

Probiotičke bakterije u prevenciji i terapiji dijareje

Dubravka Samaržija^{1}, Milna Tudor¹, Tamara Prtilo²,
Iva Dolenčić Špehar¹, Šimun Zamberlin¹, Jasmina Havranek¹*

¹Zavod za mljekarstvo, Agronomski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Svetošimunska 25, Zagreb

²Kvaternikova 131, Zagreb

Prispjelo - Received: 31.10.2008.

Prihvaćeno - Accepted: 05.02.2009.

Sažetak

Probiotičke bakterije pozitivno djeluju u prevenciji i terapiji različitih bolesti. U radu su prikazani rezultati istraživanja utjecaja probiotičkih bakterija u prevenciji i terapiji dijareje provedenih posljednjih desetak godina. Najveći preventivni i terapijski učinak probiotičkih bakterija utvrđen je za akutnu dijareju u djece uzrokovanu rotavirusima. Značajan, ali nešto manji učinak probiotičkih bakterija dokazan je kod dijareje kao posljedice uzimanja antibiotika. Pozitivan učinak probiotičkih bakterija u prevenciji putničke dijareje i dijareje kao posljedice terapije zračenjem nije značajan. Preventivni i terapijski učinak na dijareju neovisan je o načinu uzimanja probiotičkih bakterija, fermentiranim mlijekom, kapsulom ili oralnom rehidrationskom otopinom.

Ključne riječi: dijareja, probiotičke bakterije, prevencija, terapija

Uvod

Gastrointestinalni sustav čovjeka je specifičan ekosustav u kojem u savršenoj prirodnoj ravnoteži obitava više od 400 različitih do sada izoliranih i opisanih mikrobnih vrsta u koncentraciji višoj od 10^{14} organizama (Šušćević i Kos, 2000.). Funkcija crijevne mikrobnje populacije u gastrointestinalnom sustavu je višeznačna, ali zaštita organizma smatra se najznačajnijom njezinom funkcijom (Vaughan i sur., 2000., Falagas i sur., 2008.). Sedamdesetih godina prošlog stoljeća znanstvena su istraživanja pružila dovoljno čvrstih dokaza da je upravo ravnoteža između različitih mikrobnih vrsta u crijevnoj populaciji preduvjet očuvanja ljudskog zdravlja.

Zbog sve većeg onečišćenja okoliša, upotrebe kemijskih dodataka u hrani, čestih internacionalnih putovanja, te načina liječenja antibioticima i zračenjem, može doći do poremećaja u ravnoteži crijevne populacije. Neovisno o uzroku, najčešća posljedica tih poremećaja je dijareja, od koje u svijetu pati približno 4 milijarde ljudi godišnje. Od ukupnog broja dana izostanka s posla, dijareja je uzrok u 5 % slučajeva. Također, od posljedica zabilježenih slučajeva dijareje, umre u svijetu oko 4% ljudi godišnje (Szajewska i Mrukowicz, 2005., Sazawal i sur., 2006.). U zemljama u razvoju, dijareje uzrokovane patogenim sojevima *Shigella*, *Vibrio cholera*, *Salmonella*, *Campylobacter* spp., *Escherichia*

coli i rotavirusima vodeći su uzrok smrtnosti dojenčadi i djece. Međutim, i u razvijenim zemljama, primjerice u SAD-u, dijareja se u populaciji djece od 16,5 milijuna, evidentira u 21 do 37 % slučajeva godišnje (Nomoto, 2005.). Putnička se dijareja godišnje zabilježi u otprilike 12 milijuna slučajeva, a ovisno o odredištu od nje pati između 5 i 50 % putnika (Cheng i Thielman, 2002.; McFarland, 2007.). Dijareja je česta u tijeku ili nakon liječenja bolesnika antibioticima (5 - 25 %), ili zračenjem bolesnika koji boluju od tumorskih bolesti (Bergogne-Berezin, 2000.). Zbog činjenice da više od polovice svjetske odrasle populacije ima nedovoljnu razinu enzima laktaze, dijareja može biti posljedica konzumacije hrane u kojoj je udjel laktoze približno 50 g. Podatak o stvarnoj netolerantnosti populacije prema laktozi u potpunosti nije točan kada je riječ o uobičajenoj konzumiranoj količini mlijeka od 2,5 dL (12 g laktoze), već se smatra da je on upola manji (Miller i sur., 2007.).

Bakterijama mliječne kiseline i bifidobakterijama svojstvena je tvorba različitih organskih spojeva i kiselina, vodikovog peroksida, diacetila, CO₂, te bakteriocina koje izlučuju u okolinu u kojoj rastu (Tamime i sur., 2006.). Neovisno o tome radi li se o hrani ili probavnom traktu, ti spojevi prvenstveno inhibitorno djeluju na rast za čovjeka nepoželjne mikrobnje populacije (Rogelj i Bogovič-Matijašić, 1994.; Šušćević i sur., 1997.; Šušćević i

sur., 1998.; Samaržija i sur., 2001., 2001.a). Zbog toga ne iznenađuju podaci brojnih istraživanja da osim prehranbene, fermentirana mlijeka imaju i direktnu i/ili indirektnu zdravstvenu vrijednost (Lukač Havranek i Samaržija, 1996.). U prevenciji ili kao dopuna u liječenju mnogih vrsta bolesti (gastrointestinalnih, urogenitalnih infekcija, tumorskih bolesti i sl.) fermentirana mlijeka, ili pripravci bakterija mliječne kiseline i bifidobakterija u obliku kapsula, pokazali su dobra svojstva (Blom i Mortvedt, 1991.; Strnad i Babuš, 1996.; Ouwehand i sur., 1999.; Betica-Radić, 2000.; Sleator i Hill, 2007.).

U prevenciji i terapiji dijareje uzrokovane poremećajem ravnoteže unutar crijevne mikrobne populacije, korištenje probiotičkih bakterija mliječne kiseline i bifidobakterija u određenim slučajevima također se pokazalo dobrim izborom. U većoj ili manjoj mjeri one su sposobne ponovno uspostaviti prirodnu mikrobnu ravnotežu u crijevima (Bergogne-Berezin, 2000.; Schrezenmeir i de Verse, 2001.; Šušaković i sur., 2001.).

Cilj ovog rada bio je istaknuti najznačajnije rezultate o preventivnom i terapijskom utjecaju probiotičkih bakterija na: akutnu dijareju kod djece, putničku dijareju, te dijareje uzrokovane liječenjem antibioticima, zračenjem i netolerancijom na laktozu, utvrđene u razdoblju posljednjih desetak godina.

Akutna dijareja kod djece

U najvećem broju slučajeva akutna dijareja kod djece posljedica je infekcije rotavirusima. Zbog te činjenice, ne čudi što su istraživanja o učinku probiotičkih bakterija u prevenciji pojavnosti i terapiji dijareje velikim dijelom povezana upravo s rotavirusima. Tako je studija, koja je obuhvatila djecu u dobi od mjesec do 36 mjeseci, pokazala da svakodnevno korištenje probiotičkih bakterija mliječne kiseline i/ili bifidobakterija neovisno o tome jesu li one bile u sastavu fermentiranih mlijeka, kapsule ili oralne rehidrationske otopine, smanjuje trajanje dijareje 30 - 40 % (Saavedra, 2000.). U skupini djece koja su uzimala probiotike dijareja je trajala od 1,4 do 2,3, a u placebo skupini od 2,4 do 3,2 dana (Isolauri i sur., 1991.; Boudra i sur., 1996.; Shornikova, 1997.; Guandalini i sur., 2000., Weizman i sur., 2005.). Na pojavnost akutne dijareje kod djece probiotički sojevi bakterija *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Bifidobacterium lactis* i *Streptococcus thermophilus*, osim terapijski djeluju i preventivno. U 17-mjesečnoj studiji, provedenoj 1992. i 1993. godine, od dojenčadi koja su hranjena infant formulom obogaćenom *Bifidobacterium bifidum* i *Streptococcus thermophilus* bakterijama, dijareju je imalo samo 7 % djece. Pojavnost akutne dijareje u istom istraživačkom periodu bila je 31 % kod dojenčadi hranjenih standardnom infant formulom.

Međutim, težina dijareje, mjerena kroz vremensko trajanje, učestalost i količinu stolice, ne razlikuje se značajno između pokusnih skupina (Saavedra i sur., 1994.). Suprotno, rezultati dvogodišnje studije (2000. - 2002.) pokazuju da probiotičke bakterije *Bifidobacterium lactis* i *Lactobacillus reuteri* u koncentraciji od 10^7 cfu/g smanjuju pojavu dijareje u dojenčadi kao i njezino vremensko trajanje. Međutim, povoljnije probiotičko djelovanje na pojavnost i trajanje dijareje utvrđeno je za *Lactobacillus reuteri* (Weizman i sur., 2005.). Kraće trajanje akutne dijareje i do 48 % utvrdio je i Rosenfeldt (2002.) u slučajevima kada su djeca svakodnevno uz *Lactobacillus reuteri* DSM 12246 (10^{10} cfu) uzimala i *Lactobacillus rhamnosus* 19070-2 (10^{10} cfu/g). Akutna dijareja hospitalizirane djece u dobi od mjesec dana do tri godine koja su svakodnevno dobivala *Lactobacillus rhamnosus* GG (10^{10} cfu/g) značajno je smanjena. Tako je dijareja zabilježena u samo 7 - 10 % djece, a u placebo skupini čak u 33 % slučajeva (Szajewska i sur., 2001.; Mastretta i sur., 2002.).

Nakon akutne dijareje kod djece uzrokovane različitim uzročnicima, sposobnost kolonizacije crijeva bakterijom *Lactobacillus rhamnosus* GG potvrđena je u 78,6 % (virusna infekcija), u 75 % (bakterijska infekcija) i u 85,7 % (nepoznata etiologija) slučajeva (Szymanski i sur., 2006.). Terapijska koncentracija (10^{10} cfu/g) sadržavala je tri različita soja *Lactobacillus rhamnosus* GG u omjeru 1:1:1.

Putnička dijareja

Zbog kontradiktornih rezultata, još uvijek se ne može sa sigurnošću govoriti kolika je stvarna učinkovitost upotrebe probiotičkih bakterija u profilaksi putničke dijareje. Istraživanjima provedenim 90-ih godina utvrđeno je da probiotički sojevi *Lactobacillus acidophilus* sami, ili u kombinaciji s *Lactobacillus fermentum* i *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* nemaju značajan utjecaj na prevenciju i/ili smanjenje težine dijareje (Kollaritsch i sur., 1989., Katelaris i sur., 1995.) Rezultate tih istraživanja potvrdio je i Briand (2006.) svojom dvostruko slijepom randomiziranom studijom, koja je pokazala da *Lactobacillus acidophilus* (10^{10} cfu/g) uziman dvaput dnevno prije i tijekom putovanja ne utječe na prevenciju dijareje. Međutim, liofilizirana mješovita probiotička kultura sastavljena od *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Streptococcus thermophilus* u koncentraciji od 3×10^9 cfu/g, koju su danski turisti na dvotjednom putovanju po Egiptu uzimali na isti način, smanjila je pojavnost dijareje sa 71 na 43 % (Black i sur., 1989.). Meta analiza 6 studija koju su proveli Sazawal i sur. (2006.) pokazala je da probiotički sojevi bakterija *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Lactobacillus rhamnosus* GG

i *Lactobacillus fermentum* smanjuju rizik od razvoja dijareje tijekom putovanja 8 %. Također, McFarland, (2007.) nakon provedene meta analize 12 randomiziranih kliničkih studija navodi da korištenje mješovite kulture *Lactobacillus acidophilus* i *Bifidobacterium bifidum* uz *Saccharomyces boulardii* sigurno i visoko učinkovito djeluje u prevenciji putničke dijareje. Učinkovitost preventivnog djelovanja *Lactobacillus rhamnosus* GG i *Lactobacillus acidophilus* testirana je na skupini Amerikanaca koji su putovali u različite za zapadnu civilizaciju rizične zemlje. Istraživanjima je potvrđena značajno manja pojavnost putničke dijareje kod putnika koji su uzimali *Lactobacillus rhamnosus* GG (2×10^9 cfu/g) u obliku praha, ili dodan u fermentirano mlijeko, dva dana prije i tijekom putovanja. Za *Lactobacillus acidophilus*, tim istraživanjima potvrđen je manji preventivni utjecaj u odnosu na onaj koji na putničku dijareju ima *Lactobacillus rhamnosus* GG (Hilton i sur., 1997.). Utjecaj uzimanja *Lactobacillus rhamnosus* GG na pojavu dijareje ispitivan je i na 820 Finaca koji su putovali u dvije različite turske regije. Probiotički preventivni učinak *Lactobacillus rhamnosus* GG na pojavnost dijareje nije bio značajan, ali je uočeno da je preventivni učinak različito izražen ovisno o regiji putovanja. Premda studija nije dala objašnjenje, smatra se da se neučinkovitost tih probiotičkih sojeva u prevenciji dijareje može pripisati različitim mikrobnim uzročnicima i različitoj dobi placebo skupina (Oksanen i sur., 1990., McFarland, 2007.).

Dijareja uzrokovana liječenjem antibioticima

Česta je posljedica terapije antibioticima, primjerice klindamicina, cefalosporina i penicilina, upravo dijareja. Terapijom antibioticima narušava se prirodna ravnoteža crijevne mikrobne populacije, što omogućava ubrzani rast bakterije *Clostridium difficile*, a posljedica je dijareja. Bakterija *Clostridium difficile* u crijevima zdravih ljudi prirodno je prisutna u malom broju (Nomoto, 2005.). Zbog povećanog broja te bakterijske vrste i njezine sposobnosti tvorbe enterotoksina - toksin A i/ili citotoksina - toksin B dolazi do pojavnosti dijareje (Marcos i DuPont, 2007.). Meta analize kliničkih studija pokazuju da je kod osoba koje tijekom terapije antibioticima uzimaju i probiotičke sojeve bakterija *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus* i *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* pojava dijareje smanjena čak 52 % u odnosu na kontrolnu skupinu. Međutim, statistički značajna razlika u jačini djelovanja između pojedinih sojeva nije utvrđena neovisno jesu li oni korišteni pojedinačno ili u međusobnim kombinacijama (D'Souza i sur., 2002.; Szawal i sur., 2006.). Značajan utjecaj probiotičkih bakterija u prevenciji dijareje u djece kao posljedice uzimanja antibiotika potvrdili su i Johnston i sur. (2006.), te Szajewska i sur. (2006.). Upotreba probiotika, pretpostavlja se, može smanjit rizik od

nastanka dijareje u djece kao posljedice uzimanja antibiotika na 11,9 % od potvrđenih 28,5 % slučajeva u kontrolnoj skupini (McFarland, 2006.).

Dijareja uzrokovana terapijom zračenja

Zračenje je vrlo česta metoda koja se koristi u liječenju brojnih tumora. Negativna strana zračenja je činjenica da približno 80 % pacijenata ima akutne simptome, od kojih je dijareja najučestalija. Uzimanjem liofilizirane mješovite probiotičke kulture sastavljene od četiri soja laktobacila, tri soja bifidobakterija i jednog soja *Streptococcus delbrueckii* subsp. *thermophilus* tijekom terapije, dijareja se može značajno smanjiti (Delia i sur. 2007.). Suprotno, Giralt i sur. (2008.) dvostruko slijepom, randomiziranom kliničkom studijom utvrdili su da *Lactobacillus casei* DN-114 001 u koncentraciji od 10^8 cfu/g, koje su pacijenti uzimali jogurtom, nema statistički značajan utjecaj na smanjenje učestalosti dijareje uzrokovane zračenjem. Istraživanje je provedeno na pacijentima kod kojih je dijagnostičiran i operiran zloćudni tumor endometrija (sluznice maternice). Ipak, u pacijenata je potvrđena znatna promjena konzistencije stolice, što upućuje na to da pozitivan učinak tih bakterija nije u potpunosti izostao. Slično djelovanje u prevenciji dijareje uzrokovane zračenjem bolesnika potvrđeno je i za probiotičku bakteriju *Lactobacillus rhamnosus* GG (Urbancsek i sur., 2001.).

Dijareja uzrokovana netolerancijom na laktozu

Zbog nedostatka enzima β -galaktozidaze (laktaze) u probavnom traktu određenog broja ljudi, laktoza sadržana u mlijeku ne može se razgraditi. Nerazgrađena laktoza uzrokuje bolest organizma koja se manifestira grčevima, nadimanjem, dijarejom i mučninom. Netolerancija tih ljudi na laktozu nakon konzumacije jogurta ili drugih fermentiranih mlijeka znatno je manja u usporedbi s konzumacijom ostalih mliječnih proizvoda. U tim proizvodima koji nastaju fermentacijom, koncentracija laktoze znatno je smanjena (prosječno 30 %), a probiotičke varijante fermentiranih mlijeka dodatno sadržavaju i mikrobnu β -galaktozidazu (Fooks i sur., 1999.). Kazein, kalcij-fosfat i laktat iz fermentiranih mlijeka neutraliziraju želučanu kiselinu (djeluju kao pufer), te mikrobna β -galaktozidaze u aktivnom obliku dopijeva do tankog crijeva a simptomi bolesti izostaju (Pochart i sur., 1989.). U 80 % laktoza netolerantnih osoba nakon unosa 18 g laktoze mlijekom javlja se dijareja i/ili nadimanje. Međutim, simptomi bolesti izostaju kada se ista količina laktoze u organizam unese jogurtom. Aktivnost β -galaktozidaze sadržane u jogurtu dovoljna je za probavu 50 - 100 % unesene laktoze u količini od 20 g (Miller i sur., 2007.).

Zaključak

Korištenje probiotičkih bakterija u prevenciji i terapiji različito uzrokovanih dijareja nema isti učinak. Međutim, njihovo dokazano pozitivno djelovanje u prevenciji i terapiji akutnih dijareja u dojenčadi i djece, kao i kod dijareja uzrokovanih uzimanjem antibiotika, prvenstveno ima značenje u smanjenju troškova liječenja. U literaturi često različito interpretirani rezultati o učinkovitosti probiotičkih bakterija u prevenciji i terapiji dijareje, posljedica su iznimne složenosti tih vrsta istraživanja.

Probiotic bacteria in prevention and treatment of diarrhea

Summary

Probiotic bacteria have beneficial effects in prevention and treatment of different diseases. The results of preventive and therapeutic effect of probiotic bacteria on diarrhea during last ten years are shown in this paper. The greatest preventive and therapeutic effect of probiotic bacteria was identified for acute diarrhea in children caused by rotaviruses. Significant, but slightly lower effect of probiotic bacteria was proved for antibiotic associated diarrhea. Positive effect in prevention of traveller's diarrhea and radiation-induced diarrhea is not significant. Preventive and therapeutic effect on diarrhea is not dependent on the way of probiotic bacteria consumption, by fermented milk, capsule or oral rehydration solution.

Key words: diarrhea, probiotic bacteria, prevention, treatment

Literatura

- Bergogne-Bérézin, E. (2000): Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea, *International Journal of Antimicrobial Agents* 16 (4), 521-526.
- Betica-Radić, LJ. (2000): Antibiotici i probavni trakt, *Medicus* 9 (2), 185-191.
- Blom, H., Mortved, C. (1991): Antimicrobial substances produced by food associated microorganisms, *Biochemical Society Transactions* 19, 694-698.
- Black, F., Anderson, P., Orskov, J., Gaarslev, K., Laulund, S. (1989): Prophylactic efficacy of Lactobacilli on travelers' diarrhea, *Travel Medicine* 7, 333-335.
- Boudra, G., Benboudalla, M., Hachelaf, W. (1996): A controlled clinical trial of yoghurt vs milk in young children with acute watery diarrhea, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 22, 451-455.
- Briand, V., Buffet, P., Genty, S., Lacombe, K., Godineau, N., Salomon, J., Vandemelbrouck, E. (2006): Absence of efficacy of nonviable Lactobacillus acidophilus for the prevention of traveler's diarrhea: a randomized, double-blind, controlled study, *Clinical Infectious Disease* 43 (9), 1170-1175.
- Cheng, A.C., Thielman, N.M. (2002): Update on traveler's diarrhea, *Current infectious disease reports* 4, 70-77.
- Delia, P., Sansotta, G., Donato, V., Frosina, P., Messina, G., De Renzis, C., Famularo, G. (2007): Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea, *World Journal of Gastroenterology* 13 (6), 912-915.
- D'souza, A.L., Rajkumar, C., Cooke, J., Bulpitt, C.J. (2002): Probiotics in prevention of antibiotic-associated diarrhoea: meta analysis, *British Medical Journals* 324 (7350), 1361-1364.
- Falagas, M.E., Petros, I.R., Makris, G.C. (2008): Bacterial interference for the prevention and treatment of infections, *International Journal of Antimicrobial Agents* 31 (6), 518-522.
- Fooks, L.J., Fuller, R., Gibson, G.R. (1999): Prebiotics, probiotics and human gut microbiology, *International Dairy Journal* 9 (1), 53-61.
- Giralt, J., Regadera, J.P., Verges, R., Romero, J., De la Fuente, I., Biete, A., Villoria, J., Cobo, J.M., Guarner, F. (2008): Effects of probiotic Lactobacillus casei DN-114 001 in prevention of radiation-induced diarrhea: results from multicenter, randomized, placebo-controlled nutritional trial, *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 71 (4), 1213-1219.
- Guandalini, S., Pensabene, L., Zikri, M.A., Dias, J.A., Casali, L.G., Hoekstra, H., Kolacek, S., Massar, K., Micetti-Turk, D., Papadopoulou, A. (2000): Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European study, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 30, 54-60.
- Hilton, E., Kolakowski, P., Singer, C., Smith, M. (1997): Efficacy of Lactobacillus GG as a diarrheal preventive in travelers, *Journal of Travel Medicine* 4 (1), 41-43.
- Isolauri, E., Jununen, M., Rautanen, T. (1991): A human lactobacillus strain Lactobacillus casei sp strain GG promotes recovery from acute diarrhea in children, *Pediatrics* 88 (1), 90-97.
- Johnston, B.C., Supina, A.L., Vohra, S. (2006): Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials, *Canadian Medical Association Journal* 175 (4), 377-383.
- Katelaris, P.H., Salam, I., Farthing, M.J. (1995): Lactobacilli to prevent traveler's diarrhea?, *The New England Journal of Medicine* 333 (20), 1360-1361.
- Kollaritsch, H., Kreamsner, P., Wiedermann, G., Scheiner, O. (1989): Prevention of traveller's diarrhea: comparison of different non-antibiotic preparations, *Travel Medicine International*, 9-17.
- Lukač Havranek, J., Samaržija, D. (1996): Prehrambene, zdravstvene i tehnološke značajke fermentiranih proizvoda, *Mljekarstvo* 46 (4), 265-273.
- Marcos, L.A., Dupont, H.L. (2007): Advances in defining etiology and new therapeutic approaches in acute diarrhea, *Journal of Infection* 55 (5), 385-393.
- Mastretta, E., Longo, P., Laccisaglia, A., Balbo, L., Russo, R., Mazzaccara, A., Gianino, P. (2002): Effect of Lactobacillus GG and breast-feeding in the prevention of rotavirus nosocomial infection, *The Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 35 (4), 527-31.

22. McFarland, L.V. (2007): Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea, *Travel Medicine and Infectious Disease* 5 (2), 97-105.
23. McFarland, L.V. (2006): Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease, *The American Journal of Gastroenterology* 101(4), 812-22.
24. Miller, G.D., Jarvis, J.K., Mcbean, L.D. (2007): Handbook of dairy foods and nutrition, 3. izd., Taylor & Francis group, New York.
25. Nomoto, K. (2005): Prevention of infections by probiotics, *Journal of Bioscience and Bioengineering* 100 (6), 583-592.
26. Oksanen, P.J., Salminen, S., Saxelin, M. (1990): Prevention of travelers' diarrhea by Lactobacillus GG, *Annals of Medicine* 22 (1), 53-56.
27. Ouwehand, A.C., Kirjavainen, P.K., Shortt, C., Salminen, S. (1999): Probiotics. Mechanisms and established effects, *International Dairy Journal* 9 (1), 43-52.
28. Pochart, P., Dewit, O., Desjeux, J., Bourlioux, P. (1989): Viable starter culture, beta-galactosidase activity, and lactose in duodenum after yogurt ingestion in lactase-deficient humans, *American Journal of Clinical Nutrition* 49 (5), 828-831.
29. Osenfeldt, V., Michaelsen, K.F., Jakobsen, M., Larsen, C.N., Miller, P.L., Pedersen, P., Tvede, M., Weyrehter, H., Valerius, N.H., Paerregaard, A. (2002): Effect of probiotic Lactobacillus strains in young children hospitalized with acute diarrhea, *The Pediatric Infectious Disease* 21 (5), 411-416.
30. Rogelj, I., Bogović-Matijašić, B. (1994): Bacteriocins of lactic acid bacteria-properties, range of inhibitory activity and methods of detection, *Prehrambeno-tehnološka i biotehnološka revija, spec. izd.* 32, 171-175.
31. Saavedra, J.M., Bauman, N.A., Oung, I., Perman, J.A., Yolken, R.H. (1994): Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus, *Lancet* 344, 1046-1049.
32. Saavedra, J. (2000): Probiotics and infectious diarrhea, *The American Journal of Gastroenterology* 95 (1), 16-18.
33. Samaržija, D., Lukač Havranek, J., Antunac, N., Sikora, S. (2001): Characteristics and role of mesophilic lactis culture, *Agriculturae conspectus scientificus* 66 (2), 113-120
34. Samaržija, D., Antunac, N., Lukač Havranek, J. (2001a): Taxonomy, physiology and growth of Lactococcus lactis: a review, *Mljekarstvo* 51 (1), 35-48
35. Sazawal, S., Hiremath, G., Dhingra, U., Malik, P., Deb, S., Black, R.E. (2006): Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials, *Lancet Infectious Disease* 6 (6), 374-382.
36. Schrezenmeir, J., DE Vrese, M. (2001): Probiotics, prebiotics, and synbiotics-approaching a definition, *American Journal of Clinical Nutrition* 73 (2), 361-364.
37. Shornikova, A.V., Casas, I.A., Isolauri, E., Mykkanen, H., Vesikari, T. (1997): Lactobacillus reuteri as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 24, 399-404.
38. Sleator, R.D., Hill, C. (2007): New frontier in probiotic research, *Letters in Applied Microbiology* 46 (2), 143-147
39. Strnad, M., Babuš, V. (1996): Antitumorsko djelovanje fermentiranih mliječnih proizvoda. U: Fermentirani mliječni proizvodi u prehrani i dijetetici, Hrvatska akademija medicinskih znanosti, Zagreb, 85-91.
40. Szajewska, H., Kotowska, M., Mrukowicz, J.Z., Armanska, M., Mikolajczyk, W. (2001): Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants, *The Journal of Pediatrics* 138 (3), 361-365.
41. Szajewska, H., Mrukowicz, J.Z. (2005): Use of probiotics in children with acute diarrhea, *Pediatric drugs* 7 (2), 111-122.
42. Szajewska, H., Ruszczyński, M., Radzikowski, A. (2006): Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: A meta-analysis of randomized controlled trials, *The Journal of Pediatrics* 149 (3), 367-367.
43. Szymański, H., Chmielarczyk, A., Strus, M., Pejcz, J., Jawień, M., Kochan, P., Heczko, P.B. (2006): Colonisation of the gastrointestinal tract by probiotic *L. rhamnosus* strains in acute diarrhoea in children, *Digestive and Liver Disease* 38 (2), 274-276.
44. Šušković, J., Brkić, B., Matošić, S. (1997): Mehanizam probiotičkog djelovanja bakterija mliječne kiseline, *Mljekarstvo* 47 (1), 57-73.
45. Šušković, J., Kos, B., Matošić, S. (1998): Probiotici: Znanstvena činjenica ili pomodni trend?, *Mljekarstvo* 48 (3), 165-176.
46. Šušković, J., Kos, B. (2000): Probiotici i prebiotici. Interna skripta, PBF, Zagreb.
47. Šušković, J., Kos, B., Goretta, J., Matošić, S. (2001): Role of Lactic acid bacteria and Bifidobacteria in synbiotic effect, *Food technology and biotechnology* 39 (3), 227-235.
48. Tamime, A.Y., Skriver, A., Nilsson, L-E. (2006): Starter Cultures. U: Fermented Milks, ed. by A.Y. Tamime, Blackwell Publishing, 11-52.
49. Urbancsek, H., Kazar, T., Mezes, I., Neumann, K. (2001): Results of a double-blind, randomized study to evaluate the efficacy and safety of Antibiofilus® in patients with radiation-induced diarrhoea, *European Journal of Gastroenterology and hepatology* 13 (4), 391-396.
50. Vaughan, E.E., Schut, F., Heilig, H.G., Zoetendal, E.G., De Vos, W.M., Akkermans, A.D. (2000): A molecular view of the intestinal ecosystem, *Current Issues in Intestinal Microbiology* 1, 1-12.
51. Weizman, Z., Asli, G., Alsheikh, A. (2005): Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents, *Pediatrics* 115 (1), 174-177.