Pred nama je drugo izdanje „Smernica za primenu probiotika u pedijatriji“. Autori su se potrudili da ponude čitalaštvu pitak tekst, sa mnogo korisnih informacija i sa preporukama za ciljano korišćenje probiotika u svakodnevnom životu.

Najpre, korisno je podsećanje na viševjekovnu tradiciju upotrebe fermentisanog mleka u lečenju, jer to je dobar temelj i za XXI vek. Medicinska profesija je zahtevna, napreduje, unapređuje se i menja se sve brže. Naša znanja o mikrobioti digestivnog sistema i njenom značaju za rast i razvoj, za formiranje i očuvanje odbrambenog sistema organizma, predstavljaju novo razumevanje „crevne mikroflore“, kako smo je ranije nazivali.

Probiotici kao živi mikroorganizmi, koji ako se primene u dovoljnom broju, imaju pozitivan efekat na zdravlje onoga ko ih koristi - prelaze put od korisnog dodatka ishrani do leka.

Poslednja decenija obeležena je naporima struke da definiše indikacije, standardizuje savetovanje i propisivanje, pruži širokom krugu medicinskih



radnika podršku u odluci koji, kada, kako i u kojoj dozi, probiotik da primeni. Smernice su prvenstveno namenjene pedijatriama, međutim, ne samo njima. Naime, većina probiotskih preparata su na raspolaganju korisnicima bez lekarskog recepta, tako da je ozbiljan izazov kako farmaceut da savetuje roditelja koji želi da svom detetu kupi odgovarajući probiotik. Roditelj želi svom detetu najbolje, i njemu treba pomoć pri odlučivanju. Takođe, zdravstveni radnik neretko ima sličan izazov - kako da savetuje, a da bude siguran da nije pogrešio.

Medicinski posao je više od profesije - to je poziv, opredeljenost da se pomaže ljudima, da se pored znanja i veština poseduje razumevanje, saosećanje, a kad se ne pomogne, da se pruži uteha i nada. Ovo je jedino moguće ako doktor nije samo „tehničar za mašinom, ili tumač rezultata i papira” nego profesionalac koji sagledava osobu koja dolazi kao pacijent, širinom svojih znanja i emocija, kao da ga odavno poznaje i da mu je odavno blizak. Svako obraćanje čoveku koji može da bude pacijent ili već jeste, nosi rizik da bude nepotpuno, da zbunjuje i komplikuje, da plaši. Utoliko je veća odgovornost lekara u svakodnevnom radu. „Praksa je nauka dotaknuta emocijama”, govorio je Stephen Paget početkom XX veka (*Confessio Medici*, 1909). Širina lekarskog pogleda i razmišljanja, uz korišćenje naučnih dokaza kao alata i moderne tehnologije kao neophodnog sredstva, preduslov su da u svakodnevnom poslu ishod bude zadovoljan pacijent, a da mi - lekari - budemo ispunjeni satisfakcijom.

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

Medicina zasnovana na dokazima je pristup zdravstvenoj praksi koji se temelji na korišćenju najboljih dostupnih naučnih dokaza, u kombinaciji sa kliničkim iskustvom i potrebama pacijenata. Ovakav pristup podrazumeva donošenje odluka o dijagnostici, lečenju, prevenciji na osnovu relevantnih istraživanja, kliničkih studija i drugih pouzdanih izvora podataka, umesto samo na osnovu subjektivnog iskustva lekara ili tradicionalnih metoda. U tom smislu, neophodno je formulisati na pravi način kliničko pitanje, posedovati sposobnost za pretraživanje značajnog broja publikacija, evaluirati naučne dokaze i primeniti dokaze u kontekstu određene kliničke situacije i specifičnih potreba pacijenata. Praćenje i evaluacija rezultata takođe su neophodni - na osnovu odgovora pacijenata na terapiju i novih dokaza. Ovakav pristup omogućava povećanje kvaliteta rada, smanjenje varijacija u praksi i bolje ishode za naše pacijente.

„Smernice za upotrebu probiotika u pedijatriji“ ispunjavaju očekivanja struke - pedijatar na prvom mestu, ali su okrenute i ponuđene i drugim specijalnostima, npr. farmaceutima, ali i širokoj javnosti, roditeljima - da se stalno podsećaju i da im budu pomoć u odlučivanju u realnom životu.

Prethodnih šest godina predstavljaju početak, siguran sam, višegodišnjeg kontinuiranog obraćanja pedijatrijske struke ponudom najnovijih dokaza o primeni probiotika u dečjoj populaciji.

*Prof. dr Tomica Milosavljević
Internista gastroenterohepatolog*







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 konzumaciju fermentisanog mleka (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 o pozitivnom učinku bakterija na zdravlje čoveka datiraju iz Starog zaveta (Postanje 18:8), iz godine 424 p. n. e., u kojem je navedeno da „Abraham duguje svoju dugovečnost pijenju kiselog mleka“ (2).

U 16. veku zabeleženo je da je kralj Fransoa I od Francuske (*François Ier de France, 1494—1547*) ozdravio od teške bolesti nakon što je konzumirao jogurt od kozijeg mleka.


Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

Godine 1900. pedijatar Moro (Ernst Moro, 1874-1951) 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, naučni interes za jogurt kao namirnicu koja ima pozitivan učinak na zdravlje započeo je Mečnikov (ruski *Илья Ильич Мечников, Ilya Ilijč 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 fermentisanih mlečnih proizvoda. Svoje istraživanje temeljio je na proučavanju seljaka iz Bugarske koji su bili dugo-večni (živeli su više od 87 godina usprkos siromaštvu) početkom 20. veka, a upotrebljavali su velike količine fermentisanih mlečnih proizvoda u svojoj ishrani. Bakteriju koja se nalazila u tom jogurtu nazivao je bugarski bacilus, koja se danas naziva *Lactobacillus delbrückii subsp. bulgaricus* (4). Godine 1908. Mečnikov je za svoj rad primio Nobelovu nagradu za medicinu, pokazujući da se štetni mikrobi mogu zameniti korisnim mikroorganizmima za lečenje digestivnih bolesti.

Godine 1899. Henri Tissier (*Henry Tissier, 1866–1916*), francuski pedijatar sa Pasterovog 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 ju je „bifidus“, sada je poznata kao *Bifidobacterium bifidum* (5, 6).

Nemački lekar i naučnik profesor Nisle (*Alfred Nissle, 1874-1965*) 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 šigelozu i salmonelozu (7). Novi bakterijski soj nazvan je *Eschericia coli Nissle 1917* (8).

Godine 1920. eksperimentima profesora Lea F. Rettgera (*Leo Frederick Rettger, 1874-1954*) 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 (9, 10).

Anri Bulard (*Antoine-Marie-Henri Boulard, 1754-1825*), francuski mikrobiolog, je 1923. godine otišao u obilazak Jugoistočne Azije u potrazi za egzotičnim kvasnim gljivicama koje je planirao da upotrebi za pravljenje vina. Put ga je naneo u jedno selo gde je besnela epidemija kolere i 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 (代田 稔, *Shirota Minoru, 1899-1982*) u Japanu je razvila prvi komercijalni probiotički 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 (11).

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*

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji


rhamnosus GG (LGG) iz creva zdrave osobe. Otkrili su ga Šervud Gorbak (Sherwood Leslie Gorbach, 1934-) i Bari Goldin (Barry Goldin, 1942-), te je soj dobio ime po prvim slovima njihovih prezimena - GG (12). U početku je soj nazvan *L. acidophilus GG*, ali je kasnije utvrđeno da se radi o soju *L. rhamnosus*. Soj je rezistentan na kiselinu i žuč, dobro prijanja na crevni epitel i proizvodi mlečnu kiselinu (13).

Zaključak:

Otac medicine Hipokrat (*Hippocrat*, 360-470 p. n. e.) je govorio: „**Sve bolesti počinju u crevima**“; a srpska poslovice glasi: „**Zdravlje ulazi na usta**.“

Literatura:

1. Schrezenmeier J, de Vriese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics - approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001;73(suppl):361S-4S
2. Mestecky J. et al. *Mucosal Immunology*, 3rd Edition. Chapter 18: The Role of Mucosal Microbiota. Academic Press 2004;353-354
3. Farnworth ER. *Handbook of Fermented Functional Foods*, Chapter: History and Culture Related to Fermented Food; CRC Press 2003;14-115
4. Farnworth ER. *Handbook of Fermented Functional Foods*, Chapter: History and Culture Related to Fermented Food; CRC Press 2003;14-115
5. Tissier H. Taxonomy and ecology of bifidobacteria. *Bifidobacteria Microflora* 1984;3:11-28.
6. Siezen, R. J., & Wilson, G. Probiotics genomics. *Microbial Biotechnology*, 2010;3(1), 1-9. doi:10.1111/j.1751-7915.2009.00159.x
7. Die antagonistische Behandlung chronischer Darmstörungen mit Colibakterien. *Med Klin* 1918;2:29-30
8. Goldin, BR, Gorbach, SL, Clinical indications for probiotics: an overview. *Clinical Infectious Disease* 2008;50:96-5100
9. Hoffman, FA, Hiembach, JT, Executive summary: scientific and regulatory



challenges of development of probiotics as foods and drugs. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:553-557

10. Rettger LF, Levy MN, Weinstein L, Weiss JE. *Lactobacillus acidophilus* and its therapeutic application. London: Yale University Press, 1935.

11. Heasman, Michael and Mellentin, Julian "The Functional Foods Revolution" Earthscan Publications Ltd. 2001.

12. Silva M, Jacobus NV, Deneke C, Gorbach SL. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1231-3

13. Conway PL, Gorbach SL, Goldin BR. Survival of lactic acid bacteria in the human stomach and adhesion to intestinal cells. *J Dairy Sci* 1987;70:1-12





Definicija PROBIOTIKA

Pojam probiotik dolazi od grčkih reči pro i bios, što znači „za život”. i smatra se da ga je prvi put upotrebio Kolat (*Werner Georg Kollath, 1892-1970*) 1953. godine, kada je opisivao organske i anorganske dodatke hrani koji su potrebni za očuvanje zdravlja bolesnika koji boluju od malnutricije (1).

Lili (*Daniel M. Lilly*) and Stilvel (*Rosalie H. 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 (*G. S. Sperti*) je 1971. definisao probiotike kao ekstrakte tkiva koji stimuliraju rast mikroorganizama, dok je prvu definiciju, koja je slična današnjoj, upotrijebio Parker (*R. B. Parker*), koji ih je definisao kao organizme i supstance koji dovode do ravnoteže u crevnim mikrobima (3). Takva opšta definicija nije bila zadovoljavajuća, jer je uključivala reč „supstance“, te su se zbog toga u tu kategoriju ubrajali brojni dodaci, uključujući i antibiotike. Stoga je 1989. godine Fuller (*Roy Fuller*) revidirao definiciju, ističući kao važno da se radi o živim organizmima, te je predložio novu definiciju. međutim ograničenu na životinje, a koja je glasila „živi mikroorganizmi koji imaju pozitivan učinak na životinje poboljšavajući ravnotežu crevne flore” (4).

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

Havenar (*Robert Havenaar*) je 1992. godine definisao probiotike kao „žive mono ili mešane kulture mikroorganizama koji, ako se daju ljudima ili životinjama, imaju pozitivan učinak na domaćina poboljšavajući vlastitu mikrofloru“ (5). Međutim, i dalje se tragalo za tačnom definicijom, te je Salminen (*Seppo J Salminen, 1943-*) 1996. godine dao definiciju po kojoj su probiotici „žive kulture mikroba ili dijetetski proizvodi koji sadrže navedene kulture i imaju pozitivan efekat na zdravlje i ishranu domaćina“ (6). Definiciju je Salminen revidirao 1998. u sledeću: „Probiotici su živi mikroorganizmi ljudskog porekla, koji se upotrebljavaju kao dodatak hrani ili farmaceutski pripravci, koji preživljavaju prolazak kroz gornji deo gastrointestinalnog trakta, prolazno kolonizuju crevo adhezijom za crevni epitel i imaju pozitivan efekat na zdravlje domaćina (7). 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 (8). Definicija probiotika je revidirana 2014. godine, u smislu da ako za nešto tvrdimo da je probiotik, onda on mora proizvoditi dobrobit za zdravlje domaćina dokazanu u kontrolisanim studijama (9). Marsel Roberfrojd (*Marcel B. Roberfroid, 1938-*) uvodi pojam prebiotik. Definicija prebiotika je revidirana 2007. godine i glasi da je to „selektivno fermentisani sastojak koji dozvoljava specifične promene, u kompoziciji i/ili aktivnosti u gastrointestinalnoj mikroflori, koja donosi dobrobiti za opšte stanje i zdravlje domaćina“ (10). Godine 2013. profesor psihijatrije Ted Dinan (*Ted Dinan*) koristio je termin psihobiotik, na osnovu studija koje su pokazale da mikroflora creva utiče na ponašanje ljudi (11).

Zaključak:

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 JMT. Some insights into the derivation and early uses of the word 'probiotic' *British Journal of Nutrition* 2003;90:845
2. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics. Growth promoting factors produced by microorganisms. *Science* 1965;147:747-8
3. Sperti GS. Probiotics. West Point, CT: Avi Publishing Co, 1971. Parker RB. Probiotics, the other half of the antibiotic story. *Anim Nutr Health* 1974;29:4-8. 76,77
4. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 1989;66:365-78
5. Havenaar R, Huis In't Veld MJH. Probiotics: a general view. In: *Lactic acid bacteria in health and disease*. Vol 1. Amsterdam: Elsevier Applied Science Publishers, 1992).
6. Salminen S. Uniqueness of probiotic strains. *IDF Nutr News Lett* 1996;5:16-8).
7. Salminen S, von Wright A, Morelli L, et al. Demonstration of safety of probiotics -- a review. *Int J Food Microbiol* 1998;44:93-106
8. Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Joint FAO/WHO working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. *Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food*. (2002). www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
9. Hill, C; Guarner, F; Reid, G; Gibson, GR; Merenstein, DJ; Pot, B; Morelli, L; Canani, RB; Flint, HJ; Salminen, S; Calder, PC; Sanders, ME. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. 2014;11(8):506-14. doi:10.1038/nrgastro.2014.66. PMID 24912386
10. Roberfroid, M. Prebiotics: The Concept Revisited. *The Journal of Nutrition*, 2007;137(3), 830S-837S. doi:10.1093/jn/137.3.830s
11. Anderson S, Cryan JF, Dinan T. *The Psychobiotic Revolution*. Publisher: National Geographic (2017) ISBN: 142621846X





TERMINOLOGIJA

Probiotici ili živi bioterapeutske proizvodi

Probiotici su živi mikroorganizmi koji dati u dovoljnim količinama mogu da imaju pozitivan efekat na zdravlje domaćina, a čija je dobrobit dokazana u kontrolisanim studijama (1, 2). Ova definicija pokriva širok spektar primena, ciljne populacije i vrste mikroorganizma. Aktuelna naučna saznanja o značaju mikrobiote u smislu unapređena i održavanja zdravlja, kao i prevencije i lečenja određenih bolesti povećale su potencijalne indikacije za primenu probiotika. Probiotici se danas na tržištu nalaze kao hrana, dijetetski suplement ili lek, u zavisnosti od nameravane upotrebe.

Poseban oprez predstavlja klinička primena probiotika kod obolelih, naročito dece. Nastala je potreba za regulisanjem primene probiotika, slično kao i lekova, u smislu njihove bezbednosti, vrste proizvoda, kvaliteta, načina proizvodnje i neželjenih efekata. U tom smislu su u literaturi počeli da se pojavljuju termini „farmakobiotici” i „farmabiotici”, a koji se odnose na proizvode koji sadrže žive mikroorganizme sa namerom da se bolest spreči ili leči. Ali ovaj termin nije bio pravno utemeljen i međunarodno priznat. Američka Uprava za hranu i lekove (*Food and Drug Administration, FDA*) 2010. godine je prva predložila razmatranje davanja probioticima statusa lekova i dala je prvi nacrt smernica (3). U ovim smernicama se pojavljuje nov termin za proizvode koji sadrže žive mikroorganizme, a koji su „pri-

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji


menljivi za prevenciju, tretiranje ili lečenje bolesti ili stanja kod ljudi“. FDA smernice su objavljene 2012. godine (4), u kojima je zvanično objavljena i kreirana kategorija „živi bioterapeutske proizvodi“ (*live biotherapeutic products, LBP*).

U Evropskoj uniji hranu reguliše Evropska agencija za bezbednost hrane (*European Food Safety Authority, EFSA*), a lekove Evropska agencija za lekove (*European Medicines Agency, EMA*), ali 2019. sa objavljivanjem Evropske farmakopeje (*European Pharmacopoeia, Ph. Eur.*), Evropski direktorat za kvalitet lekova i zdravstvo (*European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare, EDQM*) je takođe zvanično prihvatio LBP kao novu kategoriju lekova za evropsko tržište (5).

Od 2019. godine, svi probiotici koji se koriste za sprečavanje ili lečenje bolesti — takozvani živi bioterapijski proizvodi (LBP) — moraju biti registrovani kao lekovi kako bi mogli da se prodaju na tržištu Evropske unije ili Sjedinjenih Američkih Država. U ovoj oblasti regulatorni organi i farmaceutska industrija rutinski koriste smernice Međunarodnog saveta za harmonizaciju tehničkih zahteva za lekove za humanu upotrebu (*International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH*).

Postbiotici

Danas se više pažnje posvećuje potencijalnom uticaju neživih bakterijskih ćelija i njihovih komponenti na efikasnost probiotika. Probiotici su po definiciji živi i od njih se zahteva da imaju efikasnu količinu živih mikroorganizama do kraja isteka roka proizvoda, ali primećeno je da ovi preparati imaju određenu efikasnost i nakon roka trajanja, kada sadrže potencijalno veliki broj mrtvih i oštećenih mikroorganizama (6, 7). Fermentisana hrana takođe može sadržati određeni broj neživih mikrobnih ćelija, posebno posle produženog skladišten-



ja ili nakon obrade, kao što je pasterizacija ili pečenje. Mnoge fermentacije su posredovane mlečnom kiselinom bakterija, koje mogu proizvesti niz ćelijskih struktura i metabolita, uključujući različite komponente površine ćelije, mlečnu kiselinu, kratkolančane masne kiseline (*Short-chain fatty acids, SCFA*) i bioaktivne peptide (8). Za prevenciju pedijatrijskih respiratornih bolesti više decenija se koriste bakterijski lizati uobičajenih bakterijskih respiratornih patogena koji opštim imunostimulirajućim mehanizmima potpomažu odbranu od infekcije (9). Mogućnost da neodrživi mikroorganizmi, njihove komponente ili njihovi krajnji proizvodi imaju pozitivan efekat na zdravlje, formirala je potrebu za uvođenjem nove terminologije. Ovi efektorski molekuli nazivaju se postbioticima.

Međunarodna naučna asocijacija za probiotike i prebiotike (*International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, ISAPP*) je 2019. godine sazvala panel stručnjaka specijalizovanih za ishranu, mikrobnu fiziologiju, gastroenterologiju, pedijatriju, nauku o hrani i mikrobiologiju kako bi razmotrili definiciju i područje postbiotika. Prema ISAPP postbiotik se definiše kao „preparat neživih mikroorganizama i/ili njihovih komponenti koje pružaju zdravstvenu korist domaćinu”. Prečišćeni mikrobni metaboliti i vakcine nisu postbiotici. Postbiotik ne mora biti izveden iz inaktivisanog probiotika. Korisni efekti postbiotika na zdravlje moraju biti potvrđeni kod određene vrste i subpopulacije domaćina, kao što su ljudi, životinje i druge mete. Mesto delovanja postbiotika nije ograničeno na creva, a moraju biti primenjeni na površini domaćina, kao što je koža i sluzokoža (usna duplja, creva, urogenitalni trakt ili nazofarinks), dok su injekcije van okvira postbiotika. Uslov da je nešto postbiotik implicitno zahteva da je bezbedan za predviđenu upotrebu (10).

Prebiotici


Rettger i Cheplin su 1921. godine opisali eksperimente sa ljudima čija je mikro-

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

biota bila obogaćena laktobacilima nakon konzumiranja ugljenih hidrata (11). Prebiotički koncept je prvi put definisan 1995. godine kao „nesvarljiv sastojak hrane koji blagotvorno utiče na domaćina selektivnim stimulisanjem rasta i/ili aktivnosti jedne ili ograničenog broja bakterija koje već žive u debelom crevu” (12). Koncept prebiotika je nadograđen na koncept probiotika. Prebiotici su neživi supstrati koji služe kao hranljive materije za korisne mikroorganizme koje nosi domaćin, uključujući primenjeni probiotik. Dakle, prebiotici se razlikuju od većine dijetetskih vlakana, kao što su pektini, celuloza i ksilan, koji podstiču rast i raznovrsnost crevnih mikroorganizama.

Međunarodna naučna asocijacija za probiotike i prebiotike, ISAPP, 2016. godine sazvala je panel stručnjaka specijalizovanih za ishranu, mikrobnu fiziologiju, gastroenterologiju, pedijatriju, nauku o hrani i mikrobiologiju kako bi razmotrili definiciju i područje prebiotika. Panel je ažurirao definiciju prebiotika kao supstrat koji selektivno koriste mikroorganizmi domaćina, a koji pružaju zdravstvenu korist (13).

Ova definicija proširuje koncept prebiotika tako da potencijalno uključuje i neugljene hidrate supstance, aplikacije na drugim mestima na telu osim gastrointestinalnog trakta i različite kategorije osim hrane. Trenutno uspostavljeni prebiotici su zasnovani na ugljenim hidratima, ali bi i druge supstance, kao polifenoli i polinezasićene masne kiseline konvertovane u odgovarajuće konjugovane masne kiseline, mogle da odgovaraju ažuriranoj definiciji pod pretpostavkom ubedljive težine dokaza u ciljnom domaćinu. Povoljan efekat(i) prebiotika na zdravlje mora biti potvrđen na ciljnoj vrsti ili subpopulaciji za njegovu namenu i posredovano kroz mikrobiotu. Iako se većina savremenih prebiotika daje oralno, oni se takođe mogu davati direktno na druga mikrobnu kolonizovana mesta u telu, kao što su vaginalni trakt i koža. Zahtev za selektivnim mehanizmima posredovanim mikrobiotom je zadržan. Korisni



efekti na zdravlje moraju biti dokumentovani da bi se supstanca smatrala prebiotikom (13).

Sinbiotici

Sam termin je nastao od grčkog prefiksa *sin*, što znači „zajedno“ i sufiksa *biotički*, što znači „koji se odnosi na život“.

Kada je sinbiotički koncept prvi put opisan pre 3 decenije (14), zamišljena je ideja da se selektivno fermentirajući nesvarljivi sastojci hrane (prebiotici) mogu kombinovati sa probioticima, te su sinbiotici bili široko terminološki definisani kao mešavine probiotika i prebiotika koje blagotvorno utiču na domaćina. Prema tadašnjoj originalnoj definiciji sinbiotik je mešavina probiotika i prebiotika koja blagotvorno utiče na domaćina poboljšavajući preživljavanje i implantaciju živih mikrobnih dijetetskih suplemenata u gastrointestinalni trakt, selektivnim stimulisanjem rasta i/ili aktiviranjem metabolizma jednog ili ograničenog broja bakterija koje promovišu zdravlje, čime se poboljšava blagostanje domaćina. Zbog nepreciznosti i preterane dužine ova definicija je promenjena.

Međunarodna naučna asocijacija za probiotike i prebiotike, ISAPP, 2019. godine je sazvala panel stručnjaka specijalizovanih za ishranu, mikrobnu fiziologiju, gastroenterologiju, pedijatriju, nauku o hrani i mikrobiologiju kako bi razmotrili definiciju i područje sinbiotika. Definicija sinbiotika je ažurirana i glasi: „Sinbiotici su mešavina koja se sastoji od živih mikroorganizama i supstrata koje selektivno koriste mikroorganizmi domaćina, a koji daje zdravstvenu korist domaćinu.“ U okviru ove definicije, mikroorganizmi domaćina obuhvataju i autohtone (rezidentne domaćina) i alohtone (spoljašnje primene, kao što su probiotici) mikroorganizme, od kojih svaki može biti meta za supstrat sadržan u sinbiotiku. Blagotvorni efekti sinbiotika na zdravlje moraju biti pot-

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

vrđeni u ciljnom domaćinu, koji može biti čovek, životinja ili poljoprivredna vrsta ili subpopulacija (kao što su različita starosna ili razvojna faza, zdravstveno stanje, pol ili životna situacija). Sinbiotik se može primeniti na crevne ili ekstracrevne mikrobne ekosisteme i mogu biti formulisani u proizvode koji odgovaraju nizu regulatornih kategorija (kao što je hrana, neprehrambena hrana, hrana za životinje, lekovi ili dodaci ishrani). Uslov da je nešto sinbiotik implicitno zahteva da je bezbedan za predviđenu upotrebu (15).

Definisana su dva podskupa sinbiotika: komplementarni i sinergistički.

- Sinergistički sinbiotik je sinbiotik u kome je supstrat dizajniran da se selektivno koristi od istovremeno primenjenih mikroorganizam(i). Za sinergistički sinbiotik, dokaz selektivnog korišćenja supstrata mora biti dokazan u istoj studiji kojom se utvrđuje zdravstvena korist. Cilj je da se pokaže da je kombinovani efekat bolji od procenjenih efekata svake komponente posebno.
- Komplementarni sinbiotik se sastoji od probiotika u kombinaciji sa prebiotikom, koji je dizajniran da cilja autohtone mikroorganizme. Minimalni postojeći kriterijumi za probiotik i prebiotik moraju biti ispunjeni za obe komponente komplementarnog sinbiotika.

Zaključak:


Kvalitetan probiotik mora da ispunjava kriterijume za živi bioterapeutski proizvod. Postbiotici su namerno inaktivirane mikrobne ćelije sa ili bez metabolita ili ćelijske komponente koje doprinose dokazanim zdravstvenim prednostima. Prebiotik je supstrat koji selektivno koriste mikroorganizmi domaćina, a koji pružaju zdravstvenu korist domaćinu. Sinbiotik je mešavina koja se sastoji od živih mikroorganizama i supstrata koje selektivno koriste mikroorganizmi domaćina, a koji daje zdravstvenu korist domaćinu.

Literatura:

1. Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Joint FAO/WHO working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. (2002). www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
2. Hill, C; Guarner, F; Reid, G; Gibson, GR; Merenstein, DJ; Pot, B; Morelli, L; Canani, RB; Flint, HJ; Salminen, S; Calder, PC; Sanders, ME. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. 2014;11(8):506–14. doi:10.1038/nrgastro.2014.66. PMID 24912386
3. ICH. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality – M4Q(R1) Quality Overall Summary of Module 2 Module 3: Quality. <https://doi.org/10.1163/ej.9789004163300.i-1081.897> (ICH, 2010).
4. FDA. Early Clinical Trials with Live Biotherapeutic Products: Chemistry, Manufacturing, and Control Information (FDA, 2016).

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

5. European Parliament and of the Council. Directive 2001/83/EC on the Community Code Relating to Medicinal Product for Human Use (European Parliament and of the Council, 2012)
6. Fiore, W., Arioli, S. & Guglielmetti, S. The neglected microbial components of commercial probiotic formulations. *Microorganisms* 8, 1177 (2020).
7. Holmes, E. et al. Therapeutic modulation of microbiota-host metabolic interactions. *Sci. Transl Med.* 4, 137rv136 (2012)
8. Marco, M. L. et al. Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond. *Curr. Opin. Biotechnol.* 44,94–102 (2017).
9. Esposito, S. et al. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 18,198–209 (2018).
10. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, Sanders ME, Shamir R, Swann JR, Szajewska H, Vinderola G. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Sep;18(9):649-667. doi: 10.1038/s41575-021-00440-6. Epub 2021 May 4. Erratum in: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Sep;18(9):671. doi: 10.1038/s41575-021-00481-x. Erratum in: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022 Aug;19(8):551. doi: 10.1038/s41575-022-00628-4. PMID: 33948025; PMCID: PMC8387231.
11. Rettger, L. F. & Cheplin, H. A. A. *Treatise on the Transformation of the Intestinal Flora: with Special Reference to the Implantation of Bacillus acidophilus* Vol. 13 (Yale Univ. Press, 1921)
12. Gibson, G. R. & Roberfroid, M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.* 1995; 125, 1401–1412.
13. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, Scott K, Stanton C, Swanson KS, Cani PD, Verbeke K, Reid G. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of pre-



iotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Aug;14(8):491-502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75. Epub 2017 Jun 14. PMID: 28611480.

14. Gibson, G. R. & Roberfroid, M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.* 125, 1401–1412 (1995).

15. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, Scott KP, Holscher HD, Azad MB, Delzenne NM, Sanders ME. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov;17(11):687-701. doi: 10.1038/s41575-020-0344-2. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32826966; PMCID: PMC7581511.



Formiranje crevne MIKROBIOTE

Dugo se smatralo da fetus raste u sterilnim uslovima materice i da prvu dozu probiotika dobija tokom porođaja, prolaskom kroz vaginalni kanal majke, kolonizujući tako svoja creva bakterijama majčine vaginalne flore. Danas postoje indicije da creva fetusa bivaju kolonizovana još u materici, i to mikroorganizmima koji su istovetni sa majčinom oralnom, vaginalnom i crevnom florom. Novije studije pokazuju da ni placenta, ni amnionska tečnost, kao ni mekonijum na rođenju nisu sterilni. Shodno ovim nalazima, fetus svoju prvu dozu probiotika ili bar genetskog probiotskog materijala dobija još intrauterusno, uglavnom gutajući amnionsku tečnost (1, 2). Postoji više faktora koji utiču na rano formiranje crevne mikrobiote deteta.

Slika. Faktori koji utiču na rano formiranje crevne mikrobiote



Prenatalno

- maternalna
- higijena (dentalna)
- dijeta
- infekcije
- upotreba antibiotika



Perinatalno

- maternalna
- upotreba antibiotika
- gestacioni uzrast
- vrsta porođaja
- prisustvo medicinskog osoblja




Postnatalno

- maternalna
- medicinski
- infekcije
- nutritivni
- faktori okoline
- kupanje
- prisustvo životinja
- urbanost sredine
- higijena
- upotreba inkubatora
- antibiotici
- dojenje

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

Mikrobiom majke ima izuzetno važnu ulogu u ranom formiranju crevne flore novorođenčeta. Uz genetsku predispoziciju, sastav majčinog mikrobioma može značajno da varira zavisno od njene etničke pripadnosti, uzrasta, životnih navika i ishrane. Ali ono što se smatra presudnim za razvoj crevne mikrobiote novorođenčeta je oralna, vaginalna i crevna flora majke (2, 3, 4). Kariozni zubi i upala desni (peridontitis), abnormalna vaginalna mikrobiota, crevna disbioza, aktivna bakterijska infekcija ili upotreba lekova (pre svega antibiotika) tokom trudnoće menjaju sastav crevne flore fetusa, podstičući prevremeni porođaj (2, 5). Naime, prisustvo patogenih bakterija u amnionskoj tečnosti aktivira fetalni imunski odgovor, a proizvodnja prostaglandina povećava kontraktilnost materice, izazivajući prevremeno rođenje deteta.⁶ Tome u prilog govori činjenica da je čak 61.1% bakterija dokazanih u mekonijumu novorođenčeta gestacijski mlađeg od 33 gestacione nedelje nađeno i u amnionskoj tečnosti. Kao najčešće izolovani sojevi koji se smatraju odgovornim za započinjanje upalne reakcije i prevremenog porođaja kod ove novorođenčadi, ističu se *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Photorhabdus* i *Tannerella*, uz negativnu korelaciju sa gestacijskom dobi (prisutni kod 79% u gestaciji 23 nedelja sa padom do 11% u gestaciji 31-34. nedelje) (6). Kao jedna od izučavanih terapijskih opcija, razmatrana je primena probiotika kod majke tokom trećeg trimestra graviditeta. Cochrane sistematska analiza, publikovana 2018, obuhvatila je ukupno 1450 majki sa pretećim prevremenim porođajem kojima je, u 11 od ukupno 12 studija, tokom graviditeta suplementiran *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ili *Saccharomyces*. Imajući u vidu da su se studije međusobno značajno razlikovale u odnosu na indikacije za uključivanje u studiju, gestacijsku starost, kao i u odnosu na vrstu primenjenog probiotika, dozu i dužinu primene, autori nisu mogli da iznesu jasne zaključke u vezi sa značajem antenatalne primene probiotika u prevenciji morbiditeta i mortaliteta prevremeno rođene novorođenčadi (7). Međutim, više studija je pokazalo da je primena *Lactobacilusa rhamnosusa* GG na majci tokom gra-




viditeta rezultirala razvojem složenije i raznovrsnije bifidobakterijske mikrobiote u crevima novorođenčeta (8, 9, 10). Postoje indicije da se sojevi preneseni na fetus u sklopu suplementacije majke mogu kod deteta održavati čak do 6 meseci, a izuzetno i do 24. meseca života (8, 9).

Gestacijska starost na rođenju je jedan od glavnih faktora koji definiše profil mikrobiote creva (11). U poređenju sa terminskom novorođenčadi, kod prevremeno rođene se zapaža sporija kolonizacija i manji diverzitet crevne mikrobiote (11, 12). Kod ove dece starosti od 10 dana tipično samo tri vrste bakterija su pronađene: enterobakterije (*Escherichia coli* i *Klebsiella spp.*), enterokoke (*Enterococcus faecalis*) i stafilokoke (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus haemolyticus*) kao najčešće. U poređenju sa ročnom novorođenčadi, kolonizacija anaerobima, naročito bifidobakterijama, kasni (12). Uz sporiju kolonizaciju creva i oskudnije prisustvo bifidobakterija, kod nezrele novorođenčadi zapaža se i veća sklonost ka nepoželjnoj anaerobnoj bakterijskoj kolonizaciji (13). Pored toga što je prematuritet praćen brojnim različitim komorbiditetima (respiratorni distres, nekrotizirajući enterokolitis, sepsa i drugi), koji značajno produžavaju njihov boravak u bolnici i jedinici intenzivne neonatalne nege, nezrela novorođenčad su često suočena i sa problemom sporijeg uspostavljanja enteralne ishrane i potrebom za parenteralnom ishranom. Uz sve to, u neonatalnim jedinicama intenzivne nege, upotreba antibiotika širokog spektra doprinosi smanjenju broja crevnih bakterija i izlaganju novorođenčeta rezistentnim sojevima mikroorganizama (14). Manja raznolikost bakterija, uz veću proporciju proteobakterija u odnosu na aktinobakterije (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*), posebno je izražena kod nezrele novorođenčadi koja su primala antibiotike u prvim danima po rođenju (15). Anatomski i fiziološki nezrelost njihovih creva, kao i dejstvo svih ovih faktora rizika za dizbiozu, objašnjavaju činjenicu da je tokom prvih nedelja života diverzitet mikrobiote nezrele novorođenčadi sve manje izražen, i da

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

se mikrobiom sve više razlikuje od onog karakterističnog za terminsku decu. U kojoj meri je nezreo crevni mikrobiom uticao na različita metabolička, imunska i inflamatorna dešavanja, kao i u kom uzrastu ova novorođenčad stiču zreli model formiranja mikrobioma, istraživanja tek treba da definišu (11, 16).

Porodaj je momenat najintenzivnije kolonizacije i stoga jedan od najznačajnijih faktora za pravilan razvoj crevne flore (2, 16). Za novorođenčad rođenu prirodnim putem karakteristična je kolonizacija bakterijama poreklom iz vagine i inestinuma majke. Crevnu mikrobiotu ove novorođenčadi karakteriše velika raznovrsnost uz predominaciju sojeva *Lactobacillus*, *Prevotella* ili *Sneathia* spp. Za razliku od njih, novorođenčad rođenu carskim rezom inicijalno kolonizuje manji ukupan broj bakterija, poreklom sa majčine kože i bolničkog okruženja, među kojima dominiraju *Staphilococcus*, *Corinebacterium* i *Propioni bacterium* spp, uz mali broj ili čak odsustvo bifidobakterija (4, 11, 16). Disbiozi creva novorođenčeta koje je došlo na svet carskim rezom dodatno doprinosi primena antibiotika na majci u sklopu operativnog zahvata, odloženo uspostavljanje dojenja i duži boravak u bolnici. Njih karakteriše i sporija kolonizacija nakon rođenja. Broj kolonija bakterija iz porodice *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* u stolici ove novorođenčadi u proseku 1 mesec i 10 dana održava se značajno manjim u poređenju sa decom rođenom prirodnim putem. Uz to, značajno su ređe kolonizovana bakterijama iz grupe *Bacteroides fragilis*, čak i nakon 6 meseci od rođenja (36% dece rođene carskim rezom u odnosu na 76% dece rođene vaginalnim porođajem; $p = 0,009$), (7, 17). U Finskoj studiji pokazano je da neka deca rođena carskim rezom ni do 7. godine ne dostižu kvalitet mikrobiote koji karakteriše decu rođenu vaginalnim porođajem (18). Nažalost, tako nastala disbioza crevne mikrobiote novorođenčeta, ukoliko se ne koriguje do kraja druge godine života, ostaje za ceo život. Bakterije kojima dete biva kolonizovano u toku trudnoće i prve dve godine života predstavljaju deo stabilne, teško promenjive flore pojedinca,



koja vodi razvoj jedinke u pravcu zdrave osobe ili u pravcu povećanog rizika za nastanak autoimunih bolesti i metaboličkih poremećaja (8).

Način ishrane u prvim godinama života, a posebno u prvim mesecima, može rapidno da menja crevni mikrobiom. Majčino mleko se smatra zdravim načinom programiranja crevne mikrobiote deteta. Ono je ujedno i drugi naj- značajniji izvor mikrobiote, odmah posle porođajnog puta. Svakodnevno, dojeno odojče unese između 1×10^5 i 1×10^7 bakterija, što znači da je skoro trećina bakterija novorođenčeta uneta mlekom. Uz probiotike, majčino mleko je bogato i oligosaharidima koji su prirodni prebiotici. U poređenju sa kravljim mlekom, na kome se bazira većina mlečnih formula, majčino mleko ima 10–100 puta više prebiotika, posebno kolostrum (19). I zaista, analizom mikrobioma creva, u odnosu na vrstu ishrane, vidi se jasna razlika. Tako, kod dojene novorođenčadi, već nakon nekoliko nedelja od rođenja i inicijalne kolonizacije, bifidobakterije postaju dominantne bakterije creva. Za razliku od njih, creva novorođenčadi hranjene adaptiranom mlečnom formulom, uz bifidobakterije naseljavaju i bakterije iz porodice bakteroidesa, enterobakterije, enterokoke i klostridija (20).

Različite komponente i funkcije majčinog mleka naglašavaju složene interakcije među 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 zavisi od autohtonih mikroorganizama u crevima. Prema ovoj hi-

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

potezi, bakterije poreklom od majke se aktivno transportuju u mlečnu žlezdu i izlučuju u majčino mleko, i tako se prenose na dete u tolerogeni imuni milje, kome doprinosi TGF-2. Štaviše, ako majka koristi probiotike iz porodice lakto-bacila, nastaće povećan nivo TGF-2 u majčinom mleku i veći broj bifidobakterija u crevima dojenog deteta (21).

Faktori spoljne sredine u kojoj dete raste utiču na razvoj njegove mikrobiote. Podneblje u kome živi, higijenski uslovi, primena različitih terapija, svakodnevni kontakt sa članovima porodice, kao i sa domaćim životinjama ili kućnim ljubimcima takođe značajno određuju formiranje mikrobiotskog sastava creva deteta u razvoju (4, 11, 16).

Zaključak:


Prvih 1000 dana, počevši od začeća pa do kraja druge godine života (9 meseci odnosno 230 dana trudnoće plus 2 godine po 365 dana) su ključni za formiranje mikrobioma. Dete će ga nositi čitavog života, uz minimalne i prolazne promene. Ovo je jedan od evolutivnih mehanizama za očuvanje života, jer je crevna disbioza povezana sa nastankom alergijskih, metaboličkih, inflamatornih i autoimunih bolesti (4, 22, 23, 24).

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. Wong E, Lui K, Day AS, Leach ST. Manipulating the neonatal gut microbiome: current understanding and future perspectives. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2022;107:F346–F350.
3. 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.
4. Xiao L, Zhao F. Microbial transmission, colonisation and succession: from pregnancy to infancy. *Gut*. 2023 Apr;72(4):772-786.
5. Teshome A, Yitayeh A. Relationship between periodontal disease and preterm low birth weight. *Pan Afr Med J*. 2016;24:215.
6. 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.
7. Grev J, Berg M, Soll R. Maternal probiotic supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Dec 12;12(12):CD012519.
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. Schultz M, Gottl C, Young RJ et al. . Administration of oral probiotic bacteria to pregnant women causes temporary infantile colonization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38:293–297
10. Gueimonde M, Sakata S, Kalliomaki M, et al. Effect of maternal consumption of lactobacillus GG on transfer and establishment of fecal bifidobacterial microbiota in neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42:166–170.
11. Hill L, Sharma R, Hart L, et al. The neonatal microbiome in utero and beyond: perinatal influences and long-term impacts. *J Lab Med* 2021; 45(6): 275–291.

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

12. Magne F, Suau A, Pochart P, Desjeux JF. Fecal microbial community in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(4):386-92.
13. 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.
14. Arboleya S, Sánchez B, Solís G, Fernández N, Suárez M, Hernández-Bar ranco 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.
15. Lee CC, Feng Y, Yeh YM, et al. Gut Dysbiosis, Bacterial Colonization and Translocation, and Neonatal Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Preterm Infants. *Front. Microbiol.* 2021; 12: 746111.
16. van Best N, Dominguez-Bello MG, Hornef M W, et al. Should we modulate the neonatal microbiome and what should be the goal?. *Microbiome* 2022;10(74):1-9.
17. 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 .
18. 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.
19. Notabartolo V, Giuffrè M, Montante C, Corsello G, Carta M. Composition of Human Breast Milk Microbiota and Its Role in Children's Health. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2022 May; 25(3): 194–210.
20. 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.
21. 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.

- 
-
22. 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.
 23. Aron-Wisnewsky J, Clément K. The gut microbiome, diet, and links to cardiometabolic and chronic disorders. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(3):169-81.
 24. Ren Y, Huang P, Zhang L, Tang Y-F, Luo S-L, She Z, Peng H, Chen Y-Q, Luo J-W, Duan W-X, et al. Dual Regulation Mechanism of Obesity: DNA Methylation and Intestinal Flora. *Biomedicines.* 2024; 12(8):1633.





Izbor PROBIOTIKA

Današnje tržište je preplavljeno različitim preparatima koji nose oznaku probiotika.

Pri izboru probiotika treba se rukovoditi sledećim principima:

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

Bezbednost

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

Kao što svaki probiotski soj ima specifičan klinički efekat, možda ima i poseban 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 bili češći kod teško obolelih i prilikom upotrebe mešavine različitih probiotskih sojeva, kao i da su dugoročni efekti upotrebe probiotika nepoznati (4). Ni osam godina kasnije nisu zabeleženi neželjeni efekti probiotika koji bi promenili njihov bezbednosni profil.


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

● Gastrointestinalne 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

- ◆ Opisani su slučajevi izolacije probiotskog soja iz hemokulture, najčešće *Saccharomyces boulardii* i iz roda *Lactobacillus*, ali bi se to moglo objasniti 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).
- ◆ Upozorenje FDA o primeni probiotika kod prevremeno rođene dece odnosi se na slučaj prevremeno rođene bebe kojoj je dat



probiotski soj *Bifidobacterium longum subsp. infantis* EVC001, a koji je potom razvio sepsu od ovog specifičnog soja sa letalnim ishodom. Iako je ovaj incident veoma tragičan, važno je napomenuti da predstavlja izolovan slučaj (13).

- ◆ Većina objavljenih slučajeva probiotske sepse su uspešno lečeni, kako zbog niske patogenosti (naročito vrste *Bifidobacterium*), tako i zbog njihove osetljivosti na standardne antibiotike. ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) i EFCE (*European Foundation for the Care of Newborn Infants*) su 2024. godine napravili konsenzus o upotrebi probiotika kod prematurusa. U konsenzusu je potvrđeno da dostupni dokazi imaju veoma povoljan odnos koristi i rizika, čime se opravdava upotreba nekih dobro identifikovanih probiotskih sojeva zasnovanih na efikasnosti prevencije nekrotizirajućeg enterokolitisa (*Necrotizing enterocolitis, NEC*) kod veoma nezrele nedonoščadi. Iako treba biti oprezan i voditi računa o higijenskom toku rada kada se razmatraju i primenjuju probiotici kod novorođenčadi, isključivanje probiotika na osnovu retkih ali tragičnih slučajeva ne izgleda kao optimalan pristup za nedonoščad.
- ◆ Izuzetno nizak rizik od probiotske sepse će verovatno prihvatiti skoro svi roditelji ako se to uporedi sa relativno velikim smanjenjem kratkoročnog i dugoročnog opterećenja koje proizilazi iz NEC-a. Trenutno, nekoliko stotina nedonoščadi umire od NEC-a godišnje, dok bi se to moglo smanjiti za 30–50% korišćenjem probiotskih sojeva sa dokazanom efikasnošću. Umesto da odlaže intervencije zasnovane na dokazima u korist proizvoda farmaceutskog kvaliteta, svesno prihvatanje probiotika sa budnošću, vođeno dokazima i praktičnošću, može iskoristiti njihov potencijal za spasavanje života dok se još uvek obezbeđuju sigurnost i efikasnost (14).

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

● 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 (15, 16).
- ◆ Laktatna acidoza je uzrokovana fermentacijom ugljenih hidrata pomoću mlečno kiselinskih bakterija kao što su laktobacili i bifido bakterije u crevima (17, 18).
- ◆ Lukasik i sar. su sistematskim pregledom literature objavljene u periodu 2005–2017. godina 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 izazvali laktatnu acidozu kod zdrave dece (19).
- ◆ 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: dekonjugacija 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 sinteze holesterola u jetri (20).

● 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 (21).

- ◆ Prenos gena antimikrobne rezistencije obično se vezuje za rod

Lactobacillus, koji je prirodno otporan na vankomicin (22).

- ◆ *Lactobacillus rhamnosus* GG nema plazmide koji sadrže prenosive ili drugu otpornost na antibiotike (23).
- ◆ *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 je imao sposobnost prenosa otpornosti na tetraciklin i linkomicin, te je zamenjen novim sojem, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (24).

Zaključak:

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

Kvalitet

Prema definiciji probiotika koja je razvijena od strane stručne komisije Svetske zdravstvene organizacije 2001. godine, a potom revidirana 2014. godine i konsenzusom prihvaćena izmena je objavljena od strane Hila i autora -probiotici se definišu kao živi mikroorganizmi koji, kada se daju u adekvatnim 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 zdravstvene tvrdnje, mora da poseduje dokaze o efikasnosti za opšte dobro, u

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

vidu strogo kontrolisanih studija na ljudima, pri tome dokazi ne moraju biti generisani za određeni soj.

● **Probiotik u hrani ili suplementi sa specifičnim zdravstvenim tvrdnjama** moraju da sadrže definisan probiotski soj 1 ili više, kao i da obezbede 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 je procena koristi i rizika takva da opravdava upotrebu probiotika (25).

Većina probiotskih 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 probiotskih preparata (26):

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 probiotske proizvode namenjene poboljšanju normalne ishrane u zdravoj populaciji od probiotskih proizvoda sličnih lekovima koji su indikovani za specifične indikacije. Potrebna su stroga klinička ispitivanja za odgovarajuće indikacije.



3. Probiotske 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 uz korišćenje validnih i standardizovanih metoda. 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 probiotske 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.

U svom pregledu literature, autori su zaključili da je većina studija prijavila više od jedne oznake nedoslednosti u testiranim proizvodima.

Zaključak:

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

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

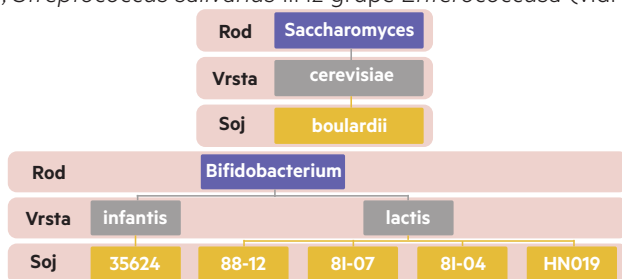
Soj

Bakterije koje se upotrebljavaju kao probiotici moraju zadovoljiti nekoliko kriterija. Moraju biti (27):

- ljudskog porekla,
- nepatogeni,
- rezistentni na probavljanje tokom prolaza kroz probavni trakt,
- živi do dolaska u debelo crevo,
- stabilni u kiselom mediju i otporni na žuč,
- sposobni za prijanjanje na epitel,
- sposobni za opstanak u probavnom sistemu,
- proizvoditi antimikrobne substance,
- modularati imunološki sastav,
- imati uticaja 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*, *Esherichia coli* Nissle 1917, *Streptococcus salivarius* ili iz grupe *Enterococcusa* (vidi sliku).



Rod *Lactobacillus* je sadržao preko 250 vrsta. Novi tehnološki postupci i alati zasnovani na analizi DNK omogućili su naučnicima da uvide da su vrste koje su istorijski grupisane pod rod *Lactobacillus* bile veoma genetski raznolike, te je načinjena nova nomenklatura (28) zasnovana na fiziološkim i metaboličkim svojstvima svakog novonastalog roda (tabela 7.1). Neki probiotski sojevi su zadržali svoje nazive (tabela 7.2).

Tabela 7.1. Nova nomenklatura nekih probiotskih sojeva iz roda *Lactobacillus*

Raniji naziv	Novi naziv
<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Lacticaseibacillus casei</i>
<i>Lactobacillus paracasei</i>	<i>Lacticaseibacillus paracasei</i>
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	<i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i>
<i>Lactobacillus plantarum</i>	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>
<i>Lactobacillus brevis</i>	<i>Levilactobacillus brevis</i>
<i>Lactobacillus salivarius</i>	<i>Ligilactobacillus salivarius</i>
<i>Lactobacillus fermentum</i>	<i>Limosilactobacillus fermentum</i>
<i>Lactobacillus reuteri</i>	<i>Limosilactobacillus reuteri</i>

Tabela 7.2. Probiotski sojevi iz roda *Lactobacillus* koji nisu promenili naziv

Sojevi koji zadržali svoj naziv
<i>Lactobacillus acidophilus</i>
<i>Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus</i> (aka <i>Lactobacillus bulgaricus</i>)
<i>Lactobacillus crispatus</i>
<i>Lactobacillus gasseri</i>
<i>Lactobacillus johnsonii</i>
<i>Lactobacillus helveticus</i>

Zaključak: 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* može izražavati i u miligramima.

Dokazano je da učinak probiotika ne zavisi samo od njegove vrste već i od upotrebljavane doze. Preparat probiotika mora imati određeni minimalni broj CFU po dozi da bi bio efikasan (29).

Smatra se da pozitivni učinak probiotika nije moguć bez dnevnog unosa

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

zavisno od soja, bar od 10^6 do 10^{10} CFU (30).

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 (31).

U probiotskim preparatima doze se kreću od nekoliko miliona CFU-a dnevno do 600 milijardi CFU-a (za hronični pouchitis) i 3,6 trilion CFUs (za remisiju ulcerativnog kolitisa). Doza *Saccharomyces boulardii* koja se koristi u većini studija je između 250 i 500 mg dnevno. Što se tiče *Lactobacillus spp*, *Bifidobacterium spp* i kombinacija drugih probiotskih 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 (32).

Zaključak: Efekat probiotika zavisi od doze.

Oblik preparata


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

Zaključak:

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

Rezistencija

Probiotske bakterije su generalno ekstremno osetljive na uslove iz spoljašnje sredine: vlagu, prisustvo kiseonika, temperaturu i kiselu sredinu. Zato je neophodno da probiotski 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 probiotski soj ili se ona postiže određenim tehnološkim procesima prilikom proizvodnje. Često se istim tehnološkim postupkom obezbeđuje 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 probiotskih preparata dostupnih 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, kako bi se dobile informacije o rezistenciji probiotika na uslove koji se nalaze u gornjim partijama gastrointestinalnog trakta. Otpornost probiotskih sojeva na kiselinu i žuč su bili izuzetno varijabilni u zavisnosti od preparata (33).

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 sredina veoma menja, zavisno od brzine peristaltike, sastava intestinalnih tečnosti, pH i vremena (cirkardijalni ritam i vreme proteklo od prethodnog obroka) (34).

Zaključak:

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

Suplementi

Neretko se probiotskim preparatima dodaju vitamini i minerali, što može da promeni ukus i stabilnost preparata.

Zaključak:

Primena probiotskih preparata koji su obogaćeni suplementima opravdana je jedino u slučaju kada ona ne menja stabilnost preparata i kada je primena suplemenata 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 Paediatrica*. 2018;107(6):927–37.
2. Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 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: 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: 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: 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: 797-801.
8. Mackay AD, Taylor MB, Kibbler CC, Hamilton-Miller JM. *Lactobacillus* endocarditis caused by a probiotic organism. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5: 290-292.
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: 457-8.

- 
-
10. De Groot MA, Frank DN, Dowell E, Glode MP, Pace NR. Lactobacillus rhamnosus GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 278-80.
 11. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005; 115: 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: 437-9.
 13. U.S. Food and Drug Administration. Safety and availability communication and press announcement. 2023. Accessed October 27, 2023. <https://www.fda.gov/media/172606/download?attachment>; <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-raises-concerns-about-probiotic-products-sold-use-hospitalized-preterm-infants>
 14. van den Akker CHP, Embleton ND, Lapillonne A, Mihatsch WA, Salvatore S, Canani RB, Dinleyici EC, Domellöf M, Guarino A, Gutiérrez-Castrellón P, Hojsak I, Indrio F, Mosca A, Orel R, van Goudoever JHB, Weizman Z, Mader S, Zimmermann LJ, Shamir R, Vandenplas Y, Szajewska H. Reevaluating the FDA's warning against the use of probiotics in preterm neonates: A societal statement by ESPGHAN and EFCNI. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024 Jun;78(6):1403-1408. doi: 10.1002/jpn3.12204. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572770.
 15. Papagaroufalis 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. doi: 10.4137/NMI.S14113.
 16. Munakata S, et al. A case of D-lactic acid encephalopathy associated with use of probiotics. *Brain. Dev.* 2010;32:691–694. doi: 10.1016/j.braindev.2009.09.024
 17. Oh MS, et al. D-lactic acidosis in a man with the short-bowel syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1979;301:249–252. doi: 10.1056/NEJM197908023010505.
 18. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. D-lactic acidosis. A review of clinical pres-

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

entation, biochemical features, and pathophysiologic mechanisms. *Medicine*. 1998;77:73–82. doi: 10.1097/00005792-199803000-00001.

19. Łukasik, J., Salminen, S., & Szajewska, H. (2018). Rapid review shows that probiotics and fermented infant formulas do not cause d -lactic acidosis in healthy children. *Acta Paediatrica*, 107(8), 1322–1326. doi:10.1111/apa.14338

20. 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 Jun;30(1):36-49. doi: 10.1017/S0954422416000226. Epub 2016 Dec 20.

21. Lund B, Edlund C. Probiotic *Enterococcus faecium* strain is a possible recipient of the *vanA* gene cluster. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1384-5.

22. 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..).

23. Snyderman DR. The safety of probiotics. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 104-11.


24. 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: 6032-40.

25. Hill C. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*.2014;11,506–514.

26. 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: 117-124.

27. Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:454-75.

28. Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, Franz CMAP, Harris HMB, Mattarelli P,



O'Toole PW, Pot B, Vandamme P, Walter J, Watanabe K, Wuyts S, Felis GE, Gänzle MG, Lebeer S. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2020 Apr;70(4):2782-2858. doi: 10.1099/ijsem.0.004107. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32293557.

29. Coeuret V, Gueguen M, Vernoux JP. Numbers and strains of lactobacilli in some probiotic products. *Int J Food Microbiol* 2004;97:147-56.

30. Lee YK, Salminen S. The coming of age of probiotics. *Trends Food Sci Technol* 1995;6:241-5).

31. Bernardeau M, Guguen 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;30:487-513.

32. Kligler, B., Hanaway, P., & Cahrssen, A. Probiotics in Children. *Pediatric Clinics of North America*. 2007; 54(6), 949-967. doi:10.1016/j.pcl.2007.10.002.

33. 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 Mar 7;5:59. doi: 10.3389/fmed.2018.00059. PubMed PMID: 29564327; PubMed Central PMCID: PMC5845905.

34. 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 Jun;71(6):3060-7. doi: 10.1128/AEM.71.6.3060-3067.2005. PubMed PMID: 15933002; PubMed Central PMCID: PMC1151822





Probiotici u prevenciji ALERGIJSKOG MARŠA

Poslednjih decenija došlo je do naglog porasta alergijskih bolesti u detinjstvu. Procenjuje se da je svako drugo dete alergično.

Alergijski marš predstavlja progresiju razvoja alergijskih bolesti u detinjstvu, počev od pojave atopijskog dermatitisa (AD), preko IgE posredovane alergije na hranu, alergijske astme, a završava se alergijskim rinitisom (AR) sa ili bez polen-hrana alergijskog sindroma.

Ovaj porast ima epidemijski karakter i pogađa preko milijardu ljudi širom sveta. Zato je Svetska zdravstvena organizacija (WHO) svrstala alergijske bolesti među tri najčešća stanja koja bi trebalo prevenirati i kontrolisati u 21. veku. Patogeneza alergijskih bolesti je veoma složena i uključuje mnogo faktora, kao što su: unutrašnja životna sredina (okruženje majke i fetusa), spoljašnja životna sredina (okruženje deteta), genetika, epigenetika i imunološki status same jedinke.


Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

Produkcija IgE počinje u 11. gestacijskoj nedelji. U krvi pupčanika 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.

Defekt epitelne barijere i mikrobna disbioza dovode do poremećaja regulacije imunog odgovora, uključujući aktivaciju T1, T2 i T17 odgovora u kombinaciji sa gubitkom regulatornih ćelija (Treg, Bregs i ILRegs). Dolazi i do formiranja specifičnih IgE na alergene koji se udahnu ili progutaju, zatim do aktivacije makrofaga, mastocita i bazofila i oslobađanja proinflamatornih citokina, hemokina i inflamatornih medijatora. Redosled događaja na kraju dovodi do oštećenja tkiva kod AD, astme, hroničnog AR i alergije na hranu. Imuni odgovor na oportunističke patogene i komensale (*Staphylococcus aureus*) dovodi do proizvodnje IgE antitela protiv njih.

Sekundarna prevencija podrazumeva intervenciju kada se već razvio AD, ali ne i druge alergije. Određeni probiotski sojevi (*Lactobacillus rhamnosus* GG (novi naziv: *Lacticaseibacillus rhamnosus*), *Bifidobacterium lactis* Bb-12, *Bifidobacterium bifidum* W23B, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactococcus lactis* W58...)) poboljšavaju imunološku funkciju crevne barijere i smanjuju stvaranje proinflamatornih citokina (IL-4, IL-5, IL-13) koji su odgovorni za nastanak Th2 inflamacije. Imaju sposobnost indukcije imunomodulatornog citokina IL-10 i TGF- β 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 u dozi 1×10^9 cfu/g i *Lactobacillus* GG u dozi 3×10^8 cfu/g, u odnosu na placebo, imala su signifikantno smanjenje SCORAD zbira i eozinofilnog proteina X u urinu.

Majamaa i sar. su pokazali da je došlo do signifikantnog poboljšanja ekcema, smanjenja fetalne koncentracije $\alpha 1$ -antitripsina i $\text{TNF}\alpha$, kao i povećanja 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* GG u dozi 5×10^8 cfu/g, u odnosu na placebo.

Pessi i sar. Pokazali su signifikantni porast IL-10 u serumu devetoro odojčadi sa AD i alergijom na proteine kravljeg mleka koja su dobijala *Lactobacillus rhamnosus* GG u dozi 2×10^{10} cfu/g.

Kaliomaki i sar. su radili duplo slepu, placebo kontrolisanu studiju, tj. davali su *Lactobacillus* GG u dozi 1×10^{10} cfu/g 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.

Studija PandA je duplo slepa, randomizovana, placebo kontrolisana studija u kojoj je davana kombinacija sojeva: *Bifidobacterium bifidum* W23B (1×10^9 cfu/g), *Bifidobacterium lactis* W52 (1×10^9 cfu/g) i *Lactococcus lactis* W58 (1×10^9 cfu/g), majkama sa atopijom 6 nedelja prenatalno, i odojčadima u prvih 12 meseci života. Preventivno dejstvo je bilo prisutno u prva 3 meseca života sa značajnim promenama u crevnoj mikrobioti uz smanjenje produkcije IL-4, IL-5 i IL-13.

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

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 prenesene povoljne/dobre bakterije novorođenčadima tokom porođaja. 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.

Odojčad sa alergijom na proteine kravljeg mleka (PKM) može imati koristi od uzimanja probiotika i prebiotika. Odojčad sa alergijom na PKM koja su dobijala ekstenzivno hidrolizovanu kazeinsku formulu sa *Lactobacillus rhamnosus* GG ranije su razvila oralnu toleranciju na PKM u odnosu na odojčad koja nisu primala *Lactobacillus* GG. Kod neke dece smanjila se incidenca javljanja drugih alergijskih manifestacija.

Takođe je pokazano da probiotici *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* igraju važnu ulogu u ublažavanju simptoma alergije na hranu. Probiotici mogu održati ravnotežu mikrobiote creva i to kolonizacijom i proizvodnjom metabolita (kratkolančane masne kiseline - SCFA), što dovodi do sprečavanja pojave alergije na hranu.

Wang i sar. su pokazali da davanje *Lactobacillus paracasei*-33 (novi naziv: *Lacticaseibacillus paracasei*) deci sa perenialnim alergijskim rinitisom, u dozi od 2×10^9 cfu/g u trajanju od 30 dana, dovodi do poboljšanja kvaliteta života (modifikovani pedijatrijski upitnik).

Davanjem *Bacillus clausii* (2×10^9 cfu/g tri puta dnevno u trajanju od 3 nedelje) deci sa alergijskim rinitisom, Cipanardi i sar. su pokazali da je došlo do značajnog poboljšanja u nazalnom TSS (*total score symptoms*), smanjenja nazalne eozinofilije i broja dana korišćenja antihistaminika.

Metaanalize su potvrdile da nema dovoljno dokaza da se podrži perinatalno davanje probiotika u prevenciji astme ili vizinga kod dece, kao ni upotrebe probiotika u prevenciji astme kod odojčeta.

Zaključak:


Probiotski sojevi (*Lactobacillus rhamnosus* GG (*Lacticaseibacillus rhamnosus*) ($1-2 \times 10^{10}$ cfu/g), *Bifidobacterium lactis* Bb-12 (1×10^9 cfu/g), *Bifidobacterium bifidum* W23B (1×10^9 cfu/g), *Bifidobacterium lactis* W52 (1×10^9 cfu/g), *Lactococcus lactis* W58 (1×10^9 cfu/g) dati prenatalno i postnatalno smanjuju rizik od pojave AD i alergije na hranu. Neki probiotici (*Lactobacillus paracasei*-33 (*Lacticaseibacillus paracasei*) (2×10^9 cfu/g) i *Bacillus clausii* (2×10^9 cfu/g)) 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 Pediatr* 2019;15(1):23-29.
2. Tramper-Stranders G, Ambrožej D, Arcolaci A, Atanaskovic-Markovic M, et al. Dangerous liaisons: Bacteria, antimicrobial therapies, and allergic diseases. *Allergy* 2021; 76(11):3276-3291.
3. Wang J, Zhou Y, Zhang H et al. Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions. *Signal Transduction and Target Therapy* 2023;8:138.
4. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1604-10.

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

5. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:179-85.
6. Pessi T, Sutas Y, Hurme M, Isolauri E. Interleukin-10 generation in atopic children following oral *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1804-8.
7. 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;357:1076-9.
8. Niers L, Martín R, Rijkers G, Sengers F, Timmerman H, van Uden N, Smidt H, Kimpen J, Hoekstra M. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study). *Allergy* 2009;64(9):1349-58.
9. Zhang G-Q, Hu H-J, Liu Ch-Y, Zhang Q, Shakya Sh, Le Z-Y. Probiotics for prevention of atopy and food hypersensitivity in early Childhood. *Medicine* 2016;95 (8):e2562.
10. Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(6):1906-1913.e4.
11. Seppo AE, Autran CA, Bode L, Järvinen KM. Human milk oligosaccharides and development of cow's milk allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(2):708-711.e5.
12. Gu S, Yang D, Lui C, Xue W. The role of probiotics in prevention and treatment of food allergy. *Food Science Human Wellness* 2023;12:681-690.
13. Wang MF, Lin HC, Wang YY, Hsu CH. Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:152-8.
14. Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I, Tosca A. *Bacillus clausii* effects in children with allergic rhinitis. *Allergy* 2005;60:702-3.

- 
-
15. 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):e666-676.
 16. 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.
 17. 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* 2019; DOI: 10.1080/02770903.2018.1561893





Probiotici u prevenciji **RESPIRATORNIH INFEKCIJA**

Akutne respiratorne infekcije (prehlada, rinosinuzitis, faringitis, tonzilitis, otitis media, bronhiolitis, bronhitis, pneumonija) predstavljaju jedan od najčešćih zdravstvenih problema dečjeg uzrasta. Tokom godine one pogađaju sve starosne grupe i uzrokuju veliko opterećenje zdravstvenog sistema. Deca zbog infekcija često izostaju iz kolektiva (vrtić, škola) što povlači izostajanje roditelja s posla, pa predstavlja i veliki ekonomski problem.

Poznato je da preko 200 vrsta virusa (rinovirusi, enterovirusi, koronavirusi, adenovirusi, respiratorni sincijalni virus, parainfluenza, influenza...) mogu da izazovu infekcije respiratornog trakta kod dece. U periodu odojčeta toleriše se do 11 infekcija godišnje, u predškolskom periodu do 8 infekcija i u školskom periodu do 4 infekcije godišnje.

Faktori koji utiču na nastanak akutnih respiratornih infekcija su: karakteristike samog virusa, imuni odgovor organizma i sastav respiratorne mikrobiote.

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

Respiratorna mikrobiota predstavlja skup svih mikroorganizama koji naseljavaju organe za disanje i sastoji se od bakterija (*bacteriome*), gljivica (*mycobiome*) i virusa (*virome*).


Kod zdrave dece razlikuje se mikrobiom gornjih u odnosu na mikrobiom donjih disajnih puteva. Tako da *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Haemophilus* i *Moraxella* preovlađuju u gornjim disajnim putevima, dok *Veillonella* i *Prevotella* u donjim disajnim putevima. *Streptococcus* je prisutan i u gornjim i u donjim disajnim putevima.

Zaštitni mehanizmi u plućima (klirens kašljanjem, plućni makrofazi, oscilacija respiratornih cilija, bakterijska inhibicija alveolarnim surfaktantom) održavaju mikrobiom prolaznim i pokretnim, što se razlikuje od mikrobioma u drugim organima.

Respiratorne infekcije direktno utiču na integritet plućne epitelne barijere, dok je njihov uticaj na integritet crevnih epitelnih ćelija indirektan. Ovo rezultira kaskadom događaja koji se završavaju patološkim manifestacijama. Različiti pokušaji terapije su dizajnirani da inhibiraju disbiozu creva sa posledičnom imunomodulacijom i zaštitom domaćina. Samo manji deo ovih terapija cilja direktno mikrobiotu pluća.

Oralno dati probiotici deluju na mukozni imunitet respiratornog trakta putem osovine creva–pluća. Mezenterijalni limfni sistem je osnovni put između pluća i creva. Ukoliko postoji disbioza intestinalnog sistema doći će do izmenjenog imunskog odgovora.

Probiotici iz grupe *Lactobacilusa* i *Bifidobacteriuma* imunomodulacijom jačaju imunski odgovor, dovode do povećanog stvaranja proinflamatornih



citokina (IFN γ , IL-2, TNF α), kao i povećanog stvaranja antiinflamatornih citokina (IL-10). Uspostavljanje ravnoteže Th1/Th2 odgovora i mikrobiote značajno je za prevenciju novih respiratornih infekcija.

Wang i sar. su objavili metaanalizu (23 studije koje uključuju 6296 ispitivane dece) o efikasnosti probiotika u prevenciji respiratornih infekcija kod dece koja pohađaju kolektiv. Rezultati ove metaanalize su pokazali da uzimanje probiotika značajno smanjuje broj epizoda infekcija respiratornog trakta. Deca koja su dobijala probiotike manje su odsustvovala iz vrtića ili škole, u odnosu na decu koja su dobijala placebo. Međutim, nije bilo statistički značajne razlike u trajanju epizode bolesti. Nedostatak ove metaanalize je uključivanje dece svih starosnih grupa i različitih probiotskih sojeva.

Samo 2 probiotska soja su ispitivana u više od dve 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.

Hojsak i sar. su sprovedi randomizovanu, dvostruko slepu, placebo kontrolisanu studiju sa 281 detetom koja su pohađala dnevne centre za brigu o deci. Deca su primala *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, smanjen rizik da infekcija respiratornog trakta traje duže od 3 dana i značajno

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

manji broj dana sa respiratornim simptomima.


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.

Zaključak:

Probiotici mogu biti od pomoći u respiratornim bolestima. Uloga probiotika u akutnim respiratornim infekcijama je imunomodulatorna. Zna se da oralno uzeti probiotici deluju na mukozni imunitet respiratornog trakta putem osovine creva-pluća. Deci koja idu u kolektiv, za prevenciju infekcija gornjih disajnih puteva može se preporučiti *Lactobacillus rhamnosus GG* (novi naziv: *Lactocaseibacillus rhamnosus*) u dozi 10^8 – 10^9 CFU/dan.

Literatura:

1. Lehtoranta L, Latvala S, Lehtinen MJ. Role of Probiotics in Stimulating the Immune System in Viral Respiratory Tract Infections: A Narrative Review. *Nutrients* 2020; 16;12(10):3163.
2. Tapiovaara L, Pitkaranta A, Korpela R. Probiotics and the Upper Respiratory Tract - A Review. *Pediatric Infect Dis* 2016; 1:19. doi:10.21767/2573-0282.100019
3. Li R, Li J, Zhou X. Lung microbiome: new insights into the pathogenesis of respiratory diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2024; 9:19. doi:10.1038/s41392-023-01722y
4. Marrella V, Nicchiotti F, Cassani B. Microbiota and Immunity during Respiratory Infections: Lung and Gut Affair. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25, 4051. Doi:10.3390/ijms25074051
5. Huang J, Zhang J, Wang X, Jin Z, Zhang P, Su H, Sun X. Effect of Probiotics



on Respiratory Tract Allergic Disease and Gut Microbiota. *Front. Nutr.* 2022; 9:821900. doi: 10.3389/fnut.2022.821900

6. Nesbitt H, Burke C and Haghi M. Manipulation of the Upper Respiratory Microbiota to Reduce Incidence and Severity of Upper Respiratory Viral Infections: A Literature Review. *Front. Microbiol.* 2021;12:713703. doi: 10.3389/fmicb.2021.713703

7. Clark SE. Commensal bacteria in upper respiratory tract regulate susceptibility to infection. *Curr Opin Immunol* 2020;66:42-49.

8. Wang Y, Li X, Ge T, 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

9. 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, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2010;29(3):312–316.

10. Hojsak I, Mocić Pavić A, Kos T, Dumancić 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: 587–591.





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 (*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN*), je 2014. godine dala smernice za upotrebu probiotika u terapiji AGE (vidi tabelu 10.1), (2):

- 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

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

simptoma kod dece sa AGE (jaka preporuka, umeren kvalitet dokaza).

- Treba razmotriti upotrebu sledećih probiotika u lečenju dece sa AGE kao dodatak uz rehidracionu 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 probiotskog soja treba pojedinačno ispitati. Bezbednost i klinički efekti probiotskog mikroorganizma ne treba da se ekstrapoliraju na drugi probiotski mikroorganizam.

Tabela. Probiotici za lečenje akutnog gastroenteritisa

(preporuke razvijene od strane ESPGHAN radne grupe za probiotike/prebiotike 2014. godine)

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

Indikacija	Probiotski soj	Doza	Preporuka
Terapija	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	10 ¹⁰ CFU/dan (5–7 dana)	jak
Terapija	<i>Saccharomyces boulardii</i>	250–750 mg/dan (5–7 dana)	jak
Terapija	<i>Lactobacillus reuteri DSM 17938</i>	1–4x10 ⁸ (5–7 dana)	slab
Terapija	<i>Lactobacillus acidophilus LB</i>	Minimum 5 doza 10 ¹⁰ CFU	slab



Na osnovu Kohranove meta-analize 11 randomizovanih kontrolisanih studija (2.072 ispitanika) utvrđeno je da je korišćenje *L. rhamnosus* GG kod dece sa AGE skratilo trajanje dijareje za prosečno 27 sati (95% interval pouzdanosti [CI], -41 do -13), (3).

Naknadni sistematski pregled koji su izvršili Szajevska i sar., identifikujući 15 randomizovanih kontrolisanih studija (2,963 ispitanika), potvrdio je superiornost *L. rhamnosus* GG u značajnom smanjenju trajanja dijareje u odnosu na placebo, i to za oko -1.05 dana (95% CI, -1,7 do -0,4; na osnovu 11 RCT-a). Međutim, nije bilo uticaja na zapreminu stolice (MD, 8,97 mL / g; 95% CI, -86,26 do 104,2; na osnovu 2 RCT-a). 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 (4).

Drugi soj sa dokazanim dejstvom kod dece sa AGE je *Saccharomyces boulardii*. Kohranova metaanaliza 6 randomizovanih kontrolisanih studija (606 ispitanika) pokazala je smanjen rizik od dijareje, pri tranjanju ≥ 4 dana (odnos rizika [RR], 0,37; 95% CI, 0,2 do 0,65), ako je korišćen *Saccharomyces boulardii* (5).

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 (MD, -0,99 dana; 95% CI, -1,4 do -0,6), (6).

L. 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, L. DSM 17938 (7).

Ovaj, novi soj L. DSM 17938 je ispitivan kod dece sa AGE u 2 randomizovane kontrolisane studije (196 ispitanika) i pokazao je značajno smanjeno trajanje proliva (MD, -32 sata; 95% CI, -41 do -24), (8).

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji


Nakon toga je objavljena još jedna randomizovana klinička studija, koja je uključila 64 dece, a koja je pokazala slične rezultate u smanjenju trajanja dijareje. Srednje trajanje dijareje značajno je smanjeno u grupi *L. 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 u grupi *L. reuteri* DSM 17938 (13/29; 44,8%) od kontrolne grupe (27/31; 87%; RR:0.51; 95% CI: 0,34–0,79, $p < 0,01$), (9).

Skraćenjem hospitalizacije, za šta postoje uverljivi dokazi za probiotske sojeve *L. 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 [CI] 1,16 do 0,38), (10).

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

Primena *Saccharomyces boulardii* može smanjiti trajanje hospitalizacije kod dece sa AGE za oko 1 dan (449 ispitanika, MD 0,8 dana, 95% CI 1,1 do 0,5), (6). Probiotike treba primeniti rano u toku bolesti (11, 12).

Nedavno dve velike randomizovane kontrolisane studije iz 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 *L. 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 (13).

Druga randomizovana kontrolisana studija iz Kanade, koja je obuhvatila 886 dece obolele od AGE, uzrasta od 3 meseca do 2 godine, upoređivala je primenu placeba i kombinovanog probiotika koji se sastojao od *L. rhamnosus* R0011 (koji je sličan *L. 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 opseg, 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 opseg, 0 do 58,6] i 18,7 sati [interkvartilni opseg, 0 do 51,6], $P = 0,18$), procenata poseta lekaru zbog AGE (30,2% i 26,6%; odnos izgleda, 1,19; 95% 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; $P = 0,21$), (14).

Nakon toga je urađena meta analiza koja je obuhvatila 18 randomizovanih kontrolisanih studija sa 4208 dece, koje su upoređivala je primenu placeba i *L. rhamnosus* GG u tretmanu AGE. Upotreba *L. rhamnosus* GG nije imala efekta na volumen stolice, ali je bila povezana sa smanjenim trajanjem dijareje (15 RCT, $n = 3820$, srednja razlika, MD -0,85 dan, 95% CI -1,15 do -0,56). *L. 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 *L. rhamnosus* GG bila je povezana sa smanjenim trajanjem hospital-

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

izacije. Ova metaanaliza zaključuje da isprkos nedavnim studijama koje osporavaju primenu *Lactobacillus* u terapiji AGE, postojeći dokazi pokazuju da je, ukupno gledano, *L. 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 (15).

Radna grupa za probiotike Evropskog udruženja za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i ishranu (ESPGHAN) je 2020. godine revidirala smernice za upotrebu probiotika u terapiji AGE (vidi tabelu 10.2), a na osnovu 16 sistematskih pregleda i metaanaliza objavljenih od 2010. do septembra 2020. godine, odnosno više od 150 randomizovanih kontrolisanih ispitivanja. Radna grupa ESPGHAN-a je dala snažnu preporuku protiv upotrebe: *L. helveticus R0052* i *L. rhamnosus R0011* (umerena sigurnost dokaza), kao i protiv *B. clausii* sojevi O/C, SIN, N/R i T (veoma niska sigurnost dokaza), (16).

Tabela. Probiotici za lečenje akutnog gastroenteritisa

(preporuke razvijene od strane ESPGHAN radne grupe za probiotike / prebiotike 2020. godine)

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

Indikacija	Probiotski soj	Doza	Preporuka
Terapija	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	10 ¹⁰ CFU/dan (5–7 dana)	niska
Terapija	<i>Saccharomyces boulardii</i>	250–750 mg/dan (5–7 dana)	niska
Terapija	<i>Lactobacillus reuteri DSM 17938</i>	1–4x10 ⁸ (5–7 dana)	veoma niska
Terapija	<i>L. rhamnosus 19070-2</i> i <i>L. reuteri DSM 12246</i>	2x 10 ¹⁰ CFU (5 dana)	veoma niska

Iako je u najnoviji pozicioni dokument ESPGHAN-ove Specijalne interesne grupe za crevnu mikrobiotu uključeno nekoliko novih radova objavljenih nakon 2020. godine, kao i modifikacije iz 2023, preporuke su ostale iste kao u tabeli 9.2 (17) i do danas se nisu promenile (18).

Zaključak:


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. Viši nivo preporuke imaju *L. rhamnosus GG* i *Saccharomyces boulardii*. *L. 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. Slabiji nivo preporuke imaju *L. reuteri* DSM 17938 (dnevne doze 1-4x 10^8 CFU, 5 dana), kao i *L. rhamnosus* 19070-2 i *L. reuteri* DSM 12246 (u dozi od 2×10^{10} CFU svakog soja, tokom 5 dana).

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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):132–52.
2. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, Vandenplas Y, Weizman Z; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. 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 Apr;58(4):531-9. doi: 10.1097/MPG.0000000000000320. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Jan;62(1):188. PMID: 24614141.
3. 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.

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

4. 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.
5. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010; (11):CD003048.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(4):531-9.
12. Lo Vecchio A, Buccigrossi V, Fedele MC, Guarino A. Acute Infectious Diarrhea. *Adv Exp Med Biol.* 2019 Jan 17. doi: 10.1007/5584_2018_320. [In press].
13. 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.

- 
-
14. 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.
 15. 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.* 2019 Apr 25. doi: 10.1111/apt.15267.
 16. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Orel R, Salvatore S, Shamir R, van Goudoever JB, Vandenas Y, Weizman Z, Zalewski BM; Working Group on Probiotics and Prebiotics of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Use of Probiotics for the Management of Acute Gastroenteritis in Children: An Update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Aug;71(2):261-269. doi: 10.1097/MPG.0000000000002751. PMID: 32349041.
 17. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, et al. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN special interest group on gut microbiota and modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;76:232–247. doi: 10.1097/MPG.0000000000003633.
 18. Hojsak I, Kolaček S. Role of Probiotics in the Treatment and Prevention of Common Gastrointestinal Conditions in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2024 Jan;27(1):1-14. doi: 10.5223/pghn.2024.27.1. Epub 2024 Jan 9. PMID: 38249642; PMCID: PMC10796258.





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 se javiti u toku antibiotske terapije ili čak do 8 nedelja nakon njenog završetka, a da ipak bude povezana sa primenom antibiotika. Najteži oblici AAD su izazvani sa *Clostridium 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. Iako skoro svi peroralni i intravenski antibiotici mogu izazvati AAD, rizik je veći kod upotrebe aminopenicilina (sa ili bez klavulanata), cefalosporina i klindamicina (3).

ESPGHAN radna grupa za prebiotike i probiotike, slično preporukama za azijsko-pacifičku regiju, preporučuje upotrebu *Lactobacillus rhamnosus GG* ili


Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

Saccharomyces boulardii za prevenciju AAD, dok se za prevenciju *Clostridium difficile* enterokolitisa preporučuje samo *Saccharomyces boulardii* (4,5).

Prema smernicama koje je objavilo Svetsko udruženje gastroenterologa (*World Gastroenterology Organisation, WGO*), određeni probiotski sojevi imaju svoje mesto u prevenciji nastanka AAD (vidi tabelu 11.1), (6).

Tabela. Preporuke WGO za prevenciju AAD

Indikacija AAD	Probiotski soj	Doza	Nivo dokaza
Prevenција	<i>Saccharomyces boulardii</i>	$\geq 5 \times 10^9$ CFU/dan, u toku antibiotske terapije	1
Prevenција	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	$\geq 5 \times 10^9$ CFU/dan, u toku antibiotske terapije	1
Prevenција	Bifidobacterium bifidum W23, B. lactis W51, Lactobacillus acidophilus W37, Lactobacillus acidophilus W55, Lacticaseibacillus paracasei W20, Lactoplantibacillus plantarum W62, Lacticaseibacillus rhamnosus W71, Ligilactobacillus salivarius W24,	10×10^9 CFU/dan, u toku antibiotske terapije i 7 dana posle	3
Prevenција	L. rhamnosus (E/N, Oxy, Pen)	2×10^{10} CFU/dan, u toku antibiotske terapije	3



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* sam 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 (RR 0,46, 95% 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 probiotskih i kontrolnih grupa. Među raznim probioticima koji su vrednovani, *L. rhamnosus* ili *Saccharomices boulardii* sa 5 do 40 milijardi CFU dnevno su se pokazali prikladnim za sprečavanje AAD kod dece koja primaju antibiotike (7).

U ESPGHAN radnoj grupi za prebiotike i probiotike obrađeni su rezultati pet studija, obuhvatajući 445 dece. U poređenju sa placebo ili bez tretmana, primena *L. rhamnosus* GG je smanjila rizik od AAD od 23% do 9,6% (RR 0,48, 95% CI 0,26–0,89). Primena *Saccharomices 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, *S. 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), (8).

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*, *Saccharomices 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; RR 0,52; 95% CI 0,38 do 0,72; I (2) = 56%). Učestalost

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

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; I (2) = 59%). Visoka doza (≥ 5 milijardi CFU/dan) je efikasnija od niske doze probiotika (< 5 milijardi CFU/dan), interakcija P vrednost = 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 probiotskoj 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 probiotskoj grupi bila je 17% u poređenju sa 22% u kontrolnoj grupi (1776 učesnika; RR 0,72; 95% CI 0,53 do 0,99; I (2) = 58%). Nijedna od 11 studija (1583 ispitanika) nije dokumentovala ozbiljne neželjene događaje (9).

Szajewska i sar. analizirali su 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* (RR 0,44, 95% 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* značajno je povećao stopu eradikacije, a značajno je smanjio nuspojave povezane sa terapijom (10).



Metaanaliza objavljena 2021. godine koja je uključivala 33 randomizovane kontrolisane studije potvrdila je efikasnost *S. boulardii* CNCM I-745 i *L. rhamnosus* GG u prevenciji AAD-a kod ambulantne i hospitalizovane dece (11).

Za probiotsku prevenciju AAD-a neophodno je razmatrati faktore rizika, kao što su klasa antibiotika, trajanje terapije antibiotikom, uzrast, potreba za hospitalizacijom, komorbiditeti ili prethodne epizode AAD dijareje (12).

Iako su sada dostupni novi podaci, ESPGHAN preporuke ostaju iste: ako upotrebljavamo probiotik u smislu prevencije AAD koristiti visoke doze (≥ 5 milijardi CFU dnevno), a može se preporučiti *S. boulardii* ili *L. rhamnosus* GG (13). Ove sojeve treba započeti istovremeno sa antibiotskom terapijom kod ambulantne i hospitalizovane dece (izvesnost dokaza: umerena; stepen preporuke: umeren) i davati ih u toku celog trajanja antibiotskog tretmana (12).

Zaključak:

U prevenciji AAD, treba koristiti probiotike *L. rhamnosus* GG ili *S. boulardii*. Za sprečavanje enterokolitisa izazvanog bakterijom *Clostridium difficile* treba koristiti *S. boulardii*.

Literatura:

1. McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. Dig Dis 1998; 16: 292-307.
2. Barbut F, Meynard JL. Managing antibiotic associated diarrhoea. BMJ 2002; 324: 1345-6.
3. McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE. Risk factors for Clostridium dif-

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

ficile carriage and *C. difficile*-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. *J Infect Dis.* 1990;162:678–684. doi: 10.1093/infdis/162.3.678

4. 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: 495-506

5. 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: 7952-7964.6.

Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, Cohen H, Eliakim R, Herrera-deGuise C, Karakan T, Merenstein D, Piscoya A, Ramakrishna B, Salminen S, Melberg J. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* 2024 Jul 1;58(6):533-553. doi: 10.1097/MCG.0000000000002002. PMID: 38885083.

7. 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.


8. 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: 495-506.

9. Johnston, B.C., J.Z. Goldenberg, P.O. Vandvik, X. Sun, and G.H. Guyatt. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic associated diarrhea. *The Cochrane Library* (2011).

10. 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 Nov;42(10):1149–57.

11. Storr M, Stengel A. [Systematic review: clinical evidence of probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea] *MMW Fortschr Med.* 2021;163(Suppl 4):19–26. doi: 10.1007/s15006-021-9762-5. German

12. Hojsak I, Kolaček S. Role of Probiotics in the Treatment and Prevention



of Common Gastrointestinal Conditions in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2024 Jan;27(1):1-14. doi: 10.5223/pghn.2024.27.1.1. Epub 2024 Jan 9. PMID: 38249642; PMCID: PMC10796258.

13. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, et al. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN special interest group on gut microbiota and modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;76:232–247. doi: 10.1097/MPG.0000000000003633





Nekrotizirajući ENTEROKOLITIS

Nekrotizirajući enterokolitis (NEC) je inflamatorno oboljenje koje dovodi do nekroze creva prvenstveno ugrožavajući prevremeno rođenu novorođenčad. Javlja se kod oko 10% nezrele novorođenčadi telesne mase manje od 1500 grama, odgovoran je za 8% prijema u NICU, a mortalitet je i dalje visok, i ide čak do 50%, uz ozbiljne sekvele kod preživjele novorođenčadi (1, 2, 3).

Iako etiologija i patogeneza još uvek nisu jasno definisane, kao potencijalni faktori rizika za nastanak NEC smatraju se:

● **PREMATURITET**

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

● **EGZOGENI FAKTORI**

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

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji


● DISBIOZA

- ◆ smanjen broj korisnih mikroorganizama u crevima
- ◆ povećan broj patogenih mikroorganizama u crevima (4)

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

Imajući u vidu i dalje nejasnu etiopatogenezu NEC, prevencija ovog devastirajućeg oboljenja creva nezrele novorođenčadi ne prestaje da bude izuzetno aktuelna tema. Sve je više dokaza da primena probiotika kod nezrele novorođenčadi u tom smislu može imati veliki značaj. Uz manji rizik razvoja NEC, metaanalize i randomizirane studije ukazuju i na manji rizik od smrtnog ishoda (1, 2, 5, 6, 7).

Još 2005. godine publikovana je Kohranova analiza 24 kliničke studije, koje su poredile efikasnost i bezbednost profilaktičke primene probiotika u odnosu na placebo ili netretiranu grupu, u prevenciji nastanka teških oblika NEC i/ili sepse, kod prevremeno rođene novorođenčadi. Suplementacija probiotici-
ma je značajno smanjila učestalost teških oblika NEC (relativni rizik (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). Primena probiotika značajno je skratila hospitalizaciju u poređenju sa kontrolnom grupom (-3.71 dan, 95% CI -4.32 do -3.11), kao i vreme potrebno za postizanje punog enteralnog unosa (-1.32 dan, 95% CI -1.48 do -1.17). Nijedna od uključenih studija nije prijavila sistemsku infekciju uzrokovanu probiotskim mikroorganizmima. Rezultati su pokazali da probiotski preparati koji sadrže laktobacile same ili u kombinaciji sa bifidobakterijom imaju kliničku efikasnost (8).



Sistematskim pregledom sprovedenih studija Deshpande i saradnici su 2007. ukazali na značajno smanjenje učestalosti nekrotizirajućeg enterokolitisa kod 1393 novorođenčadi gestacijski mlađe od 33 nedelje (RR 0.36, 95% CI 0.20–0.65), kao i na značajno kraće vreme potrebno za dostizanje punog enteralnog unosa, nakon uvođenja različitih probiotskih sojeva (9). Nakon dve godine, ovi autori su ažurirali metaanalizu, koja je tada obuhvatila 11 randomizovanih kliničkih studija sa 2032 nezrele novorođenčadi i pokazala da probiotici smanjuju mortalitet ($P < 0,00001$) i učestalost NEC ($P < 0,00001$) za 30% (10).

Kohortna studija Janviera i saradnika, publikovana 2014. godine, obuhvatila je ispitivanu grupu od 224 novorođenčadi gestacije mlađe od 32 nedelje, i kontrolnu grupu od njih 317. Ispitivanoj grupi je prilikom prvog enteralnog obroka uvedena suplementacija višekomponentnog probiotskog preparata, koji je sadržao 4 bifidobakterije (*Bifidobacterium breve*, *bifidum*, *infantis*, i *longum*) i *Lactobacillus rhamnosus* GG. Uvođenje probiotika bilo je praćeno smanjenjem učestalosti NEC-a (sa 9.8% na 5,4%, $P < 0.02$), nesignifikantnim smanjenjem mortaliteta (9,8% do 6.8%), i značajnim smanjenjem kombinovanog ishoda smrti i NEC (od 17% do 10.5%, $P < 0.05$), (11).


Iste godine publikovan je sistematski pregled 25 randomizovanih kontrolisanih studija (5895 ispitanika) o primeni probiotske suplementacije kod novorođenčadi gestacije < 37 nedelja ili porođajne telesne mase (PTM) < 2500 g, koji je takođe je ukazao na mogućnost ranijeg uvođenja enteralne ishrane, kraće vreme potrebno za dostizanje punog enteralnog unosa (srednja razlika 21.54 dana, 95%, CI 22.75 do 20.32 dana; $P = 0.00001$, $I^2 = 93\%$), uz kraće epizode intolerancije hrane, bolje napredovanje i brzinu rasta, kao i bolje postprandijalno pražnjenje u sklopu primene probiotika. Nije bilo štetnih efekata probiotske suplementacije (12).

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

Ovi autori su nakon dve godine publikovali i metaanalizu koja je obuhvatila 6 randomizovanih (1778 ispitanika) i 2 nerandomizovane (665 ispitanika) kliničke studije. Uočeno je značajno smanjenje u incidenciji NEC kod nezrele novorođenčadi kojoj je suplementiran *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, kraće vreme do potpune enteralne ishrane (srednja razlika -1,34 dana; 95% CI -1.81 do -0.86; 2 studije), kraća hospitalizacija (-10.77 dana; 95% CI -13.67 do -7.86; 3 studije), i smanjenje učestalosti kasne sepse (RR 0.66; 95% CI, 0.52 do 0.83; 4 studije). 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 bila niža, ali ne statistički značajno. Nije bilo neželjenih efekata suplementacije probiotikom (13).

Nakon metaanalize publikovane 2019, koja je ukazala na bezbednost primene i značaj prebiotika u smanjenju sepse, mortaliteta, dužine hospitalizacije i vremena potrebnog za dostizanje kompletne enterapne ishrane koje nije bilo praćeno razvojem NEC (14), Chi C i saradnici su 2021. godine publikovali i metaanalizu o primeni probiotika. Ovom metaanalizom, koja je obuhvatila 45 studija sa 12320 nezrele novorođenčadi, pokazano je da je kombinovana primena bifidobakterija i lactobacila bila praćenja nižim mortalitetom (RR 0.56; 95% CI 0.34-0.84) i NEC morbiditetom (RR 0.47; CI 0.27-0.79); da je primena kombinacije laktobacila i prebiotika takođe rezultirala ređim NEC (RR 0.06; CI 0.01-0.41), kao i da je kombinacija bifidobakterija i prebiotika pokazala najveću verovatnoću smanjenja mortaliteta (površina ispod kumulativne krive 83,94%), a kombinacija laktobacila i prebiotika ukazala na najveću verovatnoću smanjenja NEC (površina ispod kumulativne krive 95,62%), (15). Na značaj kombinovane primene jednog ili više sojeva laktobacila i jednog ili više sojeva bifidobakterijuma ukazala je i metaanaliza Morgan i saradnika, obuhvatajući 63 studije sa 15712 pretermijske novorođenčadi (5).

Takođe velika metaanaliza Beghetti i saradnika iz 2021. godine fokusirala se



na razlike u ishrani premturane novorođenčadi (majčino mleko ili adaptirana mlečna formula) uz primenu probiotika. Studija je obuhvatila 51 studiju sa 10664 ispitanika i ukazala na ulogu *Lactobacillus acidophilus LB* u smanjenju učestalosti NEC (OR 0.03; 95% CI 0.00–0.21), kao i na značaj primene *Bifidobacterium lactis Bb-12/B94* u smanjenju rizika razvoja ≥ 2 stepena NEC, uz dodatno smanjenje rizika kod novorođenčadi ekskluzivno hranjene humanim mlekom (OR 0.04; 95% CI < 0.01 –0.49 u odnosu na OR 0.32; 95% CI 0.10–0.36), (16).

Wang i saradnici su 2023. godine publikovali metaanalizu 70 studija, sa 8319 ispitanika i 9283 u kontrolnoj grupi. Analiza nije međusobno poredila različite vrste probiotskih sojeva, ali su rezultati jasno pokazali da probiotici mogu značajno smanjiti incidencu NEC (faza II ili više) (RR = 0.436, 95% CI = 0.357– 0.531, $P < .001$), ukupan mortalitet (RR = 0.651, 95% CI = 0.506–0.836, $P < 0.001$) i mortalitet povezan sa NEC (RR = 0.639, 95% CI = 0.423–0.966, $P = 0.034$), (1).

Sharif S i saradnici su 2023. publikovali svoju metaanalizu, koja je obuhvatila 60 studija sa 11156 veoma nezrele novorođenčadi (gestacije < 32 nedelje i PTM < 1500 g). I ovom analizom je potvrđen značaj primene probiotika u cilju smanjenja rizika razvoja NEC (RR 0.54, 95% CI 0.46 to 0.65), kao i umerenog sniženja mortaliteta (RR 0.77, 95% CI 0.66 to 0.90), dok efekat nije bio značajan za smanjenje rizika razvoja kasne neonatalne sepse (RR 0.89, 95% CI 0.82 to 0.97). Rezultati su bili manje ubedljivi kada se analiziraju novorođenčad ekstremno male PTM (< 1000 g). Za NEC je analizirano 10 studija sa 1836 ekstremno nezrele novorođenčadi (RR 0.92, 95% CI 0.69–1.22, $I^2 = 0\%$), 7 studija sa 1723 ispitanika za ukupni mortalitet (RR 0.92, 95% CI 0.72–1.18; $I^2 = 0\%$), i 7 studija sa 1533 ispitanika za rizik razvoja kasne sepse (RR 0.93, 95% CI 0.78 to 1.09; $I^2 = 0\%$). Probiotski sojevi razlikovali su se između analiziranih

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

studija i malo je podataka koji se odnose na primenu probiotika kod ekstremno nezrele novorođenčadi, zbog čega se i nivo dokaza karakteriše kao nizak do umeren, i ukazuje na potrebu sprovođenja velikih, dobro organizovanih studija (17).

Metaanaliza, koju su takođe publikovali 2023. godine Zhou KZ i saradnici, testirala je različite režime probiotske prevencije NEC kod novorođenčadi veoma male PTM. Prema rezultatima ove analize, u koju je uključeno 27 randomizovanih studija sa 529 ispitanika, kombinacija govedeg laktoferina i *Lactobacillus rhamnosus* GG (RR 0.03; 95% CI 0.00–0.35, SUCRA 95,7%) je dala najbolje rezultate. Uz ovaj režim, kombinacija *Lactobacillus rhamnosus* + *Lactobacillus plantarum* + *Lactobacillus casei* + *Bifidobacterium lactis* (RR 0.06; 95% CI 0.00–0.70, SUCRA 89,4), kao i kombinacija *Bifidobacterium lactis* i inulina (RR 0.16; 95% CI 0.03–0.9, SUCRA 77,8%), takođe su se pokazali superiornijim u prevenciji NEC u odnosu na primenjenu kombinaciju *Bifidobacterium lactis* + *Bifidobacterium longum* (6).

Septembra 2024. godine publikovana je ažurirana metaanaliza Chen J i saradnika, koja je obuhvatila 89 randomizovanih kontrolisanih studija sa 26.861 nezrelom novorođenčadi. Komparativna analiza različitih pojedinačnih terapijskih opcija ukazala je na značaj arginina u prevenciji NEC, septikemije i mortaliteta; laktoferina u smanjenju incidence sepse; prebiotika u smanjenju ukupnog mortaliteta, vremena potrebnog za uspostavljanje enteralne ishrane i kraće hospitalizacije, kao i glutamina za uspostavljanje kompletnog enteralnog unosa mleka. Ova velika metaanaliza je potvrdila i značaj probiotika u prevenciji NEC (2).

Evidentno je da su skoro sve sistemske analize ukazale na pozitivan efekat primene probiotika u smanjenju rizika razvoja NEC kod nezrele novo-

rođenčadi (7). Međutim, i dalje postoje značajne razlike u pristupu što se tiče izbora probiotičkog soja i primenjene doze, zbog čega još uvek nemamo definitivne preporuke. Jula 2024. Svetska gastroenterološka organizacija je publikovala Globalne preporuke za primenu probiotika i prebiotika, u okviru kojih je sistematizovala rezultate novijih randomizovanih studija i metaanaliza, navodeći primenjivane sojeve i doze, nivo dokaza, kao i udruženja koja podržavaju primenu tih sojeva (tabela 11.1), (7).

Tabela 11.1. Probiotici primenjivani u prevenciji NEC, na osnovu sistematskih i metaanaliza randomizovanih studija sa > 10,000 novorođenčadi

Soj	Doza *	Nivo dokaza **	Udruženje koje podržava ***
<i>L. rhamnosus</i> GG <i>B. infantis</i> BB-02, <i>B. lactis</i> BB-12 + <i>S. thermophilus</i> TH-4	1- 6 × 10 ⁹ CFU	1	ESPGHAN 2020. i 2022. AGA 2020.
<i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> <i>Bb-12</i> ili <i>B94</i>	svaki soj po 3-3.5 × 10 ⁸ CFU	1	ESPGHAN 2020. i 2022.
<i>L. reuteri</i> ATCC 55730 ili DSM 17938	5 × 10 ⁹ CFU	3	
<i>B. longum</i> subsp. <i>infantis</i> ATCC 15697 + <i>L. acidophilus</i> ATCC 4356	1 × 10 ⁸ CFU	1	AGA 2020 Ne: ESPGHAN 2020, 2022
<i>B. longum</i> subsp. <i>longum</i> 35624 +	125 mg/kg/dozi 2 puta dnevno uz majčino mleko	3	
<i>L. rhamnosus</i> GG	svaki soj po 5 × 10 ⁸ CFU	3	

*CFU (broj kolonija)

**Nivo dokaza: 1 (sistematske analize randomizovanih studija); 3 (pojedinačne randomizovane kontrolisane studije)

***Evropsko udruženje za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i ishranu (ESPGHAN), Američka gastroenterološka asocijacija (AGA)

Adaptirano prema: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics (7).

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

Jedan od izuzetno važnih aspekata primene probiotika kod nezrele novorođenčadi, posebno one ekstremno nezrele (GS < 28 gn, PTM < 1000g), jeste pitanje bezbednosti. Među eventualnim neželjenim efektima razmatra se mogućnost razvoja sistemske infekcije, prekomerna aktivacija imunskog sistema, metabolički poremećaji, stvaranje rezistencije na antibiotike i gastrointestinalni problemi (18). U literaturi navođeni neželjeni klinički događaji su uglavnom imali oblik izolovanih izveštaja o slučajevima bakterijemija, a s obzirom na veliki broj nezrele novorođenčadi izložene probioticima u kliničkim ispitivanjima, ovi izveštaji se pojavljuju retko (19). Međutim, imajući u vidu da se radi o izuzetno osetljivoj populaciji, upotreba probiotskih proizvoda koji zadovoljavaju najviše farmaceutske standarde predstavlja imperativ. Primenu probiotika kod njih treba ograničiti na sojeve i indikacije za koje postoji dokazana bezbednost i efikasnost (7, 20). Uz to, u praćenje bezbednosti i otkrivanje eventualnih neželjenih efekata, neophodno je uključiti nadležnu mikrobiološku službu (20).

Prema aktuelnim kliničkim preporukama za prevenciju NEC, primenu probiotika treba započeti kod novorođenčadi gestacijski mlađe od 32 nedelje i/ili PTM manje od 1500 g, uz uslov da su klinički stabilna i da su se stekli uslovi za započinjanje minimalne enteralne ishrane. Suplementaciju treba sprovoditi do navršenja korigovane 34. nedelje ili do otpusta kući (20, 21).

Zaključak:

Probiotici imaju značaja u prevenciji NEC, ali je neophodno striktno poštovanje mera bezbednosti i isključiva primena sojeva dokazane bezbednosti i efikasnosti. Najviše naučnih dokaza i međunarodnih preporuka ima *L. rhamnosus GG* u dozi $1-6 \times 10^9$ CFU.




Literatura:

1. Wang H, Meng X, Xing S, Guo B, Chen Y, Pan YQ. Probiotics to prevent necrotizing enterocolitis and reduce mortality in neonates: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Feb 22;102(8):e32932.
2. Chen J, Chen X, Huang X, Liu J, Yu Q. Comparative efficacy of different single drugs to prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants: an update systematic review and network meta-analysis. *Front Nutr*. 2024 Sep 9;11:1452338.
3. Gingles JG, Butki N. Necrotizing Enterocolitis. [Updated 2023 Aug 8]. StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513357/>
4. Wang K, Tao G, Sylvester KG. Recent advances in prevention and therapies for clinical or experimental necrotizing enterocolitis. *Dig Dis Sci*. 2019 Nov;64(11):3078-3085.
5. Morgan RL, Preidis GA, Kashyap PC, Weizman AV, Sadeghirad B; McMaster Probiotic, Prebiotic, and Synbiotic Work Group. Probiotics Reduce Mortality and Morbidity in Preterm, Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Gastroenterology*. 2020 Aug;159(2):467-480.
6. Zhou KZ, Wu K, Deng LX, Hu M, Luo YX, Zhang LY. Probiotics to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: A network meta-analysis. *Front Pediatr*. 2023 Mar 6;11:1095368.
7. Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics February 2023. *J Clin Gastroenterol*. 2024;58(6):533-553.
8. Al Faleh KM, Bassler D. Probiotics for prevention of mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD005496.
9. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

- of randomised controlled trials. *Lancet*. 2007;369(9573):1614–20.
10. 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.
 11. Janvier A, Malo J, Barrington KJ. Cohort study of probiotics in a North American neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 2014;164(5):980–5.
 12. 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.
 13. 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.
 14. Chi C, Buys N, Li C, Sun J, Yin C. Effects of prebiotics on sepsis, necrotizing enterocolitis, mortality, feeding intolerance, time to full enteral feeding, length of hospital stay, and stool frequency in preterm infants: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2019 May;73(5):657–670.
 15. Chi C, Li C, Buys N, Wang W, Yin C, Sun J. Effects of Probiotics in Preterm Infants: A Network Meta-analysis. *Pediatrics*. 2021 Jan;147(1):e20200706.
 16. Beghetti I, Panizza D, Lenzi J, Gori D, Martini S, Corvaglia L, Aceti A. Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Network Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021 Jan 9;13(1):192.
 17. Sharif S, Meader N, Oddie SJ, Rojas-Reyes MX, McGuire W. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue7.Art No: CD005496.

- 
-
18. Van den Akker CHP, Johannes B, Van Goudoever BJ et al. Probiotics and preterm infants: A position paper by the European society for paediatric gastroenterology hepatology and nutrition. Committee on nutrition and the European society for paediatric gastroenterology hepatology and Nutrition working group for probiotics and prebiotics. *JPGN* 2020;70: 664–80.
 19. Fleming PF, Berrington JE, Jacobs SE. Addressing safety concerns of Probiotic use in preterm babies. *Early Hum Dev* 2019;135:72–4.
 20. Patel N, NeoTRIPS Collaborative Group, Evans K, et al. How frequent is routine use of probiotics in UK neonatal units? *BMJ Paediatrics Open* 2023;7:e002012.
 21. Radbone I, Clarke P. Clinical Guideline: Routine use of probiotics to prevent necrotising enterocolitis in high risk preterm infants. NHS 2022.





Infantilne KOLIKE

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

Dodavanje probiotskih sojeva u adaptirane mlečne formule (primena *B lactis*, *BL999*, *L reuteri* ili *LGG*) nije povezano sa manjom učestalošću grčeva, plakanja ili razdražljivosti (2).

Prema smernicama koje je objavilo Svetsko udruženje gastroenterologa (*World Gastroenterology Organisation, WGO*), određeni probiotski sojevi imaju mesto i u terapiji, ali i u prevenciji nastanka infantilnih kolika (tabela 13.1), (3).


Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

Tabela 13.1. Preporuke WGO za terapiju i prevenciju infantilnih kolika

Indikacija za infantilne kolike	Probiotski soj	Doza	Nivo dokaza
Terapija	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ CFU, 1x/dan, 21 dan	1
Terapija	<i>B. lactis</i> Bb12	1 x 10 ⁹ CFU/dan, 21–28 dana	2
Terapija	<i>L. rhamnosus</i> 19070-2 + <i>L. reuteri</i> 12246	250 × 10 ⁶ CFU + 250 × 10 ⁶ CFU, + 3.33 mg FOS 28 dana	3
Terapija	<i>L. paracasei</i> DSM 24733, <i>L. plantarum</i> DSM 24730, <i>L. acidophilus</i> DSM 24735, <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> DSM 24734, <i>B. longum</i> DSM 24736, <i>B. breve</i> DSM 24732, <i>B. infantis</i> DSM 24737, <i>S. thermophilus</i> DSM 24731	5 x 10 ⁹ CFU, 21 dana	3
Prevencija	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ CFU, 1x/dan, 90 dana	1

Probiotički soj koji se najviše proučava za ovu kliničku indikaciju je *L. reuteri* DSM 17938 (4).

Savino i sar. su poredili kod 83 odojčeta na prirodnoj ishrani pojavu kolika,



pri čemu je jedna polovina ispitanika dobijala *L. reuteri* 10⁸ CFU/dan, a druga grupa ispitanika je dobijala simetikon 60 mg/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 dnevno za grupu sa probiotikom i 177 minuta dnevno za decu sa simetikonom. Nakon 28 dana lečenja, 39 pacijenata (95%) je pozitivno reagovalo u probiotskoj grupi, a 3 pacijenta (7%) su reagovala u simetikonskoj grupi. Nisu prijavljeni štetni efekti (5).

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 = 1.67, 95% 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), (6).

Pozitivan terapijski efekat probiotika *L. reuteri* DSM 17938 u poređenju sa placebo kod odojčadi sa infantilnim kolikama imaju naročito ona deca koja su isključivo ili pretežno dojena (7).

Gutiérrez-Castrellón i sar. analizirali su 32 randomizovane kontrolisane studije, koje su uključile 2242 pacijenta, a istraživale su primenu *L. reuteri* DSM 17938 ili dijetu ili akupunkturu u odnosu na placebo u terapiji infantilnih kolika. *L. reuteri* DSM 17938 smanjuje prosečno vreme plakanja za 51.3h [VMD –51.3 h (CI95% –72.2 do –30.5 h), P .0001], a dijeta za 37.4h [VMD –37.4 h (CI95% –56.1 do –18.7 h, P .0001), (8).

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

Četiri RCT (n = 345) uključena su u metaanalizu podataka pojedinačnih učesnika iz 2018. godine, a kod dojenih beba, upotreba *L. reuteri* DSM 17938 (1×10^8 CFU/dan) povećala je uspeh lečenja i smanjila vreme plakanja i/ili nerviranja (9). Međutim, uloga *L. reuteri* DSM 17938 kod novorođenčadi hranjene formulama je nejasna (9).

U studiji Indrio i sar. profilaktički je korišćen kod 589 novorođenčadi *L. reuteri* DSM 17938 ili placebo tokom 90 dana. Nakon 3 meseca prosečno vreme plakanja (38 vs 71 minuta; $P < 0.01$), za *L. reuteri* DSM 17938 i placebo grupu su se značajno razlikovali. Pored toga izračunato je da je upotreba *L. reuteri* DSM 17938 uštedela prosečno po pacijentu 88 € (118,71 USD) za porodicu i dodatnih 104 € (140,30 USD) za društvenu zajednicu (10).

Nedavno je još jedan soj *Bifidobacterium lactis* BB-12 (10^9 CFU/dan) testiran u dve randomizovane studije, koje su izvestile o povećanom uspehu lečenja i smanjenom vremenu plakanja u grupi sa probioticima (11, 12).

U metaanalizi Horvath i sar. zaključeno je da *Lactobacillus rhamnosus* GG umereno povećava terapijski uspeh kod dece sa funkcionalnim gastrointestinalnim poremećajima povezanim sa abdominalnim bolom (13).

Kako je poslednjih godina objavljeno nekoliko novih radova uključenih u najnoviji pozicioni dokument ESPGHAN-ove Specijalne interesne grupe za crevnu mikrobiotu i modifikacije iz 2023. godine, došlo je do revizije preporuka kao u tabeli 13.2 (14), a koje se nisu promenile do danas (15).

Tabela 13.2. Preporuke ESPGHAN za terapiju i prevenciju infantilnih kolika

Indikacija za infantilne kolike	Probiotski soj	Doza	Nivo dokaza
Terapija	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ CFU, 1x/dan, 21 dan	1
Terapija	<i>B. lactis</i> Bb12	1 x 10 ⁹ CFU/dan, 21–28 dana	2

Stoga je nedavni ESPGHAN pozicioni dokument dao pozitivne preporuke za *L. reuteri* DSM 17938 (najmanje 10⁸ CFU/dan tokom najmanje 21 dana) i *B. lactis* BB-12 (najmanje 10⁸ CFU/dan, tokom 21-28 dana) za lečenje kolika kod dojenih beba (sigurnost dokaza: umerena; stepen preporuke: slab), (16)..

Zaključak:

L. reuteri DSM 17938 i *B. lactis* BB-12 su sojevi koji su se pokazali kao efikasni u lečenju infantilnih kolika, u dozi od najmanje 10⁸ CFU / dan, u toku 21 do 28 dana, dok su ograničeni dokazi za prevenciju infantilnih kolika za *L. reuteri* DSM 17938, i LGG.

Literatura:

1. Benninga MA. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1443–1455
2. Braegger C1, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, Pieścik M, Puntis J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition. 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 Feb;52(2):238-50.

doi: 10.1097/MPG.0b013e3181fb9e80.

3. Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, Cohen H, Eliakim R, Herrera-de-Guise C, Karakan T, Merenstein D, Piscoya A, Ramakrishna B, Salminen S, Melberg J. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics. *J Clin Gastroenterol*. 2024 Jul 1;58(6):533-553. doi: 10.1097/MCG.0000000000002002. PMID: 38885083.
4. Hojsak I, Kolaček S. Role of Probiotics in the Treatment and Prevention of Common Gastrointestinal Conditions in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2024 Jan;27(1):1-14. doi: 10.5223/pghn.2024.27.1.1. Epub 2024 Jan 9. PMID: 38249642; PMCID: PMC10796258.
5. Savino, F., E. Pelle, E. Palumeri, R. Oggero, and R. Miniero. Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics* 119.1 2007:e124-e130.
6. Dryl R, Szajewska H. Probiotics for management of infantile colic: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Med Sci*. 2017;14(5):1137-1143. doi:10.5114/aoms.2017.66055
7. Szajewska H, Gyrczuk 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 Feb;162(2):257-62.
8. Gutiérrez-Castrellón, P., Indrio, F., Bolio-Galvis, A., Jiménez-Gutiérrez, C., Jimenez-Escobar, I., & López-Velázquez, G. (2017). Efficacy of Lactobacillus reuteri DSM 17938 for infantile colic: Systematic review with network meta-analysis. *Medicine*, 96(51), e9375. doi:10.1097/MD.00000000000009375
9. Sung V, D'Amico F, Cabana MD, Chau K, Koren G, Savino F, et al. Lactobacillus reuteri to treat infant colic: a meta-analysis. *Pediatrics* 2018;141:e20171811.
10. 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

Mar;168(3):228–33.

11. Nocerino R, De Filippis F, Cecere G, Marino A, Micillo M, Di Scala C, et al. The therapeutic efficacy of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12® in infant colic: A randomised, double blind, placebocontrolled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:110-20.
12. Chen K, Zhang G, Xie H, You L, Li H, Zhang Y, et al. Efficacy of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BB-12® on infant colic - a randomised, double-blinded, placebo-controlled study. *Benef Microbes* 2021;12:531-40
13. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Jun 1;33(12):1302–10.
14. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, et al. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN special interest group on gut microbiota and modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76:232–247. doi: 10.1097/MPG.0000000000003633.
15. Hojsak I, Kolaček S. Role of Probiotics in the Treatment and Prevention of Common Gastrointestinal Conditions in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2024 Jan;27(1):1-14. doi: 10.5223/pghn.2024.27.1.1. Epub 2024 Jan 9. PMID: 38249642; PMCID: PMC10796258.
16. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, et al. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN special interest group on gut microbiota and modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023;76:232-47.





INFEKCIJA HELIKOBAKTEROM PILORI

Helikobacter pilori (*Helicobacter pylori*, Hp) infekcija se dobija u detinjstvu i generalno traje doživotno osim ako se ne primeni specifična terapija eradikacije. Hp infekcija prouzrokuje hronični gastritis i može napredovati do peptičke ulkusne bolesti i karcinoma želuca, kao i limfoma limfoidnog tkiva povezanog sa mukozom (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue, MALT), (1, 2). Međutim, u poređenju sa odraslima, ove komplikacije su retke kod dece. Štaviše, prevalencija infekcije u dece se smanjuje u razvijenim zemljama (3), ali se uspešnost njene eradikacije smanjuje zbog globalnog problema antibiotske rezistencije (4).


Infekcija Hp je zvanično priznata kao zarazna bolest, entitet koji je sada uključen u Međunarodnu klasifikaciju bolesti 11. revizija, što u principu dovodi do preporuke da svi zaraženi pacijenti treba da se leče (5).

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

Evropski međunarodni protokol za lečenje Hp infekcije kod odraslih sačinila je Evropska grupa za Helikobakter i mikrobiotu, čija poslednja šesta verzija, objavljena 2022. godine (the Maastricht VI/Florence consensus report), ima zvaničnu strategiju: testiraj i tretiraj (Test-and-treat), (5). Prema ovom međunarodnom konsenzusu određeni probiotici su efikasni u smanjenju gastrointestinalnih neželjenih efekata izazvanih terapijom eradikacije Hp (izjava 6) i određeni probiotici povećavaju stopu eradikacije Hp kroz smanjenje neželjenih efekata povezanih sa upotrebom antibiotika (izjava 7).

Sve je veći broj sistematskih pregleda i metaanaliza randomizovanih kontrolisanih studija koji su pozitivno procenili efikasnost probiotika u smanjenju neželjenih efekata izazvanih terapijom Hp infekcija, ali i u povećanju eradikacione stope, čime se povećava efikasnost Hp terapije. Ali podaci iz objavljenih studija se teško mogu objediniti jer se razlikuju u zavisnosti od probiotskog soja, dužine terapije, doze, rizika, i procene pristrasnosti, te su podaci većinom objedinjeni prema probiotskom soju koji je korišćen u ovim istraživanjima.

Nekoliko meta analiza je ispitivalo probiotike iz porodice *Lactobacillus* i pokazale su da ovaj soj može biti efikasan u smanjenju neželjenih efekata povezanih sa Hp terapijom (2, 6, 7, 8), naročito ako se primenjuju duže od 14 dana (7). U metaanalizi koja je obuhvatila pet studija koje su uključivale 484 pedijatrijska pacijenta ispitivana je efikasnost Hp terapije sa suplementom probiotika iz porodice *Lactobacillus* na stope eradikacije Hp i neželjenih efekata povezanih sa terapijom kod dece. U ovoj metaanalizi je pokazana značajno veća stopa eradikacije Hp u probiotskoj grupi u odnosu na grupu bez probiotika, pri čemu se pokazala efikasnija viša doza ($< 5 \times 10^9$ CFU/dan, u odnosu na $\geq 5 \times 10^9$ CFU/dan), i dugotrajnija primena probiotika (≤ 2 nedelje u odnosu na ≥ 4 nedelje). Što se tiče neželjenih efekata, suplementacija *Lactobacillusom* značajno je smanjila incidencu dijareje (9).



Saccharomyces boulardii je takođe ispitivan u nekoliko metaanaliza koje su pokazale da njegova primena u sklopu eradikacione terapije Hp infekcije smanjuje njene neželjene događaje (10). U tri metaanalize, pokazano je da *S. boulardii* povećava stopu eradikacije *H. pylori* (10, 11, 12).

U metaanalizi iz 2015. godine (10) uključeno je 11 randomizovanih kontrolisanih studija sa 2190 ispitanika, među kojima su bile i 2 pedijatrijske studije sa 330 ispitanika uzrasta 3-18 godina, dok je u meta analizi iz 2019. godine (11) uključeno 18 randomizovanih kontrolisanih studija sa 3592 ispitanika i među njima su bile 3 pedijatrijske studije. U obe analize, dodavanje probiotika standardnoj trostrukoj terapiji značajno je povećalo eradikaciju stopa, ali je ona i dalje je bila ispod željenog nivoa ($\geq 90\%$) uspeha (13). Kod dece *S. boulardii* koji se daje zajedno sa standardnom trostrukom terapijom značajno smanjuje rizik od ukupnih neželjenih efekata vezanih za terapiju Hp i povećava stopu eradikacije (3 RCT, n = 372, RR 1,14, 95% CI: 1.03–1.25) (11). U metaanalizi iz 2017. godine (14) pokazano je da je *S. boulardii* dat sa trostrukom terapijom značajno smanjio rizik od ukupnih Hp neželjenih efekata povezanih sa terapijom (3 RCT, n = 366, RR 0,37, 95% CI: 0,24–0,60, I2 = 0%), posebno dijarejom (4 RCT, n = 576, RR 0,50, 95% CI: 0,36–0,68, I2 = 0, i nadimanjem (2 RCT, n = 300, RR 0,40, 95% CI: 0,22–0,72, I2 = 0), ali nije imao efekta na bol u abdomenu (2 RCT, n = 322, RR 0,62, 95% CI: 0,26–1,46, I2 = 67%), mučninu i povraćanje (3 RCT, n = 382, RR 0,81, 95% CI: 0,64–1,02, I2 = 0%). Metaanaliza iz 2019. godine (11) potvrđuje da *S. boulardii* smanjuje učestalost ukupnih neželjenih efekata (RR 0,47, 95% CI: 0,36–0,61; nizak kvalitet dokaza), posebno dijareje (RR 0,33, 95% CI: 0,23–0,47; nizak kvalitet dokaza) i konstipacije (RR 0,37, 95% CI: 0,23–0,57; dokazi umerenog kvaliteta). Smanjen rizik od neželjenih efekata eradikacione Hp terapije, a posebno dijareja i mučnina, pokazan je i u metaanalizi iz 2015. godine (10). U dve net metaanalize iz 2017. godine zaključeno je da *S. boulardii* značajno doprineo smanjenom nadimanju (P rezultat = 0,76) (14, 15).

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

Fermentisano mleko koje sadrži *L. paracasei* CNCM I-151 i I-3689 i *L. rhamnosus* CNCM I-3690 nije poboljšalo dijareju povezanu sa antibioticima i gastrointestinalne tegobe kod populacije mladih odraslih koji su bili podvrgnuti tretmanu eradikacije Hp tokom 14 dana u randomizovanom ispitivanju (16). *L. reuteri* DSM 17648 iako nije poboljšao stopu eradikacije Hp, smanjio je abdominalne tegobe (17).

U metaanalizi koja je uključivala 13 randomizovanih kontrolisanih studija i ukupno 2306 pedijatrijskih pacijenata, incidencija ukupnih neželjenih efekata povezanih sa antibiotikom bila je niža u grupi koja je uzimala probiotske suplemente nego u kontrolnoj grupi, kao što su mučnina i povraćanje (RR = 0,58, 95% CI 0,35–0,95, P = 0,03), dijareja (RR = 0,51, 95% CI: 0,31–0,84, P = 0,008) i konstipacija. (95% CI: 0,28–0,80, P = 0,005). Stopa eradikacije značajno je poboljšana kod dece suplementacijom probiotika (RR = 1,24, 95% CI: 1,05–1,47, P = 0,01) i nisu uočene regionalne razlike između Evrope (RR = 1,17, 95% CI: 1,09–1,24, P < 0,00001) i Azije (RR = 1,14, 95% CI: 1,06–1,22, P = 0,0002). Analize podgrupa koje su ispitivale terapijske režime i trajanje lečenja pokazale su da suplementacija probioticima povećava stope eradikacije u trostrukoj terapiji (RR = 1,18, 95% CI: 1,12–1,25, P < 0,00001), sedmodnevnom tretmanu (RR = 1,21, 95% CI: 1,12–1,31, P < 0,00001) i četrnaestodnevnom tretmanu (RR = 1,13, 95% CI: 1,06–1,20, P = 0,0002). Suplementacija samo sa probiotskim sojem iz porodice *Lactobacillus* (RR = 1,24, 95% CI: 1,12–1,38, P < 0,0001) ili probioticima sa više sojeva (RR = 1,12, 95% CI 1,07–1,18, P < 0,00001) bila je efikasna u poboljšanju eradikacione Hp stope (2).

Objavljane studije govore o pozitivnom efektu suplementacije probioticima eradikacione Hp terapije, ali malo njih objašnjava mehanizam njihovog dejstva u ovom slučaju. Poznato je da probiotici imaju potencijal da izazovu značajno brži oporavak gastrointestinalne mikrobiote nakon infekcije, kao što je Hp infekcija, i upotrebe antibiotika, kao što je eradikaciona Hp terapija. Određeni probiotski sojevi inhibiraju Hp na više načina, uključujući proizvodnju antimikrobnih

supstanci kao što je kompetitivno isključenje patogena, otpornost na kolonizaciju, povećanu lokalnu proizvodnju IgA, antibakterijske supstance i proizvodnju kratkih lančanih masnih kiselina (18). Ali čini se da probiotici povećavaju stopu eradikacije Hp smanjenjem neželjenih efekata terapije, koji neretko dovode do prekida lečenja, a ne direktnim efektima na Hp (11, 19).

Prema preporukama ESPGHAN specijalne interesne grupe za crevnu mikrobiotu i modifikacije kod dece sa infekcijom Hp, može se preporučiti *S. boulardii* uz eradikacionu terapiju radi povećanja stope eradikacije i smanjenja gastrointestinalnih neželjenih efekata (13). Prema preporukama Svetske gastroenterološke organizacije (*World Gastroenterology Organisation Global, WGO*), *S. boulardii* je probiotik izbora kod dece sa Hp infekcijom uz eradikacionu terapiju (tabela 14.1), (20).

Tabela 14.1. Preporuke WGO za primenu probiotika uz eradikacionu Hp terapiju. Adaptirano prema: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics (20)

Probiotski soj	Doza	Nivo dokaza**	Preporuke***
<i>S. boulardii</i>	500 mg	1	ESPGHAN 2022
<i>Fermentisano mleko koje sadrži L. casei DN-114 001</i>	10 ¹⁰ CFU*/dana u toku 14 dana	3	

*CFU (broj kolonija)

**Nivo dokaza: 1 (sistematske analize randomizovanih studija); 3 (pojedinačne randomizovane kontrolisane studije)


***Evropsko udruženje za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i ishranu (ESPGHAN),

Zaključak:

Određeni probiotici (neki *Lactobacilli* i *S. boulardii*) efikasni su u ublažavanju neželjenih događaja povezanih sa terapijom eradikacije Hp. Stopu eradikacije Hp infekcije značajno poboljšava upotreba probiotika *S. boulardii*.

Literatura:

1. Homan M, Jones NL, Bontems P, Carroll MW, Czinn SJ, Gold BD, Goodman K, Harris PR, Jerris R, Kalach N, Kori M, Megraud F, Rowland M, Tavares M; on behalf of ESPGHAN/NASPGHAN. Updated joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for management of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents (2023). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024 Sep;79(3):758-785. doi: 10.1002/jpn3.12314. Epub 2024 Aug 15. PMID: 39148213.
2. Lü M, Yu S, Deng J, Yan Q, Yang C, Xia G, Zhou X. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2016 Oct 10;11(10):e0163743. doi: 10.1371/journal.pone.0163743. PMID: 27723762; PMCID: PMC5056761
3. Yuan C, Adeloye D, Luk TT, et al. The global prevalence of and factors associated with *Helicobacter pylori* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022;6(3):185-194.
4. WHO/EMP/IAU/2017.12. Prioritization of Pathogens to Guide Discovery, Research and Development of New Antibiotics for Drug-Resistant Bacterial Infections, Including Tuberculosis. World Health Organization; 2017. Le Thi TG, Werkstetter K, Kotilea K, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection in paediatric patients in Europe: results from the EuroPedHp registry. *Infection.* 2023;51(4): 921-934.
5. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, Gasbarrini A, Hunt RH, Leja M, O'Morain C, Rugge M, Suerbaum S, Tilg H, Sugano K, El-Omar EM; European *Helicobacter* and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus



report. *Gut*. 2022 Aug 8;gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745. Epub ahead of print. PMID: 35944925.

6. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, et al. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e111030.

7. Lv Z, Wang BEN, Zhou X, et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Exp Ther Med* 2015;9:707–16. Wang Z-H, Gao Q-Y, Fang J-Y. Meta-Analysis of the efficacy and safety of *Lactobacillus*-containing and *Bifidobacterium*-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:25–32.

8. Zheng X, Lyu L, Mei Z. *Lactobacillus*-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:445–53.

9. Fang HR, Zhang GQ, Cheng JY, Li ZY. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr*. 2019 Jan;178(1):7-16. doi: 10.1007/s00431-018-3282-z. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30446816.

10. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-Analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1069–79. Szajewska H, Horvath A, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1237–45

11. Zhou BG, Chen LX, Li B, Wan L-Y, Ai Y-W. *Saccharomyces boulardii* as an adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Helicobacter*. 2019;24:e12651

12. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-Analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradi-

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

cation rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1069–79.

13. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Lo Vecchio A, Mihatsch WA, Mosca A, Orel R, Salvatore S, Shamir R, van den Akker CHP, van Goudoever JB, Vandenplas Y, Weizman Z; ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023 Feb 1;76(2):232-247. doi: 10.1097/MPG.0000000000003633. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36219218

14. Feng JR, Wang F, Qiu X, et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in children: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73:1199–208.


15. Wen J, Peng P, Chen P, et al. Probiotics in 14-day triple therapy for Asian pediatric patients with *Helicobacter pylori* infection: a network meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8:96409–18.

16. Guillemard E, Poirel M, Schäfer F, et al. A Randomised, Controlled Trial: Effect of a Multi-Strain Fermented Milk on the Gut Microbiota Recovery after *Helicobacter pylori* Therapy. *Nutrients* 2021;13:3171.

17. Yang C, Liang L, Lv P, et al. Effects of non-viable *Lactobacillus reuteri* combining with 14-day standard triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Helicobacter* 2021;26:e12856.

18. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, 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;11:506-14.

19. Hojsak I, Kolaček S. Role of Probiotics in the Treatment and Prevention of Common Gastrointestinal Conditions in Children. *Pediatr Gastroenterol*



Hepatol Nutr. 2024 Jan;27(1):1-14. doi: 10.5223/pghn.2024.27.1.1. Epub 2024 Jan 9. PMID: 38249642; PMCID: PMC10796258

20. Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, Cohen H, Eliakim R, Herrera-de-Guise C, Karakan T, Merenstein D, Piscocoy A, Ramakrishna B, Salminen S, Melberg J. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics. *J Clin Gastroenterol*. 2024 Jul 1;58(6):533-553. doi: 10.1097/MCG.0000000000002002. PMID: 38885083





FUNKCIONALNI ABDOMINALNI BOL

Funkcionalni gastrointestinalni poremećaji su definisani Rimskim kriterijuma (1, 2). Prema poslednjoj četvrtoj verziji ovih kriterijuma, dijagnostički kriterijumi za funkcionalni abdominalni bol (*Functional Abdominal Pain, FAP*) moraju se javiti najmanje 4 puta mesečno, najmanje u toku prethodna 2 meseca, i uključuju sve u nastavku navedeno:

- Epizodni ili kontinuirani bol u trbuhu koji se ne javlja samo tokom fizioloških događaja (npr. u toku hranjenja, menstruacije);
- Nedovoljno kriterijuma za postavljanje dijagnoze sindroma iritabilnih creva, funkcionalna dispepsija ili abdominalna migrena;
- Nakon odgovarajuće procene, bol u trbuhu ne može se u potpunosti objasniti drugim medicinskim stanjem (1).

Prema preporukama ESPGHAN specijalne interesne grupe za crevnu mikro-biotu i modifikacije (3), kod dece sa FAP preporučuje se primena jedi-

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

na dva probiotska soja koji imaju više od dva randomizovana kontrolisana istraživanja (randomized controlled trial, RCT), a to su *L. reuteri* DSM 17938 (6 RCT) i *L. rhamnosus* GG (5 RCT).

L. reuteri DSM 17938 je rezultirao poboljšanim bolom u trbuhu u tri RCT (4, 5, 6), smanjenoj funkcionalnoj onesposobljenosti u jednoj RCT (7). *L. reuteri* DSM 17938 smanjio je intenzitet bola i povećao broj dana bez bolova kod pacijenata sa FAP (8).

Metaanaliza iz 2017. godine (9) obuhvatila je 11 RCT za FAP kod dece. Postoje dokazi da *L. rhamnosus* GG dovodi do smanjenja učestalosti i intenziteta bolova u trbuhu kod dece. Nema dovoljno dokaza koji bi preporučili *L. reuteri* DSM 17938, mešavinu *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve* i *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis* ili VSL#3 za decu sa FAP.

Metaanaliza iz 2021. godine (10) obuhvatila je šest randomizovanih kontrolisanih studija koje su istraživale efikasnost *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 i tri studije koje su analizirale *Lactobacillus rhamnosus* GG u poređenju s placeboom kod dece s funkcionalnim abdominalnim bolovima (FAP). Značajno smanjenje intenziteta bola (6 ispitivanja, n = 380, srednja razlika - 1,24, 95% CI - 2,35 do - 0,13) i povećanje broja dana bez bola (2 ispitivanja, n = 101, srednja razlika 26,42, 95% CI 22,67 do 30,17) rezultat su kod dece koja su uzimala *L. reuteri* DSM 17938. Prema preporukama Svetske gastroenterološke organizacije (*World Gastro-enterology Organisation Global, WGO*), *L. reuteri* DSM 17938 i *L. rhamnosus* GG su probiotici izbora kod dece sa FAP (tabela 15.1), (11).

Tabela 15.1. Preporuke WGO za primenu probiotika kod dece sa FAP. Adaptirano prema: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics (11)

Probiotski soj	Doza	Nivo dokaza**	Preporuke***
<i>L. reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ CFU -2x10 ⁸ CFU/dan	1	ESPGHAN 2022
<i>L. rhamnosus</i> GG DN-114 001	10 ⁹ CFU -3x10 ⁹ CFU 2x/dan	1	ESPGHAN 2022

*CFU (broj kolonija)

**Nivo dokaza: 1 (sistematske analize randomizovanih studija); 3 (pojedinačne randomizovane kontrolisane studije)

***Evropsko udruženje za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i ishranu (ESPGHAN).

Zaključak:

Preporučuje se *L. reuteri* DSM 17938 (u dozi od 10⁸ CFU do 2 × 10⁸ CFU/ dan) za smanjenje intenziteta bola kod dece sa funkcionalnim abdominalnim bolom i *L. rhamnosus* GG (dnevna doza od 10⁹ CFU do 3 × 10⁹ CFU dva puta dnevno) za smanjenje učestalosti i intenziteta bola.

Literatura:

1. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology*. 2016 Feb 15:S0016-5085(16)00181-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.015. Epub ahead of print. PMID: 27144632.
2. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016 Feb 15:S0016-5085(16)00182-7. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.016. Epub ahead of print. PMID: 27144631
3. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Lo Vecchio A, Mihatsch WA, Mosca A, Orel R, Salvatore S, Shamir R, van

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

den Akker CHP, van Goudoever JB, Vandenplas Y, Weizman Z; ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023 Feb 1;76(2):232-247. doi: 10.1097/MPG.0000000000003633. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36219218

4. Romano C, Ferrau' V, Cavataio F, Iacono G, Spina M, Lionetti E, et al. *Lactobacillus reuteri* in children with functional abdominal pain (FAP). *J Paediatr Child Health* 2014;50:E68-71.

5. Weizman Z, Abu-Abed J, Binsztok M. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of functional abdominal pain in childhood: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2016;174:160-164.e1.

6. Jadrešin O, Hojsak I, Mišak Z, Kekez AJ, Trbojević T, Ivković L, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in the treatment of functional abdominal pain in children: RCT study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:925-9. 27-29

7. Maragkoudaki M, Chouliaras G, Orel R, Horvath A, Szajewska H, Papadopoulou A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and a placebo both significantly reduced symptoms in children with functional abdominal pain. *Acta Paediatr* 2017;106:1857-62.

8. Hojsak I, Kolaček S. Role of Probiotics in the Treatment and Prevention of Common Gastrointestinal Conditions in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2024 Jan;27(1):1-14. doi: 10.5223/pghn.2024.27.1. Epub 2024 Jan 9. PMID: 38249642; PMCID: PMC10796258

9. Wegh CAM, Benninga MA, Tabbers MM. Effectiveness of Probiotics in Children With Functional Abdominal Pain Disorders and Functional Constipation: A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol.* 2018 Nov/Dec;52 Suppl 1, Proceedings from the 9th Probiotics, Prebiotics and New Foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition & Human and Microbiota Health Meeting, held in Rome, Italy from September 10 to 12, 2017:S10-S26. doi: 10.1097/



MCG.0000000000001054. PMID: 29782469

10. Trivić I, Niseteo T, Jadrešin O, Hojsak I. Use of probiotics in the treatment of functional abdominal pain in children-systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2021;180:339-51.

11. Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, Cohen H, Eliakim R, Herrera-de-Guise C, Karakan T, Merenstein D, Piscocoya A, Ramakrishna B, Salminen S, Melberg J. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics. *J Clin Gastroenterol*. 2024 Jul 1;58(6):533-553. doi: 10.1097/MCG.0000000000002002. PMID: 38885083





SINDROM IRITABILNIH CREVA

Rimskim kriterijuma su definisani funkcionalni gastrointestinalni poremećaji (1, 2). Prema poslednjoj četvrtoj verziji ovih kriterijuma, dijagnostički kriterijumi za sindrom nervoznih creva (*Irritable Bowel Syndrome, IBS*) obuhvataju sve navedeno u toku najmanje prethodna 2 meseca:

1. Bol u trbuhu najmanje 4 dana mesečno i uključuje 1 ili više navedenih kriterijuma:
 - o Veza za defekaciju
 - o Promena u učestalosti stolice
 - o Promena oblika (izgleda) stolice
2. Kod dece sa konstipacijom, bol ne prestaje sa povlačenjem konstipacije (deca kod koje se bol povlači imaju funkcionalnu konstipaciju, a ne sindrom iritabilnog creva).
3. Nakon odgovarajuće procene, simptomi se ne mogu u potpunosti objasniti drugim medicinskim stanjem (1).


Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

U studiji koja je ispitivala efekat *L. reuteri* DSM 17938 kod dece sa IBS dokazano je da deca koja su primala ovaj probiotik su imala značajno više dana bez bolova (medijana 89,5 naspram 51 dana, $p = 0,029$) i manju jačinu bola u trbuhu tokom 2. meseca ($p < 0,05$) i 4. meseca terapije ($p < 0,01$), (3).

U studiji je ispitivan efekat *Bifidobacterium lactis* B94 (5×10^9 CFU) sa i bez prebiotika (inulin) kod dece sa IBS; obuhvaćeno je 71 dete uzrasta od 4 i 16 godina kojima je dijagnostikovano IBS prema kriterijumima Rima III. Probiotiski tretman poboljšao je podrigivanje i abdominalnu punoću ($p < 0,001$), nadimanje posle jela ($p = 0,016$) i konstipaciju ($p = 0,031$) u poređenju sa prebiotikom (4).

Procenjena je efikasnost *Bacillus coagulans* Unikue IS2 u dvostruko slepoj RCT, u koju je uključeno bilo 141 dete uzrasta 4–12 godina, kojima je dijagnostikovano IBS prema kriterijumima Rima III. Došlo je do značajnog smanjenja ($p < 0,0001$) intenziteta bola u grupi tretiranoj probiotikom ($7,6 \pm 0,98$) u poređenju sa placebo grupom ($4,2 \pm 1,41$) do kraja lečenja (8 nedelja). Bilo je i značajnog poboljšanja konzistencije stolice, kao i smanjenja nelagodnosti u trbuhu, nadimanja, hitnosti, nepotpune evakuacije i gasova (5).

Efikasnost odabrane mešavine probiotika je takođe istraživana kod dece sa IBS-om. U multicentričnoj međunarodnoj dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji ispitivan je efekat mešavine 8 probiotičkih sojeva (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis* i *Streptococcus thermophilus*) kod dece i adolescenata sa IBS. Rezultati su pokazali da je probiotička grupa doživela značajno smanjenje u učestalosti i intenzitetu bolova u trbuhu, značajno poboljšanje nadimanja i ublažavanje simptoma, kao i prijavljeno zadovoljstvo roditelja (6). Efikasnost probiotičke mešavine tri bifidobakterije (*Bifidobac-*



terium infantis M-63, *B. breve* M-16V i *B. longum* BB536) je procenjena u RCT koji je obuhvatio 48 dece sa IBS. Ova studija je pokazala značajno veći udeo dece sa potpunom rezolucijom bolova u stomaku ($p = 0,006$) i značajno smanjenje učestalosti bola ($p = 0,02$) kao i značajno viši kvalitet života dece sa IBS-om lečene sa probiotikom u poređenju sa placebo grupom (7). Ima najviše studija koje govore o efikasnosti *L. rhamnosus* GG kod dece sa IBS u odnosu na placebo (8, 9, 10, 11).

Prema preporukama ESPGHAN specijalne interesne grupe za crevnu mikrobiotu i modifikacije (12) preporučuje se primena *L. rhamnosus* GG (u dozi od 10^9 CFU do 3×10^9 CFU dva puta dnevno) za smanjenje učestalosti i intenziteta bola kod dece sa sindromom iritabilnog creva. Sa tim se slažu i poslednja obaveštenja eksperata iz ove oblasti (13).

U metaanalizi iz 2021. godine (14) obuhvaćeno je 9 RCT o primeni probiotika kod IBS kod dece. Probiotici kod dece sa IBS su značajno smanjili skor abdominalnog bola ($I_2 = 95\%$, SMD = -1,15, 95% (-2,05, -0,24), $P = 0,01$) i rezultat skale Subjektivne procene sveukupnog olakšanja (*Subject's Global Assessment of Relief, SGARC*) ($I_2 = 95\%$, MD = -3,84, 95% (-6,49, -1,20), $P = 0,004$) povećao je stopu uspešnosti lečenja bolova u trbuhu ($I_2 = 0\%$, RR = 3,44, 95% (1,73, 6,87), $P = 0,0005$) i ublažavanja bolova u trbuhu ($I_2 = 40\%$, RR = 1,48, 95% (0,96, 2,28), $P = 0,08$) i smanjene učestalosti abdominalnog bola ($I_2 = 2\%$, MD = -0,82, 95% (-1,57, -0,07), $P = 0,03$).

Meta analiza iz 2022. godine (15), u koju je uključeno 7 RCT sa 441 učesnikom, pokazala je da suplementacija probioticima ima značajan efekat na smanjenje bolova u trbuhu kod pedijatrijskih pacijenata sa IBS (ponderisana srednja razlika ili weighted mean difference WMD = -2,36; 95% CI -4,12 do -0,60; $P = 0,009$). Efekti suplementacije probioticima snažniji su kod pacijenata mlađih

Smernice za primenu PROBIOTIKA u pedijatriji

od 10 godina (WMD = - 2,55; 95% CI - 2,84 do - 2,27) u poređenju sa pacijentima starosti iznad 10 godina (WMD = - 1,70; 95% CI - 2,18 do - 1,22). Primena probiotika duže od četiri nedelje bila je efikasnija (WMD = - 2,43; 95% CI - 2,76 do - 2,09).

Prema preporukama Svetske gastroenterološke organizacije (*World Gastroenterology Organisation Global, WGO*), *L. rhamnosus GG* je probiotik izbora kod dece sa IBS (tabela 16.1), (16).

Tabela 16.1. Preporuke WGO za primenu probiotika kod dece sa IBS. Adaptirano prema: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics (16)

Probiotski soj	Doza	Nivo dokaza**	Preporuke***
<i>L. rhamnosus GG</i>	10 ⁹ CFU to 3×10 ⁹ CFU 2x/dan	1	ESPGHAN 2022

*CFU (broj kolonija)

**Nivo dokaza: 1 (sistematske analize randomiziranih studija); 3 (pojedinačne randomizirane kontrolisane studije)

***Evropsko udruženje za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i ishranu (ESPGHAN),

Zaključak:

Kod dece sa sindromom nervoznih creva preporučuje se primena *L. rhamnosus GG* (u dozi od 10⁹ CFU do 3×10⁹ CFU dva puta dnevno za smanjenje učestalosti i intenziteta bola).

Literatura:

1. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology*. 2016 Feb 15:S0016-5085(16)00181-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.015. Epub ahead of print. PMID: 27144632.
2. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016 Feb 15:S0016-5085(16)00182-7. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.016. Epub ahead of print. PMID: 27144631
3. Jadrešin O, Hojsak I, Mišak Z, Kekez AJ, Trbojević T, Ivković L, et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in the treatment of functional abdominal pain in children: RCT study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(6):925–9.
4. Baştürk A, Artan R, Yılmaz A. Efficacy of synbiotic, probiotic, and prebiotic treatments for irritable bowel syndrome in children: a randomized controlled trial. *Turk J Gastroenterol*. 2016;27(5):439–43.
5. Sudha MR, Jayanthi N, Aasin M, Dhanashri RD, Anirudh T. Efficacy of Bacillus coagulans Unique IS2 in treatment of irritable bowel syndrome in children: a double blind, randomised placebo controlled study. *Benef Microbes*. 2018;9(4):563–72.
6. Guandalini S, Magazzù G, Chiaro A, La Balestra V, Di Nardo G, Gopalan S, et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(1):24–30.
7. Giannetti E, Maglione M, Alessandrella A, Strisciuglio C, De Giovanni D, Campanozzi A, et al. A mixture of 3 bifidobacteria decreases abdominal pain and improves the quality of life in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(1):e5–10.
8. Bauserman M, Michail S. The use of Lactobacillus GG in irritable bow-

el syndrome in children: a double-blind randomized control trial. *J Pediatr*.2005;147(2):197–201.

9. Gawrońska A, Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther*.2007;25(2):177–84.

10. Francavilla R, Miniello V, Magistà AM, De Canio A, Bucci N, Gagliardi F, et al. A randomized controlled trial of *Lactobacillus GG* in children with functional abdominal pain. *Pediatrics*. 2010;126(6):e1445–52.


11. 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.

12. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Lo Vecchio A, Mihatsch WA, Mosca A, Orel R, Salvatore S, Shamir R, van den Akker CHP, van Goudoever JB, Vandenplas Y, Weizman Z; ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023 Feb 1;76(2):232-247. doi: 10.1097/MPG.0000000000003633. Epub 2022 Oct 11. PMID: 362192183.

13. Hojsak I, Kolaček S. Role of Probiotics in the Treatment and Prevention of Common Gastrointestinal Conditions in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2024 Jan;27(1):1-14. doi: 10.5223/pghn.2024.27.1.1. Epub 2024 Jan 9. PMID: 38249642; PMCID: PMC10796258

14. Xu HL, Zou LL, Chen MB, Wang H, Shen WM, Zheng QH, Cui WY. Efficacy of probiotic adjuvant therapy for irritable bowel syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Aug 6;16(8):e0255160. doi: 10.1371/journal.pone.0255160. PMID: 34358238; PMCID: PMC8345868

15. Fatahi S, Hosseini A, Sohoulı MH, Sayyari A, Khatami K, Farsani ZF, Amiri H, Dara N, de Souza IGO, Santos HO. Effects of probiotic supplementation on



abdominal pain severity in pediatric patients with irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *World J Pediatr.* 2022 May;18(5):320-332. doi: 10.1007/s12519-022-00516-6. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35106700.

16. Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, Cohen H, Eliakim R, Herrera-de-Guise C, Karakan T, Merenstein D, Piscocoya A, Ramakrishna B, Salminen S, Melberg J. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* 2024 Jul 1;58(6):533-553. doi: 10.1097/MCG.0000000000002002. PMID: 38885083





SMERNICE ZA PRIMENU
PROBIOTIKA
U PEDIJATRIJI

