

# Probiotici i prebiotici - koncept

---

**Hauser, Goran; Benjak Horvat, Indira; Zelić, Marko; Prusac, Martina;  
Velkovski Škopić, Olgica**

*Source / Izvornik:* **Medicus, 2020, 29, 95 - 114**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:279927>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-27**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of  
Medicine - FMRI Repository](#)



# Probiotici i prebiotici – koncept

GORAN HAUSER<sup>1</sup>, INDIRA BENJAK HORVAT<sup>2</sup>, MARKO ZELIĆ<sup>3</sup>, MARTINA PRUSAC<sup>4</sup>,  
OLGICA VELKOVSKI ŠKOPIĆ<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za gastroenterologiju, Medicinski fakultet, Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci; <sup>2</sup>Opća bolnica Varaždin, Odjel za gastroenterologiju; <sup>3</sup>Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za digestivnu kirurgiju, Medicinski fakultet, Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci; <sup>4</sup>Ljekarna Draženović, Metković; <sup>5</sup>Ljekarne Zagrebačke županije, Zagreb

Ove smjernice su prijevod smjernica Svjetske gastroenterološke organizacije – Francisco Guarner, Mary Ellen Sanders, Rami Eliakim, Richard Fedorak, Alfred Gangl, James Garisch, Pedro Kaufmann, Tarkan Karakan, Aamir G. Khan, Nayoung Kim, Juan Andrés De Paula, Balakrishnan Ramakrishna, Fergus Shanahan, Hania Szajewska, Alan Thomson, Anton Le Mair

*World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics*, 2017. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182549092

## Uvodne napomene

Ove smjernice prijevod su smjernica Svjetske gastroenterološke organizacije (engl. *World Gastroenterology Organization*, WGO) objavljenih 2017. Politika WGO-a je objavljivanje prijevoda različitih gastroenteroloških smjernica pa smo sukladno tome zatražili i dobili dopuštenje za prijevod smjernica koje donosimo u integralnom obliku. Naravno, imajući u vidu veliku raznolikost probiotskih sojeva na globalnom tržištu i različitu dostupnost u pojedinim zemljama, ovim smo smjernicama dodali prilagodbu s obzirom na dostupnost probiotika u Hrvatskoj. To je prikazano u posebnom članku.

## Povijest i definicije

Prije više od jednoga stoljeća Elie Metchnikoff, ruski znanstvenik, dobitnik Nobelove nagrade i profesor na Institutu Pasteur u Parizu, utvrdio je da laktobakterije donose brojne zdravstvene dobrobiti i potiču dugovječnost. On navodi kako bi "crijevna autointoksikacija" i posljedično starenje moglo biti potisnuto preinakom crijevne mikrobiote i zamjenom proteolitičkih mikroba (koji proizvode toksične tvari uključujući fenole, indole i amonijak nastao razgradnjom proteina) s korisnim mikrobima. Profesor Metchnikoff je tako osmislio dijetu s mlijekom fermentiranim s bakterijom koju je nazvao "Bugarski bacil".

Po uzoru na opisani postulat uslijedili su drugi rani "izumi". Poremećaji intestinalnog sustava su se sve češće liječili sa živim, nepatogenim bakterijama koje su promijenile ili zamijenile intestinalnu mikrobiotu. 1917. godine, prije nego je Alexander Fleming otkrio penicilin, njemački znanstvenik Alfred Nissle je izolirao nepatogeni soj *Escherichie coli* iz fecesa vojnika iz Prvog svjetskog rata koji nije razvio enterokolitis za vrijeme izbijanja šigeloze. Tako je proizvedena

*E. coli* postala jedan od rijetkih primjera probiotika koji ne pripada u skupinu laktobakterija.

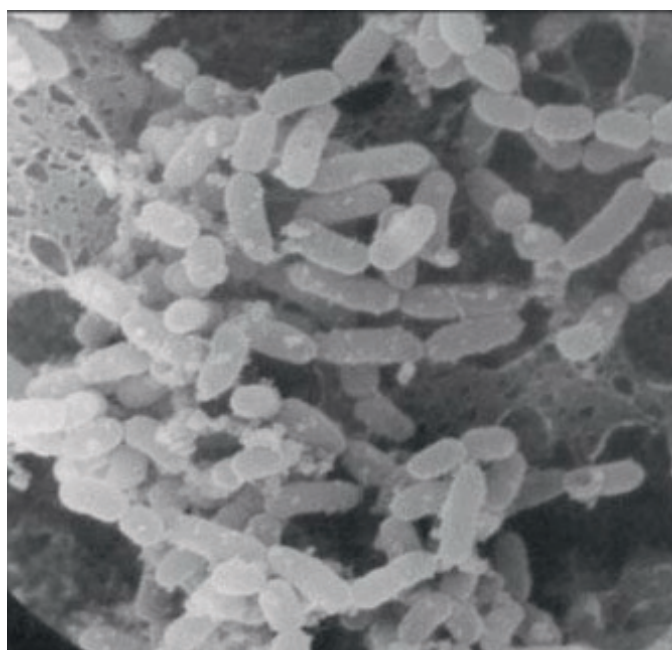
Henry Tissier, koji je radio na Institutu Pasteur, izolirao je Bifidobakteriju iz dojenčeta hranjenog majčinim mlijekom kako bi ju primijenio na dojenčadi kod kojih se javio proljev. Njegova hipoteza je bila da će *Bifidobacterium* zamijeniti proteolitičke bakterije koje uzrokuju proljev. Dr. Minoru Shirota je u Japanu izolirao *Lactobacillus casei* koji će pomoći u borbi s proljevima. Proizvod s navedenim probiotikom tog soja je na tržištu od 1935.

To su bili rani prethodnici na znanstvenom polju koje je potom procvjetalo. Danas se na internet tražilici PubMed može pronaći više od 1500 publiciranih kliničkih ispitivanja na ljudima o probioticima i oko 350 o prebioticima. Iako su navedene studije raznolike s obzirom na soj, testirani probiotik i uključenu populaciju, brojni su dokazi koji pokazuju dobrobiti koje se mogu prikazati kroz različite ishode.

Probiotici su živi mikroorganizmi koji pridonose dobrobiti zdravlju domaćina kada se primijene u adekvatnoj dozi (1) (Tablica 1.). *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* su najčešće vrste probiotika koje se upotrebljavaju, ali kvasac *Saccharomyces boulardii* i neke vrste *E. coli* te *Bacillus* su također namijenjeni za navedene indikacije. Novija vrsta u uporabi u iste svrhe je i *Clostridium butyricum* koja je nedavno odobrena kao "nova hrana" u EU-u. Laktobakterije, uključujući *Lactobacillus* vrste, koristile su se kao konzervansi u procesu fermentacije tisućama godina dosad. Međutim, naziv "probiotik" bi trebao biti rezerviran isključivo za mikroorganizme koji potencijalno pridonose ljudskom zdravlju, a takvima su se pokazali pripadnici *Lactobacillus* vrste u kontroliranim studijama na ljudima. Fermentacija se koristi u čuvanju sirovih produkata agrokulture (žitarice, gomolji, korijeni, voće i povrće, mlijeko, meso, riba...).

TABLICA 1. Definicije

Koncept	Definicija
PROBIOTICI	Živi mikroorganizmi koji pridonose zdravlju domaćina kada se primijene u adekvatnim količinama/dozama.
PREBIOTICI	Selektivno fermentirani sastojci ugljikohidrata koji uzrokuju specifične promjene u sastavu i/ili aktivnosti gastrointestinalne mikrobiote te tako doprinose zdravlju domaćina.
SINBIOTICI	Proizvodi koji sadrže probiotike i prebiotike i pridonose zdravlju.
LAKTOBACIL	Klasifikacija nepatogenih, netoksogeničnih, gram-pozitivnih, fermentativnih bakterija koje se povezuju s proizvodnjom mliječne kiseline iz ugljikohidrata, čineći ih korisnima za fermentaciju hrane. Vrste <i>Lactobacillus</i> , <i>Lactococcus</i> i <i>Streptococcus thermophilus</i> čine dio te grupe. Mnogi probiotici pripadaju ovoj skupini, ali ne svi.
FERMENTACIJA	Proces tijekom kojeg mikroorganizam pretvara hranu u druge produkte, obično u mliječnu kiselinu, etanol i druge metabolite.

SLIKA 1. Elektronski mikrograf *Lactobacillus salivarius* UCC118 koji prijanja na Caco-2 stanice

Prikazano s dozvolom Blackwell Publishing Ltd.

## Prebiotici i sinbiotici

Koncept prebiotika je nešto noviji, nego probiotika. Prvi su ga predložili Gibson i Roberfroid 1995. (2). Ključna je činjenica o prebioticima da ne podliježu intestinalnoj razgradnji domaćina i djeluju pozitivno na postojeće korisne mikroorganizme u crijevima. Namjera unosa probiotika i prebiotika jest pozitivan utjecaj na mikrobiotu u probavnoj cijevi što se postiže trilijunima komenzalnih mikroorganizama. Rezultati istraživanja pokazuju da dobrotiti i probiotika i prebiotika sežu još dalje izvan probavnog sustava, ali u ovim se smjernicama fokusiramo isključivo na probavni sustav.

Prebiotici su prehrabene supstancije (uglavnom sastavljene od polisaharida i oligosaharida). Većina njih se koriste kao sastavni dio hrane – u kolačima, keksima, žitaricama, čokoladi, namazima. Poznati prebiotici su:

- oligofruktoza
- inulin
- galakto-oligosaharidi
- laktuloza
- oligosaharidi iz majčina mlijeka.

Laktuloza je sintetički disaharid koji se koristi kao lijek u tretiranju konstipacije i hepatalne encefalopatije. Oligofruktoza se može naći u pšenici, luku, bananama, medu, češnjaku, poriluku. Može se izolirati iz korijena cikorijske ili se sintetizirati iz sukroze.

Fermentacija oligofruktoze u debelom crijevu rezultira brojnim fiziološkim učincima uključujući:

- povećanje broja bifidobakterija u debelom crijevu
- povećanje apsorpcije kalcija
- povećanje fekalne mase
- skraćanje vremena zadržavanja fekalne mase u crijevima
- moguće smanjenje lipida u krvi.

Povećanje broja bifidobakterija u debelom crijevu omogućuje efektivniju i bržu redukciju razina amonijaka tvoreći spojeve koji to omogućuju te bržu produkciju vitamina i probavnih enzima.

Sinbiotici su proizvodi koji sadrže probiotike i prebiotike te pridonose zdravlju.

## Rod, vrsta i sojevi koji se koriste kao probiotici

Soj probiotika je identificiran rodom, vrstom, podvrstom i alfanumeričkom oznakom koja identificira specifični soj. U znanstvenom svijetu dogovorena je nomenklatura mikroorganizama – primjerice, *Lactobacillus casei* DN-114 001 ili *Lactobacillus rhamnosus*. Marketing i tržišna imena ne podliježu tom dogovoru. Prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije i Organizacije za hranu i poljoprivredu proizvođači probiotika bi morali registrirati njihov soj u međunarodnu bazu koja će dati dodatnu oznaku soju. Tablica 2. pokazuje nekoliko primjera komercijalnih sojeva i njihova imena.

TABLICA 2. Nomenklatura koja se koristi za probiotike

Rod	Vrsta	Podvrsta	Oznaka genetičke varijante	Međunarodna oznaka genetičke varijante	"Nadimak" genetičke varijante	Naziv produkta
<i>Lactobacillus</i>	<i>rhamnosus</i>	<i>none</i>	GG	ATCC 53103	LGG	<i>Culturelle</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>animalis</i>	<i>lactis</i>	DN-173 010	CNCM I-2494	<i>Bifidus regularis</i>	<i>Activia</i> jogurt
<i>Bifidobacterium</i>	<i>longum</i>	<i>longum</i>	35624	NCIMB 41003	<i>Bifantis</i>	<i>Align</i>

ATCC American Type Culture Collection; CNCM National Collection of Microorganisms Cultures; NCIMB National Collection of Industrial and Marine Bacteria

Korištenje oznaka probiotika je važno radi mogućnosti povezivanja direktne dobiti s konkretnim sojem ili kombinacijom sojeva u odgovarajućim efektivnim dozama na čemu se može tada i preporučiti određeni soj za željeni učinak. Neki sojevi imaju sposobnost utjecati na neurološke, imunološke i antimikrobne aktivnosti, iako treba uzeti u obzir kako su neki mehanizmi aktivnosti probiotika vrlo slični ili isti unutar različitih sojeva, vrsta pa čak i rodova. Tako je, primjerice, u brojnim probiotičkim sojevima prisutna sposobnost povećavanja proizvodnje kratkolančanih masnih kiselina ili snižavanje intraluminalnog pH debelog crijeva. Brojni sojevi kojima se pripisuju mnoge dobiti pripadaju upravo vrstama *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*.

Aktualno je vrlo uobičajeno uključiti više sojeva za pregledne članke i metaanalize. Takav je pristup prihvatljiv ako se dokaže da su mehanizmi djelovanja u različitim sojevima djelotvorni i odgovorni za dobiveni učinak.

## Kolonizacija mikrobiote

Funkcija probiotika i prebiotika je ispreplitanje s mikrobima koji uobičajeno koloniziraju ljudski organizam. Prebiotici imaju funkciju hrane za komenzalne mikrobe.

Crijeva sadrže veliki broj mikroba, pretežito lokaliziranih u kolonu i uključuju stotine vrsta (Tablica 3.). Procjenjuje se da se preko 40 trilijuna bakterija nalazi u kolonu odraslog čovjeka. Tamo su također prisutne i gljive i protisti u znatnom broju, ali i virusi i fagi koji čak brojčano premašuju bakterije. Crijevni mikrobi tako "pridodaju" ljudskom organizmu oko 600 000 gena.

Raznolikost mikroba na razini vrsta i sojeva među individu-

ama je nevjerojatna. Naime, svaka individua "uzgaja" svoj prepoznatljiv uzorak bakterijskog sastava određenoga genotipom domaćina, inicijalnom kolonizacijom nastalom tijekom prolaska kroz porođajni kanal (vertikalna transmisija) i prehrambenim navikama.

U zdravim se odraslim jedinkama fekalni sastav etablira tijekom vremena. U crijevima čovjeka i ekosustavu predominiraju *Bacteroides* i *Firmicutes* te čine više od 90 % mikroba. Ostatak čine *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobiota* i *Fusobacteria*.

Normalna interakcija između crijevnih bakterija i njihovog domaćina predstavlja simbiozu. Velik broj organiziranih struktura limfnog sustava u sluznici tankog crijeva (Peyerove ploče) i debelog crijeva (izolirani limfoidni folikuli) dokažu važnu ulogu intestinalnih bakterija u aktivnosti i funkcioniranju imunološkog sustava. Epitel navedenih struktura je specijaliziran i prilagođen preuzimanju antigena i sadrže limfoidne germinalne centre koji su zaduženi za pokretanje adaptivnih imunoloških odgovora. Mikroorganizmi u kolonu proliferiraju fermentiranjem dostupnih supstrata iz hrane i doprinose ishrani domaćina.

Brojna istraživanja pokazuju kako se mikrobi koji koloniziraju probavni sustav razlikuju između zdravih pojedinaca i onih s nekom od bolesti, odnosno onih koji žive u nezdravim okolnostima i uvjetima. Unatoč tome, znanstvenici još uvijek nisu uspjeli definirati koji je sastav ljudske mikrobiote u organizmu zdravog pojedinca. Određeni se komenzali (*Roseburia*, *Akkermansia*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii*) povezuju sa zdravim organizmima, ali se još uvijek nije razriješilo pitanje doprinose li oni zdravlju ili pomažu odvratanju bolesti.

**TABLICA 3.** Ljudska crijevna mikrobiota. Dinamični i raznolik ekosustav koji uključuje bakterije, arheje, eukariote, viruse koji su se adaptirali živjeti u crijevnoj sluzničkoj površini ili u lumenu crijeva.

Želudac i duodenum	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vrlo mali broj mikroorganizama: <math>&lt; 10^3</math> stanica po gramu</li> <li>• uglavnom laktobacili i streptokoki</li> <li>• kiselina, žuč i gušteračni sekreti suprimiraju većinu unesenih mikroba</li> <li>• fazna motorična aktivnost sprječava stabilnu kolonizaciju lumena (vrijedi i za tanko crijevo)</li> </ul>	
Jejunum i ileum	<ul style="list-style-type: none"> <li>• povećava se broj stanica od jejunuma prema ileumu od <math>10^4</math> do <math>10^7</math></li> </ul>	
Debelo crijevo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jako naseljen anaerobima</li> <li>• do <math>10^{12}</math> stanica po gramu intraluminalnog sadržaja.</li> </ul>	

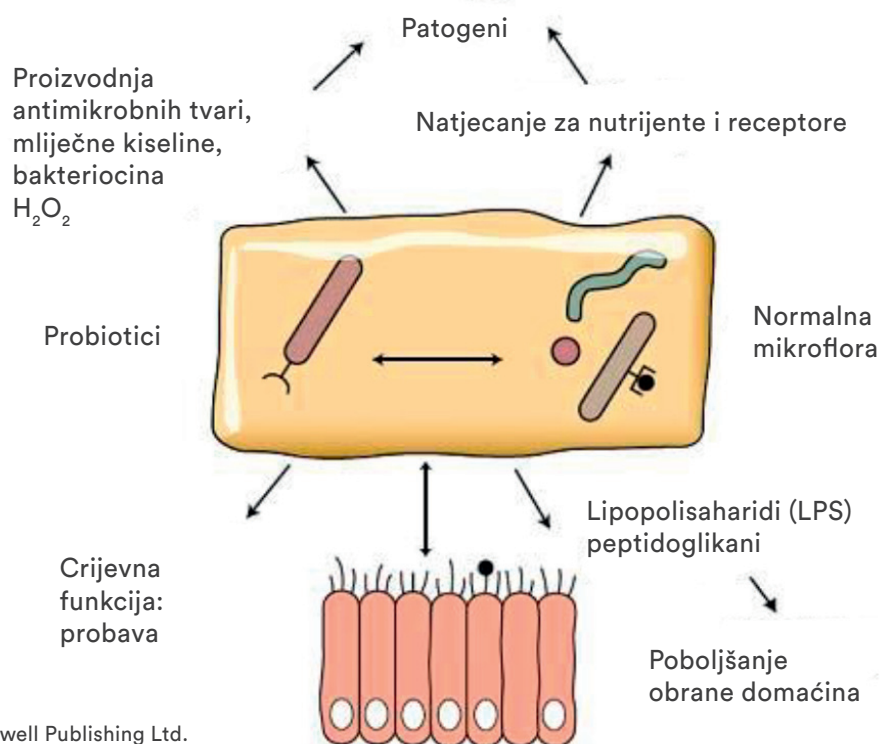
Probava: 1 – usta, 2 – ždrijelo, 3 – jezik, 4 – jednjak, 5 – gušterača, 6 – želudac, 7 – jetra, 8 – poprečni kolon, 9 – žučni mjehur, 10 – silazni kolon, 11 – duodenum, 12 – jejunum, 13 – uzlazni kolon, 14 – sigmoidni kolon, 15 – ileum, 16 – rektum, 17 – anus

### Mehanizmi djelovanja probiotika

Prebiotici utječu na intestinalne bakterije tako da povećavaju broj dobrih anaerobnih bakterija i smanjuju populaciju potencijalno patogenih mikroorganizama. Probiotici utječu na crijevni ekosustav djelujući na imunološke mehanizme

sluznice, ulaze u interakciju s komezalima ili potencijalno patogenim mikrobima, omogućuju stvaranje krajnjih metaboličkih proizvoda kao što su kratkolančane masne kiseline i komuniciraju sa stanicama domaćina preko kemijskog signaliziranja (Slika 2., tablica 4.).

**SLIKA 2.** Mehanizmi interakcije između mikrobiote i probiotika s domaćinom. Normalna mikrobiota i probiotici ulaze u interakciju s domaćinom u metaboličkim aktivnostima i imunološkom sustavu i sprječavaju kolonizaciju oportunističkih patogenih mikroorganizama.



Prikazano s dozvolom Blackwell Publishing Ltd.

**TABLICA 4.** Mehanizmi probiotičke i prebiotičke interakcije s domaćinom. Simbioza između mikrobiote i domaćina može se postići farmakološkim ili nutricionističkim intervencijama u crijevnom mikroekosustavu koristeći probiotike i prebiotike.

Probiotici	
Imunološke dobrobiti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aktiviraju lokalne makrofage s ciljem povećavanja antigen prezentirajućih stanica B limfocitima i poticanjem sekrecije imunoglobulina A lokalno, ali i sistemski</li> <li>• moduliraju citokinski profil</li> <li>• induciraju toleranciju na antigene iz hrane</li> </ul>
Neimunološke dobrobiti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• probava hrane i natjecanje za nutritijente s patogenima</li> <li>• promjena lokalnog pH kako bi se stvorila nepovoljna sredina za patogene</li> <li>• proizvodnja bakteriocina koji zaustavljaju patogene</li> <li>• čišćenje superoksidnih radikala</li> <li>• poticaj epitela na proizvodnju mucina</li> <li>• jačanje funkcije intestinalne barijere</li> <li>• natjecanje s patogenima za adheziju</li> <li>• promjena toksina koje proizvode patogeni</li> </ul>
Prebiotici	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• metabolički efekti: proizvodnja kratkolančanih masnih kiselina, apsorpcija iona</li> <li>• poboljšanje imuniteta domaćina (proizvodnja IgA, modulacija citokina)</li> </ul>	

## Proizvodi, zdravstveni zahtjevi, prodaja

### Poznavanje tržišta

Proizvodi koji sadrže probiotike vrlo su uspješni u brojnim regijama svijeta. Na tržištu je dostupan široki spektar tipova proizvoda: od konvencionalne hrane do lijekova koji se prodaju na recept. Upute o ovim navedenim proizvodima ovise o propisima i regulaciji u svakoj regiji. Najčešće se prodaju kao hrana ili dodatak prehrani. Obično su takvi proizvodi namijenjeni općoj, zdravoj populaciji.

*Natural health* proizvodi su specifični za Kanadu gdje regulatorna tijela odobravaju uporabu proizvoda za liječenje bolesti.

Prigodan opis probiotičkog proizvoda koji mora biti naznačen na etiketi, sa znanstvenog stajališta uključuje:

- rod, vrstu, nomenklaturu koja je trenutno aktualna i prepoznatljiva
- soj
- broj stanica svakog soja na kraju roka trajanja
- preporučeni način skladištenja
- sigurnost proizvoda ako se koristi u preporučenim uvjetima
- preporučena doza
- opis fiziološkog učinka
- podaci o kontaktu službe za praćenje i nadzor.

Globalno tržište probiotika je procijenjeno na 32,06 milijardi američkih dolara 2013. godine prema istraživanju *Grand View Research* 2015. godine.

**TABLICA 5.** Spektar proizvoda koji sadrže probiotike

Tip proizvoda	Hrana	Zamjena za hranu	Dodatak prehrani*	<i>Natural health product</i> †	Proizvod koji se kupuje u ljekarni	Lijekovi na recept
ciljana populacija	namijenjena općoj populaciji	namijenjena ljudima s posebnim nutricionističkim potrebama	namijenjen općoj populaciji	namijenjen općoj populaciji ili onima s lakšim medicinskim stanjem	namijenjen ljudima koji žele spriječiti ili liječiti bolest	sprječavanje/ liječenje bolesti
vrsta mogućeg zahtjeva	poboljšava ili održava zdravlje	zdrava prehrana za ciljanog potrošača	zdrava prehrana za ciljanog potrošača	zdrava prehrana za ciljanog potrošača ili liječenje lakših stanja	liječenje lakših stanja	liječi ili sprječava bolesti

\*Tablete, kapsule ili vrećice koje sadrže bakterije u obliku sušenom smrzanjem  
 †Karakteristično za Kanadu

**TABLICA 6.** Popis proizvoda probiotika i pridružene dobrobiti utemeljene na dokazima

Organizacija	Naslov	Referenca
European Society of Primary Care Gastroenterology	Consensus Guidelines on Probiotics	<a href="http://espcg.eu/wp-content/uploads/2013/09/ENG-LISH-LEAFLET-ES-PCG-2013-Consensus-Guidelines-on-Probiotics.pdf">http://espcg.eu/wp-content/uploads/2013/09/ENG-LISH-LEAFLET-ES-PCG-2013-Consensus-Guidelines-on-Probiotics.pdf</a>
Global Alliance for Probiotics	Clinical Guide to Probiotic Supplements Available in Canada	<a href="http://www.probioticchart.ca">www.probioticchart.ca</a>
	Clinical Guide to Probiotic Supplements Available in the United States	<a href="http://usprobioticguide.com">usprobioticguide.com</a>

## Proizvodi: doze i kvaliteta

Kvaliteta probiotika ovisi o proizvođaču. S obzirom na to da većina proizvoda ipak nije napravljena prema farmaceutskim standardima, regulatorna tijela ponekad ne nadgledaju pridržavanje standarda kvalitete. Faktori koji su osobito važni za kvalitetu probiotika je vijabilnost (CFU, prema engl. *colony-forming unit*) tijekom života produkta do roka trajanja i korištenje trenutne nomenklature kako bi se identificirao točan rod, vrsta i soj svih organizama u produktu.

Doza koja je potrebna varira o soju i proizvodu. Iako se pokazalo kako većina proizvoda koji se prodaju u ljekarni sadrže  $1 - 10^{12}$  CFU/dozi, neki proizvodi su ipak jednako učinkoviti i u manjim količinama, dok je za neke potrebna viša doza mikroorganizama. Nije moguće propisati određenu dozu probiotika jer se ista mora temeljiti na istraživanjima na ljudima koja dokazuju dobrobit zdravlju.

S obzirom na to da su probiotici živi, moguća je njihova "smrt" tijekom pohrane. Odgovorni proizvođači osiguravaju "višak" kako na kraju roka trajanja količina živih mikroorganizama ne bi pala na razinu ispod one prikazane na deklaraciji. Probiotički sojevi koji stvaraju spore bolje "preživljavaju" tijekom izloženosti čimbenicima okoliša. To još nije potvrđeno u *in vivo* uvjetima.

Određeni raspon dopuštenih jedinica koje grade kolonije bi morao biti određen kako bi se smanjio rizik toksičnosti kao i gubitak učinka između proizvodnje i kraja roka trajanja (3, 4).

## Sigurnost proizvoda

Većina probiotika koji se danas koriste dobivaju se iz fermentirane hrane ili mikroorganizama koji inače koloniziraju u zdra-

vome ljudskom organizmu i koriste se kao takvi već desetljećima. Na temelju prevalencije laktobacila u fermentiranoj hrani, kao uobičajenih kolonizatora u ljudskom tijelu, njihov patogeni potencijal je poprilično nizak. *Bifidobacterium* vrsta ima slične sigurnosne karakteristike. Većina proizvoda je proizvedena i formirana za generalno zdravu populaciju, stoga je uporaba kod imunokompromitiranih ili onih pacijenata s podležućom bolesti ograničena na sojeve i indikacije s dokazanom učinkovitosti. Mikrobiološki standardi kvalitete trebaju zadovoljiti potrebe rizičnih bolesnika, kako je navedeno u preglednom radu Sandersa i suradnika (4). Ispitivanje ili korištenje novo izoliranih probiotika u drugim indikacijama u bolestima je prihvatljivo tek nakon dozvole neovisnoga etičkog povjerenstva.

## Klinička uporaba

### Prevenција kolorektalnoga karcinoma

Premda se smatra kako hrana i način prehrane pridonose nastanku kolorektalnoga karcinoma (KRK), probiotici i prebiotici evidentno umanjuju štetnost pojedinih čimbenika povezanih s kolorektalnim karcinomom, iako su podaci koji pokazuju da sudjeluju u prevenciji KRK-a oskudni.

### Prevenција i liječenje proljeva

#### Liječenje akutnog proljeva:

Neki sojevi probiotika korisni su u liječenju akutnih infektivnih proljeva u djece u smislu skraćivanja perioda i težine kliničke slike za barem jedan dan. Mehanizam djelovanja ovisi o soju.

#### Prevenција akutnog proljeva:

Postoje dokazi da određeni probiotici mogu prevenirati proljev u određenim okolnostima.

#### Prevenција proljeva povezanih s antibioticima:

Postoje također snažni dokazi u prevenciji proljeva koji se javljaju tijekom ili nakon uzimanja antibiotika.

#### Prevenција proljeva uzrokovanih *Clostridium difficile* toksinom:

Metaanaliza provedena 2016. godine pokazuje da probiotici smanjuju rizik od nastanka proljeva povezanog s *C. difficile* toksinom u pacijenata koji su primali antibiotike (5). Međutim, još je uvijek pitanje prikladne doze i soja za konkretno ovu indikaciju.

#### Prevenција proljeva izazvanog zračenjem:

Crijeva mikrobiota ima važnu ulogu u prevenciji proljeva izazvanog zračenjem i to jačanjem funkcije crijevne barijere, poboljšavanjem urođene imunosti i stimuliranjem mehanizama obnove crijeva. Metaanaliza iz 2013. godine daje podatke o pozitivnom učinku probiotika u prevenciji i mogućem liječenju proljeva uzrokovanog zračenjem (6).

#### Eradikacija *Helicobacter pylori*:

Maastricht V smjernice o liječenju *H. pylori* infekcije govore da probiotici i prebiotici imaju važan učinak u smanjenju nuspojava liječenja *H. pylori*, premda je kvaliteta dokaza i stupanj preporuke nizak. Metaanaliza randomiziranih ispitivanja 2014. godine pokazuje veću stopu eradikacije *H. pylori*

u pacijenata koji su koristili probiotike tijekom eradikacije te se naglašava važnost uzimanja probiotika kod pacijenata koji su imali ranije neuspješnu eradikaciju (7). Nema dokaza da probiotik sam po sebi, bez istovremene primjene antibiotika, djeluje na eradikaciju navedene bakterije.

#### **Hepatalna encefalopatija:**

Prebiotici, kao što je laktuloza, uobičajeno se koriste u prevenciji i liječenju jetrene encefalopatije. Postoji dokaz da određena kombinacija probiotika može umanjiti minimalnu jetrenu encefalopatiju.

### **Imunološki odgovor**

Postoji nekoliko dokaza da nekoliko probiotičkih sojeva i prebiotik oligofruktoza imaju ulogu u poboljšanju imunološkog odgovora. Dokazi koji ukazuju na pojačan imunološki odgovor dobiveni su u istraživanjima usmjerenim na sprječavanje akutne zarazne bolesti (nozokomijalni proljev u djece, epizode gripe u zimskim vremenima) i studije koje testiraju odgovor antitijela na cjepiva.

#### **Upalna bolest crijeva**

##### ***Pouchitis***

Određeni probiotici doprinose prevenciji inicijalnih napada *pouchitisa* i prevenciji daljnjih relapsa nakon što se postigne remisija antibioticima. Probiotici se preporučuju u pacijentima sa srednje teškim *pouchitisom* ili kao održavanje remisije.

##### **Ulcerozni kolitis**

Kao dio konvencionalne terapije u postizanju boljeg odgovora i remisije u blagom/umjerenom aktivnom ulceroznom kolitisu koriste se određeni probiotici.

##### **Crohnova bolest**

Nema dokaza da probiotici imaju ulogu u održavanju remisije.

##### **Sindrom iritabilnog crijeva**

Probiotici utječu na smanjenje nadutosti i plinova. Neki sojevi ublažavaju bol i omogućuju olakšanje. Također, podižu kvalitetu života ljudi s ovom dijagnozom.

##### **Grčevi**

Neki probiotički sojevi smanjuju vrijeme trajanja plača (kojim se mjeri prisutnost grčeva uz druge simptome) u dojenčadi hranjene majčinim mlijekom.

##### **Malapsorpcija laktoze**

*Streptococcus thermophilus* i *Lactobacillus delbrueckii* podvrsta *bulgaricus* poboljšavaju probavu laktoze i smanjuju simptome povezane s intolerancijom laktoze. To se potvrdilo u brojnim kontroliranim studijama gdje su pojedinci konzumirali jogurt sa živim kulturama.

##### **Nekrotizirajući enterokolitis**

Probiotički dodaci smanjuju rizik od ove bolesti kod nedonoščadi.

Metaanalize randomiziranih kontroliranih studija pokazuju smanjeni rizik smrti u skupini ispitanika koji su liječeni

probiotcima, iako nisu svi probiotički preparati koji su bili testirani jednako učinkoviti.

#### **Nealkoholna bolest jetre**

Brojne studije dokazuju da određeni probiotici ublažuju steatohepatitis. Probiotici omogućuju poboljšanje ishoda HOMA (*Homeostatic Model Assessment*) skora, koncentracije kolesterola u krvi, količine TNF-alfa i jetrene funkcije koja se mjeri laboratorijskim nalazima jetrene funkcije. Potrebne su studije koje će potvrditi dugoročnu dobrobit.

#### **Prevenција sustavne infekcije**

Vrlo je malo podataka i dokaza u ovoj indikaciji.

Postoje dokazi koji pokazuju kako crijevna mikrobiota utječe i na brojna stanja izvan gastrointestinalnog sustava. Brojne studije pokazale su da probiotici smanjuju bakterijske vaginoze, sprječavaju atopijski dermatitis u dojenčadi, reduciraju oralne patogene kod dentalnoga karijesa, smanjuju učestalost čestih infekcija gornjega dišnog sustava.

Svjetska alergološka organizacija (WAO) preporučuje korištenje probiotika tijekom trudnoće, dojenja i u obiteljima s visokim rizikom alergija radi sprječavanja alergijskih bolesti tijekom perinatalnog razdoblja.

Tablice koje slijede u nastavku sadrže razna gastrointestinalna stanja za koja postoji dokaz da je peroralni unos specifične probiotičke loze učinkovit (Tablica 8. i tablica 9.). Popis ovih stanja još uvijek nije dovršen jer se još uvijek provode istraživanja. Razina dokaza varira među raznim indikacijama. Doze koje su prikazane korištene su u randomiziranim kontroliranim studijama. Ne postoji dokaz komparativnih istraživanja koji bi rangirao proizvod po učinkovitosti. U tablicama se vidi razina dokaza prema kriterijima Oxfordskog centra za medicinu temeljenu na dokazima (*Oxford Centre for Evidence-Based Medicine criteria*) (Tablica 7.).

**TABLICA 7.** Razine dokaza prema Oxfordskom centru za medicinu temeljenu na dokazima

Razina dokaza	Tip istraživanja
1	Sustavni pregled randomiziranih istraživanja ili "n-of-1 istraživanja"
2	Randomizirano istraživanje ili promatračka studija s izraženim učinkom
3	Nerandomizirana kontrolirana skupina/longitudinalna studija
4	Analiza slučajeva, studije slučajeva i kontrola, studije s povijesnim kontrolama
5	Radovi s obrazloženjima utemeljenima na mehanizmu djelovanja

Izvor: „2011 Levels of Evidence“, Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>)



TABLICA 8. Indikacije za primjenu probiotika, prebiotika i sinbiotika u odraslih bolesnika temeljenih na dokazima

## ODRASLI

POREMEĆAJ, MEHANIZAM DJELOVANJA	PROBIOTIČKI SOJ, PREBIOTIK, SINBIOTIK	PREPORUČENA DOZA	RAZINA DOKAZA	REFERENCE	KOMENTARI
<b>Proljev</b>					
Liječenje akutnog proljeva u odraslih	<i>Lactobacillus paracasei</i> B 21060 ili <i>L. rhamnosus</i> GG	10 <sup>9</sup> CFU, 2x dnevno	3	8	
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, soj potječe od <i>S. cerevisiae</i>	5x 10 <sup>9</sup> CFR/ kapsula ili 250 mg 2x dnevno	2	9 – 10	
Proljev povezan s antibioticima	jogurt s <i>Lactobacillus casei</i> DN 114, <i>L. bulgaricus</i> i <i>Streptococcus thermophilus</i>	> 10 <sup>10</sup> CFU dnevno	1	11	prevencija u hospitaliziranih i izvanbolničkih pacijenata
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 i <i>L. casei</i> (Bio-K + CL1285)	> 10 <sup>10</sup> CFU dnevno	1	11	
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 <sup>10</sup> CFU/ kapsula 2x dnevno	1	11	
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5x 10 <sup>9</sup> CFU/ kapsula ili 250 mg 2x dnevno	1	11 – 12	
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1x 10 <sup>8</sup> CFU 2x dnevno	3	13	prevencija u hospitaliziranih pacijenata
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM, <i>L. paracasei</i> Lpc-37, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07, <i>B. lactis</i> Bi-04	1,70 <sup>10</sup> CFU	2	14	
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W18, <i>B. longum</i> W51, <i>Enterococcus faecium</i> W54, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37 i W55, <i>L. paracasei</i> W72, <i>L. plantarum</i> W62, <i>L. 16 rhamnosus</i> W71 i <i>L. salivarius</i> W24	10 <sup>9</sup> CFU/g (5 g 2x dnevno)	2	15	
Prevenција proljeva povezanih s <i>Clostridium difficile</i> (ili prevencija ponovnog javljanja istog)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 i <i>L. casei</i> LBC80R	5x 10 <sup>10</sup> dnevno i 4 – 10x 10 <sup>10</sup> CFU dnevno	2	16	
	jogurt s <i>Lactobacillus casei</i> DN114 i <i>L. bulgaricus</i> i <i>Streptococcus thermophilus</i>	10 <sup>7</sup> – 10 <sup>8</sup> CFU 2x dnevno	2	17	
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5x 10 <sup>9</sup> CFU/ kapsula ili 250 mg 2x dnevno	3	17	
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 + <i>L. acidophilus</i> NCFM	10 <sup>9</sup> CFU 1x dnevno	3	18	reducira broj <i>C. difficile</i> u stolici u zdravih odraslih pojedinaca bez proljeva
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium bifidum</i> (soj Cultech-a)	2x 10 <sup>10</sup> CFU 1x dnevno	3	19	
	oligofruktoza	4 g 3x dnevno	3	20	
<b><i>Helicobacter pylori</i> (HP)</b>					
Koadjuvantna terapija za eradikaciju HP-a	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	6x 10 <sup>9</sup> 2x dnevno	2	7	smanjivanje nuspojava povezanih s prvom linijom terapije
	<i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> (DSM 15954), <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 <sup>8</sup> – 10 <sup>10</sup> živih bakterija 2x dnevno	2	21	smanjivanje nuspojava vezanih za terapiju
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1x 10 <sup>8</sup> , CFU 3x dnevno	2	22	smanjivanje nuspojava pri uzimanju levofloksacina u drugoj liniji terapije

TABLICA 8. Indikacije za primjenu probiotika, prebiotika i sinbiotika u odraslih bolesnika temeljenih na dokazima (nastavak)

POREMEĆAJ, MEHANIZAM DJELOVANJA	PROBIOTIČKI SOJ, PREBIOTIK, SINBIOTIK	PREPORUČENA DOZA	RAZINA DOKAZA	REFERENCE	KOMENTARI
	mješavina <i>Lactobacillus acidophilus</i> i <i>L. Bulgaricus</i> i <i>Bifidobacterium bifidum</i> i <i>Streptococcus thermophilus</i> i galakto-oligosaharidi	5x 10 <sup>8</sup> + 1x 10 <sup>9</sup> živih stanica 2x dnevno	2	23	poboljšava suradljivost u sekvencijskoj terapiji
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Bacillus subtilis</i>	5x 10 <sup>6</sup> , 2,5x 10 <sup>6</sup> , 5x 10 <sup>3</sup>	3	24	poboljšava uspješnost eradikacije u prvoj liniji liječenja
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5x 10 <sup>9</sup> CFU/ kapsula ili 250 mg 2x dnevno	1	7	smanjivanje nuspojava vezanih uz terapiju
	kefir	250 ml 2x dnevno	3	25	
	<i>Bacillus clausii</i> (soj Enterogemina)	2x 10 <sup>9</sup> spora 3x dnevno	2	26	
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 i <i>L. reuteri</i> ATCC 6475	1x 10 <sup>8</sup> CFU svakog soja 2x dnevno	2	27 – 28	
<b>Bolesti jetre</b>					
Hepatalna encefalopatija	disaharidi koji se ne apsorbiraju (laktuloza)	45 – 90 g/ dnevno	1	29	
	mješavina sojeva <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> podvrsta <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> i <i>Streptococcus salivarius</i> podvrsta <i>thermophilus</i>	1x 10 <sup>8</sup> CFU 3x dnevno	2	30	primarna i sekundarna profilaksa hepatalne encefalopatije
	mješavina sojeva <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> podvrsta <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> i <i>Streptococcus salivarius</i> podvrsta <i>thermophilus</i>	1x 10 <sup>8</sup> CFU 3x dnevno	2	31 – 32	sekundarna profilaksa hepatalne encefalopatije
	jogurt sa <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , bifidobakterije i <i>L. casei</i>	340 g dnevno	2	33	poboljšanje kod minimalne hepatalne encefalopatije
NAFLD (nealkoholna masna bolest jetre)	jogurt (s <i>Lactobacillus bulgaricus</i> i <i>Streptococcus thermophilus</i> ) obogaćen s <i>L. acidophilus</i> La5 i <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12	300 g dnevno	3	34	poboljšanje nalaza aminotransferaza
	mješavina <i>Lactobacillus casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. longum</i> i <i>L. bulgaricus</i> + fruktooligosaharidi	najmanje 10 <sup>7</sup> CFU 2x dnevno	3	35 – 36	poboljšanje nalaza aminotransferaza, HOMA-IT (Homeostatic Model Assessment za inzulin) i elastografije
Nealkoholni steatohepatitis (NASH)	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> i <i>Streptococcus thermophilus</i>	500 milijuna u tableti 1x dnevno	3	37	poboljšanje nalaza aminotransferaza
	<i>Bifidobacterium longum</i> W11 + FOS	5000 milijuna živih bakterija 1x dnevno	2	38	poboljšanje nalaza aminotransferaza i NASH histološkog stupnja aktivnosti

TABLICA 8. Indikacije za primjenu probiotika, prebiotika i sinbiotika u odraslih bolesnika temeljenih na dokazima (nastavak)

POREMEĆAJ, MEHANIZAM DJELOVANJA	PROBIOTIČKI SOJ, PREBIOTIK, SINBIOTIK	PREPORUČENA DOZA	RAZINA DOKAZA	REFERENCE	KOMENTARI
<b>IBS</b>					
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> MIMBb75	1x 10 <sup>9</sup> CFU 1x dnevno	3	39	poboljšanje simptoma IBS-a (sindrom iritabilnog crijeva) i kvalitete života
	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (DSM 9843)	10 mlrd CFU 1x dnevno	2	40 – 41	poboljšanje u težini bolesti i bolovima u trbuhu
	<i>Escherichia coli</i> DSM17252	10 <sup>7</sup> CFU 3x dnevno	2	41	
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> NCIMB 30174, <i>L. plantarum</i> NCIMB 30173, <i>L. acidophilus</i> NCIMB 30175 i <i>Enterococcus faecium</i> NCIMB 30176	10 mlrd. bakterija	2	42	poboljšanje stupnja IBS-a, osobito bolova u trbuhu i crijevne funkcije
	<i>Bacillus coagulans</i> i fruktooligosaharidi	15x 10 <sup>7</sup> 3x dnevno	2	43	smanjuje bol, poboljšava konstipaciju
	<i>Lactobacillus animalis</i> podvrsta <i>lactis</i> BB-12, <i>L. acidophilus</i> LA-5, <i>L. delbrueckii</i> podvrsta <i>bulgaricus</i> LBY-27, <i>Streptococcus thermophilus</i> STY-31	4 mlrd. CFU 2x dnevno	3	44	poboljšanje u bolovima i trbuhu i smanjuje nadutost
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5x 10 <sup>9</sup> CFU/ kapsula ili 250 mg 2x dnevno	2	45	poboljšanje u IBS-u (kvaliteta života)
	<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	10 <sup>8</sup> CFU 1x dnevno	2	46 – 47	subjektivno poboljšanje simptoma IBS-a
	<i>Bifidobacterium animalis</i> DN-173 010 u fermentiranom mlijeku	10 <sup>10</sup> CFU 2x dnevno	2	48 – 49	poboljšanje HRQOL (Health related quality of life) u konstipacija predominantnom obliku IBS-a
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> SDC 2012, 2013	10 <sup>10</sup> CFU 1x dnevno	3	41, 50	
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>Propionibacterium freudenreichii</i> podvrsta <i>shermanii</i> JS DSM 7067, <i>Bifidobacterium animalis</i> podvrsta <i>lactis</i> Bb12 DSM 15954	10 <sup>10</sup> CFU 1x dnevno	2	41, 51	
	kratkolančani fruktooligosaharidi	5 g dnevno	3	52	
	galaktooligosaharidi	3,5 g dnevno	2	53	
	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	2x 10 <sup>9</sup> CFU 1x dnevno		54	
	<i>Pediococcus acidilactici</i> CECT 7483, <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT 7484, <i>L. plantarum</i> CECT 7485	3 – 6x 10 <sup>9</sup> CFU/ kapsula 1x dnevno	3	55	
<b>Funkcionalna konstipacija</b>					
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> (KCTC 12199BP), <i>B. lactus</i> (KCTC 11904BP), <i>B. longum</i> (KCTC 12200BP), <i>Lactobacillus acidophilus</i> (KCTC 11906BP), <i>L. rhamnosus</i> (KCTC 12202BP) i <i>Streptococcus thermophilus</i> (KCTC 11870BP)	2,5x 10 <sup>8</sup> živih stanica 1x dnevno	3	56	poboljšanje u starijih osoba koje su na njezi u domu za starije i nemoćne
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1x 10 <sup>8</sup> CFU 2x dnevno	3	57	poboljšanje u crijevnoj peristaltici u vidu frekvencije/ tjedno

TABLICA 8. Indikacije za primjenu probiotika, prebiotika i sinbiotika u odraslih bolesnika temeljenih na dokazima (nastavak)

POREMEĆAJ, MEHANIZAM DJELOVANJA	PROBIOTIČKI SOJ, PREBIOTIK, SINBIOTIK	PREPORUČENA DOZA	RAZINA DOKAZA	REFERENCE	KOMENTARI
	laktuloza	20 – 40 g/ dnevno	2	58	
	oligofruktoza	20 g/dnevno	3	59	
	fruktooligosaharidi (FOS) i <i>Lactobacillus paracasei</i> (Lpc-37), <i>L. rhamnosus</i> (HN001), <i>L. acidophilus</i> (NCFM) i <i>Bifidobacterium lactis</i> (HN019)	6 g (FOS) + $10^8$ – $10^9$ CFU 1x dnevno	3	60	
<b>Nekomplicirana simptomatska divertikuloza</b>					
	<i>Lactobacillus casei</i> podvrsta DG	24 mlrd. živih liofiliziranih bakterija dnevno	2	61	poboljšanje simptoma
	<i>Lactobacillus paracasei</i> B21060	$5 \times 10^9$ CFU dnevno	3	62	poboljšanje simptoma
<b>Postoperativna sepsa kod pacijenata nakon elektivnih operacija gastrointestinalnog sustava</b>					
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> i <i>Bifidobacterium longum</i> 88	$2,6 \times 10^{14}$ CFU dnevno	1	63	
<b>Oštećenje tankog crijeva NSAR-ima (engl. non-steroid anti-rheumatic drugs)</b>					
	<i>Lactobacillus casei</i> soj Shirota	$45 \times 10^8$ – $63 \times 10^9$	3	64	smanjena incidencija i težina oštećenja tankog crijeva nesteroidnim antireumaticima
<b>IBD paučitis</b>					
Liječenje aktivnog pouchitisa	mješavina sojeva <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> podvrsta <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> i <i>Streptococcus salivarius</i> podvrsta <i>thermophilus</i>	900 mlrd. bakterija	2	65	
Održavanje remisije	mješavina sojeva <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> podvrsta <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> i <i>Streptococcus salivarius</i> podvrsta <i>thermophilus</i>	1800 mlrd. bakterija dnevno	1	66	
<b>IBD – Ulcerozni kolitis</b>					
Postizanje remisije	mješavina sojeva <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> podvrsta <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> i <i>Streptococcus salivarius</i> podvrsta <i>thermophilus</i>	1800 mlrd. bakterija 2x dnevno	3	67	
Održavanje remisije	<i>Escherichia</i> i Nissle 1917	$5 \times 10^{10}$ živih bakterija 2x dnevno	2	68 – 69	
<b>Simptomi povezani s maldigestijom laktoze</b>					
	jogurt sa živim kulturama <i>Lactobacillus delbrueckii</i> podvrsta <i>bulgaricus</i> i <i>Streptococcus thermophilus</i>	najmanje $10^8$ CFU svakog soja po gramu proizvoda	1	70	
<b>Zdrava populacija – smanjenje incidencije tvrde stolice</b>					
	<i>Lactobacillus casei</i> soj Shirota	$6,5 \times 10^9$ u fermentiranom mlijeku, 1x dnevno	3	71	

TABLICA 9. Indikacije za primjenu probiotika, prebiotika i sinbiotika u djece temeljenih na dokazima

## DJECA

POREMEĆAJ, MEHANIZAM DJELOVANJA	PROBIOTIČKI SOJ, PREBIOTIK, SINBIOTIK	PREPORUČENA DOZA	RAZINA DOKAZA	REFERENCE	KOMENTARI
<b>Liječenje akutnoga gastroenteritisa</b>					
	LGG	> 10 <sup>10</sup> CFU/dnevno (5 – 7 dana)	1	72 – 73	ESPGHAN (The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition)/ESPID (European Society for Paediatric Infectious Diseases) preporuke iz 2014.; ESPGHAN Radna skupina o probioticima, metaanaliza RCT-a
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	250 – 750 mg/dnevno (5 – 7 dana)	1	72, 74	
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 <sup>8</sup> - 4x 10 <sup>8</sup> CFU (5 – 7 dana)	2	72 – 73, 75 – 76	
	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917		3	72	ESPGHAN/ESPID: preosudni dokazi za preporuku
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	10x 10 <sup>9</sup> CFU	3	72, 77	ESPGHAN/ESPID: preosudni dokazi za preporuku
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> i <i>Bifidobacterium bifidum</i>	3x 10 <sup>9</sup> CFU u trajanju od 5 dana	3	72, 78	
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> i <i>Bifidobacterium infantis</i>	3x 10 <sup>9</sup> CFU svakog organizma u trajanju od 4 dana	3	72, 79	
	<i>Lactobacillus acidophilus rhamnosus</i> 573L/1, 573L/2, 6573L/3; <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 i <i>L. rhamnosus</i> R0011	1,2x 10 <sup>10</sup> CFU 2x dnevno u trajanju od 5 dana – efekt samo postignut kod infekcije RV (respiratornim virusima)	2	72, 80 – 81	ESPGHAN/ESPID: preosudni dokazi za preporuku
	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> vrsta <i>bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> (soj LMG-P17550, LMG-P 17549, LMG-P 17503 i LMG-P 17500)	10 <sup>9</sup> CFU, 10 <sup>9</sup> CFU, 10 <sup>9</sup> CFU i 5x 10 <sup>8</sup>	2	72, 82	
	<i>Bacillus mesentericus</i> i <i>Clostridium butyricum</i> i <i>Enterococcus faecalis</i>	1,1x 10 <sup>7</sup> CFU i <i>Clostridium butyricum</i> (2,0x 10 <sup>7</sup> CFU) i <i>Enterococcus faecalis</i> (3,17x 10 <sup>8</sup> CFU)	3	72, 83	
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> i <i>L. rhamnosus</i> i <i>Bifidobacterium longum</i> i <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745		3	72, 84	
	mješavina sojeva <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> podvrsta <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> i <i>Streptococcus salivarius</i> podvrsta <i>thermophilus</i>		3	72, 85	

TABLICA 9. Indikacije za primjenu probiotika, prebiotika i sinbiotika u djece temeljenih na dokazima (nastavak)

POREMEĆAJ, MEHANIZAM DJELOVANJA	PROBIOTIČKI SOJ, PREBIOTIK, SINBIOTIK	PREPORUČENA DOZA	RAZINA DOKAZA	REFERENCE	KOMENTARI
<b>Prevenција proljeva uzrokovanog uzimanjem antibiotika</b>					
	LGG	1-2x 10 <sup>10</sup> CFU	1	86 – 87	ESPGHAN Radna skupina o probioticima
	<i>Saccharomyces boulardii</i>	250 – 500 mg	1	12	
<b>Prevenција nozokomijalnog proljeva</b>					
	LGG	10 <sup>10</sup> – 10 <sup>11</sup> CFU 2x dnevno	1	12	metaanaliza randomiziranoga kontroliranog pokusa
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> i <i>Streptococcus thermophilus</i>		2	88	
<b>Infekcije u djece koja pohađaju vrtiće</b>					
	LGG		1	89 – 91	prevencija proljeva povezanog s antibioticima u hospitaliziranih pacijenata
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1x 10 <sup>8</sup> CFU/ dnevno kroz 3 mjeseca	2	92 – 93	
	<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 u fermentiranom mlijeku	10 <sup>10</sup> CFU 1x dnevno	2	94 – 96	
	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota u fermentiranom mlijeku	10 <sup>10</sup> CFU 1x dnevno	2	97	
<b>Prevenција ekcema</b>					
	još uvijek nema jasne indikacije koji probiotik koristiti			98 – 99	WAO (World Allergy Organisation) predlaže korištenje probiotika u populaciji s visokim rizikom kako bi se isti smanjio
<b>Nekrotizirajući enterokolitis (prevencija)</b>					
	još uvijek nema jasne indikacije koji probiotik koristiti; zna se da NISU DJELOTVORNI: <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, <i>Bifidobacterium breve</i> BBG-001, Bb12			100 – 101	smanjenje rizika od navedene bolesti i smrtnost kod novorođenčadi s porođajnom težinom < 1500 g
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938		2	102	
<b>Infekcija <i>H. pylori</i></b>					
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	500 mg (u 2 doze, u trajanju 2 – 4 tjedna)	2	103	smanjuje rizik od nuspojava i povećava stupanj eradikacije
	<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 u fermentiranom mlijeku	10 <sup>10</sup> CFU dnevno, 14 dana	2	104	
<b>Kolike u dojenčadi – liječenje</b>					
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 <sup>8</sup> CFU 1x dnevno u trajanju od 3 tjedna	1	105 – 110	reducirano vrijeme plača (kod dojenčadi hranjene majčinim mlijekom)
<b>Prevenција kolika u dojenčadi</b>					
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 <sup>8</sup> CFU 1x dnevno, do 3. godine života	1	111	

TABLICA 9. Indikacije za primjenu probiotika, prebiotika i sinbiotika u djece temeljenih na dokazima (nastavak)

POREMEĆAJ, MEHANIZAM DJELOVANJA	PROBIOTIČKI SOJ, PREBIOTIK, SINBIOTIK	PREPORUČENA DOZA	RAZINA DOKAZA	REFERENCE	KOMENTARI
	LGG	10 <sup>10</sup> – 10 <sup>11</sup> 2x dnevno	1	112	metaanaliza randomiziranoga kontroliranog pokusa
<b>Bol u trbuhu zbog funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja</b>					
	mješavina sojeva <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> podvrsta <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> i <i>Streptococcus salivarius</i> podvrsta <i>thermophilus</i>	1 vrećica s mješavinom u prahu (jednom dnevno za djecu 4 – 11 godina starosti; 2x dnevno za 12 – 18 godišnjake)	3	113	
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 <sup>8</sup> CFU/dnevno tijekom 4 tjedna	1	114 – 115	
<b>Indukcija remisije u ulceroznom kolitisu</b>					
	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917		2	116 – 117	ESPGHAN/ECCO: ograničeni dokazi sugeriraju da dodatak probiotika omogućuje umjerenu korist i doprinos standardnoj terapiji
	mješavina sojeva <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> podvrsta <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> i <i>Streptococcus salivarius</i> podvrsta <i>thermophilus</i>	4 – 9x 10 <sup>11</sup> CFU 2x dnevno		118 – 119	

## LITERATURA

- AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD005496. DOI: 10.1002/14651858.CD005496.pub4. PubMed PMID: 24723255.
- Bäckhed F, Fraser C, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM i sur. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe* 2012;12:611–22.
- Bernaola Aponte G, Bada Mancilla CA, Carreazo NY, Rojas Galarza RA. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(8):CD007401. DOI: 10.1002/14651858.CD007401.pub3. PubMed PMID: 23963712.
- Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD, Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:303–10. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.47. PubMed PMID: 25824997.
- Floch MH, Walker WA, Sanders ME, Nieuwdorp M, Kim AS, Brenner DA, et al. Recommendations for probiotic use — 2015 update: proceedings and consensus opinion. *J Clin Gastroenterol* 2015;49 Suppl 1:S69–73. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000420. PubMed PMID: 26447969.
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125:1401–12.
- 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. DOI:10.1002/14651858.CD004827.pub4. PubMed PMID: 26695080.
- Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K i sur. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub3. PubMed PMID: 23728658.
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, i sur. 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. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66. PubMed PMID: 24912386.
10. Hungin AP, Mulligan C, Pot B, Whorwell P, Agréus L, Fracasso P i sur. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice — an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:864–86. DOI: 10.1111/apt.12460. PubMed PMID: 23981066; PubMed Central PMCID: PMC3925990.
  11. Iqbal S, Quigley EM. Progress in our understanding of the gut microbiome: implications for the clinician. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18:49. DOI: 10.1007/s11894-016-0524-y. PubMed PMID: 27448618.
  12. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S i sur. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol* 2014;32:834–41. DOI: 10.1038/nbt.2942. PubMed PMID: 24997786.
  13. Olsen R, Greisen G, Schröder M, Brok J. Prophylactic probiotics for preterm infants: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neonatology* 2016;109:105–12. DOI: 10.1159/000441274. PubMed PMID: 26624488.
  14. Qamar AA. Probiotics in nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2015;49 Suppl 1:S28–32. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000347. PubMed PMID: 26447961.
  15. Quigley EM. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies. *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40:207–22. DOI: 10.1016/j.gtc.2010.12.009. PubMed PMID: 21333908.
  16. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyle L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I i sur. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr* 2010;104 Suppl 2:S1–63. DOI: 10.1017/S0007114510003363. PubMed PMID: 20920376.
  17. Sanders ME, Merenstein DJ, Ouwehand AC, Reid G, Salminen S, Cabana MD i sur. Probiotic use in at-risk populations. *J Am Pharm Assoc* 2016;56:680–6.
  18. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* 2016;14:e1002533. DOI:10.1371/journal.pbio.1002533. PubMed PMID: 27541692; PubMedCentral PMCID: PMC4991899.
  19. Singh S, Stroud AM, Holubar SD, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(11):CD001176. DOI: 10.1002/14651858.CD001176.pub3. PubMed PMID: 26593456; PubMed Central PMCID: PMC4917283.
  20. Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Zhang Q, Shakya S, Li ZY. Probiotics for prevention of atopy and food hypersensitivity in early childhood: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2562. DOI:10.1097/MD.0000000000002562. PubMed PMID: 26937896; PubMed Central PMCID: PMC4778993.
- ## LITERATURA UNUTAR TEKSTA
1. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B i sur. 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.
  2. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125:1401–12.
  3. Sanders ME, Akkermans LM, Haller D, Hammerman C, Heimbach J, Hörmannspurger G i sur. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes* 2010;1:164–85.
  4. Sanders ME, Merenstein DJ, Ouwehand AC, Reid G, Salminen S, Cabana MD i sur. Probiotic use in at-risk populations. *J Am Pharm Assoc JAPhA* 2016;56:680–6.
  5. Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med* 2016;9:27–37.
  6. Hamad A, Fragkos KC, Forbes A. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the management of radiation induced bowel disease. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2013;32:353–60.
  7. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e111030.
  8. Grossi E, Buresta R, Abbiati R, Cerutti R, Pro-DIA study group. Clinical trial on the efficacy of a new symbiotic formulation, Flortec, in patients with acute diarrhea: a multicenter, randomized study in primary care. *J Clin Gastroenterol* 2010;44 Suppl 1:S35–41.
  9. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD003048.
  10. Höchter W, Hagenhoff G. (*Saccharomyces boulardii* in acute adult diarrhea: efficacy and tolerability of treatment.). *Munch Med Wochenschr* 1990;(132):188–92.
  11. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JNV, Shanman R i sur. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;307:1959–69.
  12. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:793–801.
  13. Cimperman L, Bayless G, Best K, Diligente A, Mordarski B, Oster M i sur. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in hospitalized adults. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:785–9.
  14. Ouwehand AC, DongLian C, Weijian X, Stewart M, Ni J, Stewart T i sur. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine* 2014 ;32:458–63.



15. Koning CJM, Jonkers DMAE, Stobberingh EE, Mulder L, Rombouts FM, Stockbrügger RW. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxicillin. *Am J Gastroenterol* 2008;103:178–89.
16. Johnson S, Maziade P-J, McFarland LV, Trick W, Donskey C, Currie B i sur. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis* 2012;16:e786–92.
17. Goldenberg JZ, Ma SSY, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K i sur. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD006095.
18. Lahtinen SJ, Forssten S, Aakko J, Granlund L, Rautonen N, Salmiinen S i sur. Probiotic cheese containing *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and *Lactobacillus acidophilus* NCFM® modifies subpopulations of fecal lactobacilli and *Clostridium difficile* in the elderly. *Age Dordr Neth* 2012;34:133–43.
19. Plummer S, Weaver MA, Harris JC, Dee P, Hunter J. *Clostridium difficile* pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *C. difficile* diarrhoea. *Int Microbiol Off J Span Soc Microbiol* 2004;7:59–62.
20. Lewis S, Burmeister S, Brazier J. Effect of the prebiotic oligofructose on relapse of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a randomized, controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2005;3:442–8.
21. Hauser G, Salkic N, Vukelic K, Jajacknez A, Stimac D. Probiotics for standard triple *Helicobacter pylori* eradication: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e685.
22. Ojetti V, Bruno G, Ainora ME, Gigante G, Rizzo G, Roccarina D i sur. Impact of *Lactobacillus reuteri* Supplementation on Anti-*Helicobacter pylori* Levofloxacin-Based Second-Line Therapy. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:740381.
23. Manfredi M, Bizzarri B, Sacchero RI, Maccari S, Calabrese L, Fabbian F i sur. *Helicobacter pylori* infection in clinical practice: proiotics and a combination of probiotics + lactoferrin improve compliance, but not eradication, in sequential therapy. *Helicobacter* 2012;17:254–63.
24. Du Y-Q, Su T, Fan J-G, Lu Y-X, Zheng P, Li X-H i sur. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2012 ;18:6302–7.
25. Bekar O, Yilmaz Y, Gulden M. Kefir improves the efficacy and tolerability of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *J Med Food* 2011;14:344–7.
26. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:155–68.
27. Francavilla R, Polimeno L, Demichina A, Maurogiovanni G, Principi B, Scaccianoce G i sur. *Lactobacillus reuteri* strain combination in *Helicobacter pylori* infection: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:407–13.
28. Emara MH, Mohamed SY, Abdel-Aziz HR. *Lactobacillus reuteri* in management of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Ther Adv Gastroenterol* 2014;7:4–13.
29. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 May;5:CD003044.
30. Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, Sachdeva S, Srivastava S. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2014;12:1003–8.e1.
31. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1043–50.
32. Zhao L-N, Yu T, Lan S-Y, Hou J-T, Zhang Z-Z, Wang S-S i sur. Probiotics can improve the clinical outcomes of hepatic encephalopathy: An update meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39:674–82.
33. Shukla S, Shukla A, Mehboob S, Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:662–71.
34. Nabavi S, Rafraf M, Somi MH, Homayouni-Rad A, Asghari-Jafarabadi M. Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *J Dairy Sci* 2014;97:7386–93.
35. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhan M, Malekzadeh R, Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebocontrolled pilot study. *Am J Clin Nutr* 2014;99:535–42.
36. Shavakhi A, Minakari M, Firouzian H, Assali R, Hekmatdoost A, Ferns G. Effect of a Probiotic and Metformin on Liver Aminotransferases in Non-alcoholic Steatohepatitis: A Double Blind Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med* 2013;4:531–7.
37. Aller R, De Luis DA, Izaola O, Conde R, Gonzalez Sagrado M, Primo D i sur. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15:1090–5.
38. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R i sur. *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2012;57:545–53.
39. Guglielmetti S, Mora D, Gschwender M, Popp K. Randomised clinical trial: *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life—a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1123–32.
40. Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syn-

- drome. *World J Gastroenterol* 2012;14:4012–8.
41. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR i sur. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1547–61; quiz 1546, 1562.
  42. Sisson G, Ayis S, Sherwood RA, Bjarnason I. Randomised clinical trial: A liquid multi-strain probiotic vs. placebo in the irritable bowel syndrome—a 12 week double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:51–62.
  43. Rogha M, Esfahani MZ, Zargarzadeh AH. The efficacy of a synbiotic containing *Bacillus Coagulans* in treatment of irritable bowel syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2014;7:156–63.
  44. Jafari E, Vahedi H, Merat S, Momtahan S, Riahi A. Therapeutic effects, tolerability and safety of a multi-strain probiotic in Iranian adults with irritable bowel syndrome and bloating. *Arch Iran Med* 2014;17:466–70.
  45. Choi CH, Jo SY, Park HJ, Chang SK, Byeon J-S, Myung S-J. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of *Saccharomyces boulardii* in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:679–83.
  46. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L i sur. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1581–90.
  47. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ i sur. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010;59:325–32.
  48. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, Picard C, Mouret M, Mercier C-H i sur. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:475–86.
  49. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, Reilly B, Guyonnet D, Goupil Feuillerat N i sur. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:104–14.
  50. Sinn DH, Song JH, Kim HJ, Lee JH, Son HJ, Chang DK i sur. Therapeutic effect of *Lactobacillus acidophilus*-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2008;53:2714–8.
  51. Kajander K, Myllyluoma E, Rajilić-Stojanović M, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Järvenpää S i sur. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:48–57.
  52. Paineau D, Payen F, Panserieu S, Coulombier G, Sobaszek A, Lartigau I i sur. The effects of regular consumption of short-chain fructo-oligosaccharides on digestive comfort of subjects with minor functional bowel disorders. *Br J Nutr* 2008;99:311–8.
  53. Silk DBA, Davis A, Vulevic J, Tzortzis G, Gibson GR. Clinical trial: the effects of a transgalactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:508–18.
  54. Dolin BJ. Effects of a proprietary *Bacillus coagulans* preparation on symptoms of diarrheapredominant irritable bowel syndrome. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2009;31:655–9.
  55. Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C, Alvarez B, Abreu L, Espadaler J i sur. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol* 2014;20:8709–16.
  56. Yeun Y, Lee J. Effect of a double-coated probiotic formulation on functional constipation in the elderly: a randomized, double blind, controlled study. *Arch Pharm Res* 2015;38:1345–50.
  57. Ojetti V, Ianiro G, Tortora A, D'Angelo G, Di Rienzo TA, Bibbò S i sur. The effect of *Lactobacillus reuteri* supplementation in adults with chronic functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastrointest Liver Dis JGLD* 2014;23:387–91.
  58. Schumann C. Medical, nutritional and technological properties of lactulose. An update. *Eur J Nutr* 2002;41 Suppl 1:117–25.
  59. Nyman M. Fermentation and bulking capacity of indigestible carbohydrates: the case of inulin and oligofructose. *Br J Nutr* 2002;87 Suppl 2:S163–168.
  60. Waitzberg DL, Logullo LC, Bittencourt AF, Torrinhas RS, Shiroma GM, Paulino NP i sur. Effect of synbiotic in constipated adult women - a randomized, double-blind, placebo-controlled study of clinical response. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2013;32:27–33.
  61. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, Picchio M, Forti G, Pianese G i sur. Randomised clinical trial: mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease—a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:741–51.
  62. Lahner E, Esposito G, Zullo A, Hassan C, Cannavillo C, Paolo MCD i sur. High-fibre diet and *Lactobacillus paracasei* B21060 in symptomatic uncomplicated diverticular disease. *World J Gastroenterol* 2012;18:5918–24.
  63. Arumugam S, Lau CSM, Chamberlain RS. Probiotics and Synbiotics Decrease Postoperative Sepsis in Elective Gastrointestinal Surgical Patients: a Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* 2016;20:1123–31.
  64. Endo H, Higurashi T, Hosono K, Sakai E, Sekino Y, Iida H i sur. Efficacy of *Lactobacillus casei* treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. *J Gastroenterol* 2011;46:894–905.
  65. Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, Poggioli G, Tambasco R, Calabrese C i sur. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2007;50:2075–82; discussion 2082–4.
  66. Singh S, Stroud AM, Holubar SD, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*

- 2015;11:CD001176.
67. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M i sur. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1539–46.
  68. Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, Lukás M, Fixa B, Kascák M i sur. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004;53:1617–23.
  69. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet Lond Engl* 1999;354:635–9.
  70. EFSA Panel on Dietetic Products N and A (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to live yoghurt cultures and improved lactose digestion (ID 1143, 2976) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J* 2010;8(10):n/a-n/a.
  71. Sakai T, Makino H, Ishikawa E, Oishi K, Kushiro A. Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota reduces incidence of hard or lumpy stools in healthy population. *Int J Food Sci Nutr* 2011;62:423–30.
  72. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R i sur. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:531–9.
  73. Szajewska H, Skórka A, Rusczyński M, Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute gastroenteritis in children—updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:467–76.
  74. Szajewska H, Skórka A. *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2009 1;30:960–1.
  75. Urbańska M, Gieruszczak-Białek D, Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for diarrhoeal diseases in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:1025–34.
  76. 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;5:285–93.
  77. Rafeey M, Ostadrahimi A, Boniadi M, Ghorashi Z, Alizadeh M, Hadafey V. *Lactobacillus acidophilus* Yogurt and Supplement in Children with Acute Diarrhea: A Clinical Trial. *Res J Med Sci* 2008;2:13–8.
  78. Klanifar H, Farid R, Ahanchian H, Jabbari F, Moghiman T, Sistani A. Probiotics in the Treatment of Acute Diarrhea in Young Children | Kianifar | Iranian Journal of Medical Sciences. *Iran J Med Sci* 2009;34:204–7.
  79. Lee MC, Lin LH, Hung KL, Wu HY. Oral bacterial therapy promotes recovery from acute diarrhea in children. *Acta Paediatr Taiwanica Taiwan Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 2001;42:301–5.
  80. Szymański H, Pejcz J, Jawień M, Chmielarczyk A, Strus M, Heczko PB. Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three *Lactobacillus rhamnosus* strains—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;20:247–53.
  81. Tlaskal P, Schramlova J, Kokesova A, Adamus J, Bubakova D, Kocnarova N. Probiotics in the treatment of diarrheal disease of children. *Nutr Aliments Fonct Aliments Santé* 2005;25–8.
  82. Canani RB, Cirillo P, Terrin G, Cesarano L, Spagnuolo MI, De Vincenzo A i sur. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ* 2007;335:340.
  83. Huang Y-F, Liu P-Y, Chen Y-Y, Nong B-R, Huang I-F, Hsieh K-S i sur. Three-combination probiotics therapy in children with salmonella and rotavirus gastroenteritis. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:37–42.
  84. Dubey AP, Rajeshwari K, Chakravarty A, Famularo G. Use of VSL[sharp]3 in the treatment of rotavirus diarrhea in children: preliminary results. *J Clin Gastroenterol* 2008;42 Suppl 3 Pt 1:S126–9.
  85. Grandy G, Medina M, Soria R, Terán CG, Araya M. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children. *BMC Infect Dis* 2010;10:253.
  86. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1149–57.
  87. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S i sur. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:495–506.
  88. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet Lond Engl* 1994;344:1046–9.
  89. Liu S, Hu P, Du X, Zhou T, Pei X. *Lactobacillus rhamnosus GG* supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Indian Pediatr* 2013;50:377–81.
  90. Hatakka K, Savilahti E, Pönkä A, Meurman JH, Poussa T, Näse L i sur. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ* 2001;322:1327.
  91. Hojsak I, Snovak N, Abdović 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 Edinb Scotl* 2010;29:312–6.
  92. Agustina R, Kok FJ, van de Rest O, Fahmida U, Firmansyah A, Luki-to W i sur. Randomized trial of probiotics and calcium on diarrhea and respiratory tract infections in Indonesian children. *Pediatrics* 2012;129:e1155–64.
  93. Gutierrez-Castrellon P, Lopez-Velazquez G, Diaz-Garcia L, Jimenez

- ez-Gutierrez C, Mancilla- Ramirez J, Estevez-Jimenez J i sur. Diarrhea in Preschool Children and *Lactobacillus reuteri*: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2014;peds.2013-0652.
94. Merenstein D, Murphy M, Fokar A, Hernandez RK, Park H, Nsouli H i sur. Use of a fermented dairy probiotic drink containing *Lactobacillus casei* (DN-114 001) to decrease the rate of illness in kids: the DRINK study. A patient-oriented, double-blind, cluster-randomized, placebocontrolled, clinical trial. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:669–77.
95. Pedone CA, Arnaud CC, Postaire ER, Bouley CF, Reinert P. Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhoea. *Int J Clin Pract* 2000;54:568–71.
96. Pedone CA, Bernabeu AO, Postaire ER, Bouley CF, Reinert P. The effect of supplementation with milk fermented by *Lactobacillus casei* (strain DN-114 001) on acute diarrhoea in children attending day care centres. *Int J Clin Pract* 1999;53:179–84.
97. Sur D, Manna B, Niyogi SK, Ramamurthy T, Palit A, Nomoto K i sur. Role of probiotic in preventing acute diarrhoea in children: a community-based, randomized, double-blind placebocontrolled field trial in an urban slum. *Epidemiol Infect* 2011;139:919–26.
98. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A i sur. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J* 2015;8:4.
99. Cuello-Garcia CA, Brożek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Terracciano L i sur. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:952–61.
100. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD005496.
101. 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;100:1508–19.
102. 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;40:783–94.
103. 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.
104. Sýkora J, Valecková K, Amlerová J, Siala K, Dedek P, Watkins S i sur. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:692–8.
105. Szajewska H, Gyrzczuk E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2013;162:257–62.
106. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, Calabrese R, Oggero R i sur. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2010;126:e526–533.
107. Chau K, Lau E, Greenberg S, Jacobson S, Yazdani-Brojeni P, Verma N i sur. Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Pediatr* 2015;166:74–8.
108. Mi G-L, Zhao L, Qiao D-D, Kang W-Q, Tang M-Q, Xu J-K. Effectiveness of *Lactobacillus reuteri* in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2015;107:1547–53.
109. Sung V, Hiscock H, Tang MLK, Mensah FK, Nation ML, Satzke C i sur. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ* 2014;348:g2107.
110. Urbańska M, Szajewska H. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence. *Eur J Pediatr* 2014;173:1327–37.
111. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, Civardi E, Intini C, Corvaglia L i sur. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014;168:228–33.
112. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1302–10.
113. Guandalini S, Magazzù G, Chiaro A, La Balestra V, Di Nardo G, Gopalan S i sur. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:24–30.
114. 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;174:160–4.e1.
115. Romano C, Ferrau' V, Cavataio F, Iacono G, Spina M, Lionetti E i sur. *Lactobacillus reuteri* in children with functional abdominal pain (FAP). *J Paediatr Child Health* 2014;50:E68–71.
116. Henker J, Müller S, Laass MW, Schreiner A, Schulze J. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) for successful remission maintenance of ulcerative colitis in children and adolescents: an open-label pilot study. *Z Gastroenterol* 2008;46:874–5.
117. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A i sur. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:340–61.
118. Huynh HQ, deBruyn J, Guan L, Diaz H, Li M, Girgis S i sur. Probiotic preparation VSL#3 induces remission in children with mild to moderate acute ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:760–8.
119. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:437–43.

# Zahvala

Zahvaljujemo profesoru Aamiru Ghafooru Khanu na podršci u realizaciji projekta te na korisnim kontaktima u Svjetskoj gastroenterološkoj organizaciji.



## ADRESA ZA DOPISIVANJE:

prof. dr. sc. Goran Hauser, dr. med.

Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za gastroenterologiju, Medicinski fakultet,  
Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci

Krešimirova 42

51 000 Rijeka, Hrvatska

e-mail: [goran.hauser@medri.uniri.hr](mailto:goran.hauser@medri.uniri.hr)

\* Nema potencijalnog sukoba interesa.

Ovo istraživanje nije potpomognuto agencijama za financiranje u javnom, komercijalnom ili neprofitnom sektoru.