

# Pronalaženje dokaza o djelotvornosti probiotika u prevenciji alergijskih bolesti i preosjetljivosti na hranu u djece: "sustavni" pregled literature

---

Omrčen, Monika

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, Faculty of Chemistry and Technology / Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:167:026167>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-22**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**I  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Monika Omrčen**

**PRONALAZENJE DOKAZA O DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI PROBIOTIKA  
U PREVENCIJI ALERGIJSKIH BOLESTI I PREOSJETLJIVOSTI NA HRANU, U  
DJECE: „SUSTAVNI“ PREGLED LITERATURE**

**Diplomski rad**

**Akademska godina: 2015/16.**

**Mentor:**

**izv. prof. dr. sc. Darko Modun**

**Split, rujan 2016.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**I**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Monika Omrčen**

**PRONALAZENJE DOKAZA O DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI PROBIOTIKA  
U PREVENCIJI ALERGIJSKIH BOLESTI I PREOSJETLJIVOSTI NA HRANU, U  
DJECE: „SUSTAVNI“ PREGLED LITERATURE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2015/16.**

**Mentor:**

**izv. prof. dr. sc. Darko Modun**

**Split, rujn 2016.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

### DIPLOMSKI RAD

**Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet  
Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA  
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Nastavni predmet:**

**Tema rada** je prihvaćena na sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Darko Modun

**Pomoć pri izradi:**

### **PRONALAZENJE DOKAZA O DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI PROBIOTIKA U PREVENCIJI ALERGIJSKIH BOLESTI I PREOSJETLJIVOSTI NA HRANU, U DJECE: „SUSTAVNI“ PREGLED LITERATURE**

Monika Omrčen, broj indeksa: 35

#### **Sažetak:**

**Cilj istraživanja:** Pronaći najbolje dostupne dokaze o učinkovitosti probiotika u prevenciji alergijskih bolesti i preosjetljivosti na hranu.

**Materijal i metode:** Pronađen je, na stranici Cochrane knjižnice, sustavni pregled „Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity“ koji je bio okosnica daljnjeg istraživanja. Zatim su pretražene baze podataka MEDLINE (PubMed), CENTRAL i DARE u potrazi za novim randomiziranim kontroliranim studijama i sustavnim pregledima, a prema jednakim ulaznim i izlaznim kriterijima koji su navedeni u Cochrane sustavnom pregledu. Nakon pretraživanja literature napravljena je procjena kvalitete Cochrane sustavnog pregleda i novih pronađenih sustavnih pregleda pomoću R-AMSTAR ljestvice.

**Rezultati:** Prema Cochrane sustavnom pregledu, koji je poslužio kao okosnica daljnjeg istraživanja, nije utvrđena značajna razlika među skupinama od ukupno 2080 djece u incidenciji alergijskih bolesti; alergija na hranu, alergije na hranu potvrđene skin prick testom ili testom na specifični IgE, astme, alergijskog rinitisa, preosjetljivosti na proteine kravljeg mlijeka, alergije na proteine kravljeg mlijeka, i urtikarije. Međutim, meta-analiza pet studija je prijavila ishode za 1477 djece kod kojih je potvrđena značajna razlika u incidenciji ekcema među skupinama. Studije koje su koristile *L. Rhamnosus* pokazale su se

najhomogeniziranijima u prijavljivanju dobrobitnih ishoda. Zatim su pretraživanjem literature pronađene četiri nove randomizirane kontrolirane studije koje su uključene u ovaj rad. Dvije demonstriraju da nije bilo razlike u incidenciji ijedne alergijske bolesti među skupinama dok dvije napominju da je uočena značajna redukcija u incidenciji ekcema kod djece koja su primala probiotike. Noviji sustavni pregledi pokazuju da se incidencija atopijskih bolesti i preosjetljivosti na hranu značajnije reducira jedino kada su probiotici bili primjenjeni prenatalno i postnatalno.

**Zaključak:** Postoje naznake da bi probiotici mogli biti korisni u prevenciji ekcema i preosjetljivosti na hranu u djece ali da bi se donijeli čvrsti zaključci i određene preporuke potrebne su daljne randomizirane kontrolne studije sa optimalnim probiotiskim sojevima, doziranjem, trajanjem intervencije i dugotrajnim praćenjem.

**Ključne riječi:** alergije, preosjetljivosti na hranu, probiotici, djeca

**Rad sadrži:** 72 stranice, 2 slike, 89 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Sastav Povjerenstva za obranu:**

- |    |                                |               |
|----|--------------------------------|---------------|
| 1. | prof. dr. sc. Ante Tonkić      | - predsjednik |
| 2. | izv. prof. dr. sc. Maja Valić  | - član        |
| 3. | izv. prof. dr. sc. Darko Modun | - član-mentor |

**Datum obrane:**

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen** u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakulteta Split, Ruđera Boškovića 35 i Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

## GRADUATE THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Splitu, Croatia**

**Scientific area:** Biomedical sciences

**Scientific field:** Pharmacy

**Course title:**

**Thesis subject** was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no. as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. and Faculty Council of School of Medicine, session no.

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Darko Modun

**Technical assistance:** :

**Finding the evidence about efficacy and safety of probiotics for the prevention of allergy and food hypersensitivity in children: systematic review**

Monika Omrčen, index number: 35

**Summary:**

**Diploma Thesis Title:** Finding the evidence about efficacy and safety of probiotics for the prevention of allergy and food hypersensitivity in children: systematic review approach

**Objectives:** Finding the best available evidence of efficacy of probiotics for the prevention of allergy and food hypersensitivity in children.

**Material and Methods:** Systematic review „Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity“ was found by searching the Cochrane Library website. Furthermore, MEDLINE (PubMed), DARE and CENTRAL databases were searched in order to find new randomised controlled trials and systematic reviews, following the same criteria that were used in Cochrane systematic review. After the search for studies was done, quality assessment was made of all systematic reviews using R-AMSTAR tool.

**Results:** According to the Cochrane systematic review, there was no significant difference between groups of 2080 infants in the incidence of allergic diseases including asthma, rhinitis, food allergy, food allergy confirmed by skin prick test or specific IgE test, urticaria, cow milk protein hypersensitivity. However meta-analysis of five studies reporting the outcomes of 1477 infants found a significant reduction in infant eczema. Studies using *L. rhamnosus* have been the most homogenous in reporting beneficial outcomes. More research was done and four new RCT were included. Two have reported that there was no significant difference between groups in the incidence of any allergic diseases. On the other hand two have reported

that there were significant reduction in eczema. More recent systematic reviews provide results that there was significant reduction in atopic diseases and food hypersensitivity only when probiotics were administered prenatally and postnatally.

**Conclusion:** Based on the reviewed systematic reviews and randomized controlled trials, probiotics might be useful in prevention of eczema and food hypersensitivity, but there is insufficient evidence to recommend the addition of probiotics to infant feeds for prevention of allergic disease or food hypersensitivity.

**Key words:** allergy, probiotics, food hypersensitivity, children

**Thesis contains:** 72 pages, 2 figures, 89 references

**Original in:** Croatian

**Defence committee:**

- |    |                                   |              |
|----|-----------------------------------|--------------|
| 1. | Ante Tonkić - PhD, full prof      | chair person |
| 2. | Maja Valić - PhD, associate prof  | member       |
| 3. | Darko Modun - PhD, associate prof | supervisor   |

**Defence date:**

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of Faculty of Chemistry and Technology Split, Ruđera Boškovića 35 and Library of School of Medicine, Šoltanska 2.

## SADRŽAJ

|      |   |    |
|------|---|----|
| 1.   | <u>UVOD</u> .....   | 2  |
| 1.1. | <u>Alergije</u> .....   | 3  |
| 1.2. | <u>Preosjetljivost na hranu</u> .....   | 4  |
| 1.3. | <u>Crijevna mikroflora</u> .....  | 5  |
| 1.4. | <u>Povezanost gastrointestinalnog mikrobioma, imuniteta i alergijskih bolesti</u> ..... | 6  |
| 1.5. | <u>Probiotici</u> .....   | 7  |
| 2.   | <u>CILJ ISTRAŽIVANJA</u> .....  | 9  |
| 3.   | <u>MATERIJALI I METODE</u> .....  | 11 |
| 3.1. | <u>Kriteriji odabira studija za Cochrane sustavni pregled</u> .....                     | 12 |
| 3.2. | <u>Metode pretraživanja za identifikaciju studija</u> .....                             | 14 |
| 3.3. | <u>Prikupljanje i analiza podataka</u> .....  | 15 |
| 3.4. | <u>Procjena kvalitete sustavnih pregleda</u> .....                                      | 16 |
| 4.   | <u>REZULTATI</u> .....  | 22 |
| 4.1. | <u>Rezultati Cochrane sustavnog pregleda</u> .....                                      | 23 |
| 4.2. | <u>Pretraživanje literature objavljene nakon Cochrane sustavnog pregleda</u> .....      | 44 |
| 4.3. | <u>R-AMSTAR procjena sustavnih pregleda</u> .....                                       | 53 |
| 5.   | <u>RASPRAVA</u> .....   | 55 |
| 6.   | <u>ZAKLJUČCI</u> .....  | 59 |
| 7.   | <u>POPIS CITIRANE LITERATURE</u> .....  | 61 |
| 8.   | <u>SAŽETAK</u> .....  | 67 |
| 9.   | <u>SUMMARY</u> .....  | 69 |
| 10.  | <u>POPIS KRATICA</u> .....  | 71 |



# **1. Uvod**

## 1.1 Alergije

Alergija je hipersenzitivna reakcija na antigen koju posreduju specifična antitijela i stanični imunološki mehanizmi (1). Alergijske bolesti su genetski heterogena grupa imunomodulacijskih i kroničnih bolesti. Među alergijskim bolestima ubrajamo astmu, alergijski rinitis i konjuktivitis, atopični dermatitis, urtikariju i preosjetljivosti na hranu. Od njih boluje oko 700 milijuna ljudi, najviše djece (2). Tijekom zadnjih par desetljeća prevalencija atopijskog dermatitisa je porasla od 2% do 100%, sa 90% slučajeva koji su se javili tijekom prvih pet godina života, 6% slučajeva do desete godine a 2% do punoljetnosti (3).

Najčešće se spominju kao bolesti zapadnog ili razvijenijeg stanovništva (4, 5). Alergijske bolesti su postale teret za zdravstveni sustav zbog svoje visoke prevalencije koja je u konstantnom porastu, visokih direktnih i indirektnih troškova i negativnog utjecaja na kvalitetu života oboljelih osoba (6, 7). Visoka prevalencija se povezuje s okolišnim promjenama. Među znanstvenicima kruži izraz "higijenska hipoteza" kojom opisuju pojavu veće incidencije alergijskih bolesti među djecom koja su u ranijoj dobi slabije bila izložena mikrobima (1). Pad incidencije infekcija u ranom djetinjstvu se odražava na porast u alergijskim bolestima kasnije u životu. Najviše se odnosi na razvijene zemlje gdje su djeci brzo dostupna najbolja liječenja i preventivne metode (5). Slaba kolonizacija gastrointestinalnog trakta tijekom ranog djetinjstva utječe na razvoj imunološkog sustava i na taj način čini djecu podložnijima alergijskim bolestima (4).

Pojavnost alergija ovisi o godinama života. Kod male djece se često javlja u obliku atopičnog ekcema, gastrointestinalnih simptoma i teškog disanja. Astma i rinokonjuktivitis prevladavaju u kasnijoj dječjoj dobi. Senzitivizacija na alergene nastoji pratiti karakterističan obrazac; senzitivizacija na alergene iz hrane se javlja u prve dvije do tri godine života, zatim na kućne alergene (kućni ljubimci i prašina) i potom na vanjske alergene (pelud). Ukupna pojavnost alergijskih bolesti u djetinjstvu je velika; 7 - 8% djece razviju alergije na hranu, 15-20% atopični ekcem i 31-34% astmu i otežano disanje. Od njih će samo 7-10% djece imati simptome astme i nakon pete godine života (8).

U pedijatrijskoj populaciji uz infekcije gornjeg dišnog sustava najčešći su problem alergijski rinitis, konjuktivitis i atopijski dermatitis (9). Razvoj alergijskih bolesti respiratornog sustava u kasnijem djetinjstvu se povezuje s povijesti atopičnog dermatitisa u ranijem djetinjstvu (10). Atopični dermatitis je prvi korak kaskade kliničkih pojavljivanja alergijskih bolesti koje znanstvanici nazivaju "atopični marš", a koji na kraju dovodi do astme (10).

## 1.2. Preosjetljivosti na hranu

Preosjetljivosti na hranu definirane su kao neželjene reakcije na hranu modificirane imunološkim sustavom. Pogađaju 5% odraslog stanovništva i 8% dječje populacije u SADu (11).

Razlikujemo alergije na hranu i intoleranciju na hranu. Alergije na hranu imaju imunološke temelje te mogu biti posredovane odgovorom IgE ili T-stanica. Intolerancije na hranu nemaju imunološku bazu već podrazumijevaju patofiziološki proces ili deficit enzima koji sudjeluju u metabolizmu određene hrane (12).

Najčešće se radi o preosjetljivosti na kravlje mlijeko, jaja, kikiriki, lješnjake, soju i školjke. Tolerancija na kravlje mlijeko i jaja se može naknadno razviti ali za ostale preosjetljivosti nije uobičajeno. Intolerancija se najčešće pojavljuje na laktozu i fruktozu, gluten, kofein i tiramin (12).

Genetska predispozicija je važan faktor u razvoju alergija na hranu. Iako manje od polovice ljudi kod koji se razvije alergija imaju prvog rođaka koji ima iskustva s alergijama, rizik razvoja se povećava ako u obitelji već netko ima sklonost alergijama. Otprilike 10% djece bez rođaka prvog koljena koji je sklon alergijama razviju alergiju, dok 20 – 30% djece koji imaju jednog rođaka prvog koljena koji je sklon alergijama razviju alergiju, i 40 – 50% djece koji imaju dvoje bliskih rođaka s alergijama razviju alergiju (8).

Preosjetljivosti na hranu pogađaju otprilike 6% djece ispod 3 godine, te pojavnost opada u prvom desetljeću života (8).

Posljedica su pretjeranog i neuravnoteženog odgovora imunološkog sustava gastrointestinalnog trakta. Dokazano je da je faktor predispozicije za preosjetljivost na hranu upravo stečena gastrointestinalna mikroflora u ranom djetinjstvu. Potencijalni rizični faktori za preosjetljivosti na hranu su uz deficit vitamina D, nezdravu prehranu, pretilost i povećana higijena koja ide u prilog "higijenskoj hipotezi" (13, 14).

### 1.3. Crijevna mikroflora

Mikrobiom je genetski materijal svih mikroba; bakterija, gljivica, protozoa, i virusa koji žive na ili u ljudskom tijelu. Mikrobi svojim brojem nadmašuju broj ljudskih stanica u odnosu 10:1. Nastanjuju kožu, urogenitalni, respiratorni a najviše gastrointestinalni trakt (15, 16). 70% svih mikroorganizama prisutnih u ljudskom tijelu nalaze se u kolonu (17). Sastav mikrobioma ovisi o mikrobiomu majke, porođaju osobe, prehrani u ranom djetinjstvu, djetetovom okolišu, i upotrebi antibiotika (18). Raznolikost sastava s vremenom postaje sve veća, od najjednostavnijeg mikrobioma kod novorođenčadi i dojenčadi do složenog sastava mikrobioma odrasla čovjeka.

Tijekom trudnoće počinje razvoj djetetovog mikrobioma i sličnog je sastava majčinom intestinalnom mikrobiomu. Novorođenčad rođena prirodnim putem razvija mikrofloru sličnu vaginalnoj mikroflori majki dok ona rođena carskim rezom razvijaju mikrobiom sličan majčinoj koži, te sadržavaju vrste: *Enterococcaceae*, *Streptococcaceae*, *Lactobacillaceae*, *Clostridiaceae* i *Bifidobacteriaceae*. Naime, u mikrobiomu novorođenčadi rođene vaginalnim putem prevladavaju vrste *Bifidobacteria* dok su one u djece rođene carskim rezom odsutne (19, 20). Nakon što se u prehranu uvodi mlijeko i mliječne formule vrste *Bifidobacterium* prevladavaju u jednih i u drugih. Kada se u dječju prehranu uvode i drugi nutrijenti vrste *Enterococcaceae* i *Bifidobacterium* opadaju u korist vrsta *Bacteroides*, *Clostridium*, *Ruminococcus*. Obrasci ponašanja djece u prve 3 godine života dovode do izloženosti djece raznim mikrobima i na taj način i do razvoja raznovrsnijeg mikrobioma; direktno hranjenje s majčine kože, dodir površina ekstremiteta i raznih objekata sa ustima, dodir ruku sa tlom prilikom puzanja. Smatra se da djeca nakon 3. godine imaju mikrobiom sličan onome odrasle osobe (21).

Način prehrane u ranom djetinjstvu također utječe na sastav mikrobioma osobe; ovisno je li dijete prehranjeno mliječnim formulama ili dojeno. Preporuke WHO kažu da bi trebalo dojiti dijete minimalno 6 mjeseci. Procjenjuje se da svakim dojenjem dijete proguta između  $1 \times 10^5$  i  $1 \times 10^7$  bakterija. Dokazano je da su pronađene iste bakterijske vrste u fecesu djece i majki koje su ih dojile. Usporedbama mikrobioma fecesa djece dojene i prehranjene mliječnim formulama se pokazalo da kod dojene djece prevladavaju vrste *Bifidobacteria* i *Lactobacillus* dok kod djece prehranjene mliječnim formulama dominiraju vrste *Bacteroides*, *Clostridium*, *Streptococcus*, *Enterobacteria* i *Veillonella* (21).

Nadalje, upotreba antibiotika ima važnu ulogu u razvoju mikrobioma kod djece. Pretjerano propisivanje i korištenje širokospektralnih antibiotika predstavlja problem u razvijenom svijetu; ne samo da uzrokuje rezistenciju patogenih bakterija već je i upitan oporavak mikrobioma u gastrointestinalnom traktu nakon prestanka njihovog uzimanja. Unatoč tome što je mikrobiom uglavnom otporan na razorne faktore kao što su antibiotici, ekologija mikrobne populacije može biti znatno poremećena ako je osoba izložena antibioticima prerano u razvoju mikrobioma ili više puta po duže vremena (21). Postoje studije koje pokazuju da izloženost djece antibioticima u ranom djetinjstvu može dovesti do podložnosti brojnim bolestima kasnije u životu (22-24).

Promjene u sastavu mikrobioma se povezuju sa različitim kliničkim stanjima; debljinom, metaboličkim bolestima, autoimunim bolestima, sindromom iritabilnog kolona, gastroenteritisima, enterokolitisima i alergijama (18).

#### **1.4. Povezanost gastrointestinalnog mikrobioma, imuniteta i alergijskih bolesti**

Tijekom prvih mjeseci života gastrointestinalni mikrobiom je važan faktor u promoviranju i održavanju mukoznog imunološkog sistema, njegove funkcije i uravnoteženog odgovora. Mukozno limfoidno tkivo postaje reaktivno za patogene bakterije ali tolerantno za "korisne" bakterije. Intestinalni mikrobiom utječe i na razvoj tolerantnih dendričnih stanica iz mezenteričnog limfnog čvoršta mukoznog limfnog tkiva i proizvodnju sekretornih IgA (2, 25).

Intestinalni epitel izražava razne patogen-prepoznavajuće receptore; Toll-like receptore i nukleotid-vezajuće receptore koje aktiviraju imunološki odgovor protiv patogena. S obzirom da patogene bakterije i gastrointestinalne "korisne" bakterije imaju slične faktore prepoznavanja prema molekularnim obrascima, postoji uska kontrola nad mehanizmima imunološkog odgovora. Na taj način će mehanizam prepoznati i specifično odgovoriti na patogen, a u isto vrijeme ostat tolerantan na "korisne" bakterije. U ovom mehanizmu sudjeluju intestinalne epitelne stanice, Toll-like receptori, dendrične stanice i T-regulatorne stanice (26).

Poznato je da T-pomoćne 2 stanice su karakterizirane proizvodnjom IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 koje doprinose razvoju i održavanju alergijskog procesa, dok T-pomoćne 1 stanice proizvode TNFa i IFNy, koje doprinose modulaciji stanične imunosti (26).

T-reg stanice zadržavaju imunološku toleranciju zahvaljujući imunomodulatornom i imunosupresivnom sposobnošću, i imaju ključnu odgovornost u regulaciji imunoloških odgovora u stanjima kada je odsutna bolest. Promjene u funkcijama T-reg se povezuju sa razvojem alergijskih bolesti. Studije na životinjama su pokazale da u odsutnosti mikrobiološke kolonizacije T-stanice proizvode više Th2 citokina (27). Dokazi iz kliničkih studija su također pokazali da probiotske bakterije reduciraju Th2 citokine dok promoviraju Th1 odgovor (2).

Gastrointestinalni mikrobiom ima značajno imunomodulatorsko djelovanje koje je vrlo važno u održavanju imunološke tolerancije (28).

Gastrointestinalna flora može modulirati fiziologiju mukoze, barijernih funkcija i sistemskih imunoloških i upalnih odgovora. Gastrointestinalna barijera je kompleksna fiziološka,

kemijska i stanična barijera. Unatoč tome, neki se antigeni apsorbiraju. Učinkovitost gastrointestinalne barijere je smanjena u novorođenčadi. Perinatalni rizični faktori prijavljeni za astmu ili alergijske bolesti uključuju prerano razvijene barijere i ograničenje fetalnog razvoja koji su povezivani s nerazvijenošću i potencijalno oštećenom gastrointestinalnom mukoznom barijerom (8).

Sastav intestinalne mikroflore se razlikuje među zdravom djecom i onom sklonom atopiji. Naime, djeca sklona atopiji imaju manje bakterija vrsti *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, i *Bacteroides* (2, 29).

Gastrointestinalni trakt funkcionira kao barijera za antigene, mikroorganizme i hranu. Imunofiziološka regulacija u gastrointestinalnom sustavu ovisi o uspostavi jedinstvene mikroflore (30). Rana mikrobiološka kolonizacija GI sustava je važan faktor u razvoju inicijalnog i adaptivnog imunološkog sistema (11). Potrebno je osigurati odgovarajuću kolonizaciju kako bi se razvile imunološke reakcije tolerancije i postigla ravnoteža (31).

Prepoznavanje značaja intestinalne mikroflore dovodi do razvoja strategija koji ciljaju na manipulaciju bakterijske kolonizacije u prehranbenim pripravcima za malu djecu, kao i korištenje prebiotika i probiotika (8).

## 1.5. Probiotici

Probiotici su dodaci prehrani koji sadrže mikroorganizme (bakterije i gljivice) i mogu promijeniti mikrofloru domaćina. Europska udruga za hranu i kulturu prehrane (EFFCA) i institut međunarodnih životnih znanosti su definirali probiotike kao živu mikrobiološku hranidbenu tvar koja, konzumirana u odgovarajućim količinama donosi dobrobiti za one koji ju konzumiraju (32, 33).

Mogu biti registrirani kao dodaci prehrani ili lijekovi ovisno o djelotvornosti i sigurnosti. Dostupni su kao kapsule, tablete ili prašci i mogu biti sastavni dio mnoge fermentirane hrane. Nalazimo ih u obliku jogurta, mlijeka, kefira i čokolade. Mogu sadržavati jedan soj ili više njih (34, 35).

Najčešći mikroorganizmi koji se koriste u probiotičkim formulacijama uključuju vrste *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus* i *Enterococcus* (36). Većina probiotskih mikroorganizama pripada skupini bakterija mliječne kiseline (engl. lactic acid bacteria, LAB). Prevladavaju u gornjem gastrointestinalnom traktu i imaju sposobnost anaerobne razgradnje saharida i proizvodnje mliječne kiseline. Bifidobakterije prevladavaju u kolonu, te se nalaze u tankom crijevu, usnoj šupljini, vaginalnom epiteu. Najčešće se u probioticima nalaze:

- *Bifidobacterium lactis*, *B. bifidum*, *B. animalis*, *B. thermophilum*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis* *B. Adolescentis*.

- *L acidophilus*, *L rhamnosus*, *L bulgaricus*, *L reuteri*, *L casei* (37).

Vrste koje su najistraživanije u kliničkim studijama su *Saccharomyces boulardii* i *Lactobacillus rhamnosus GG* (35).

Cilj korištenja probiotika je uspostavljanje, održavanje i poboljšavanje mikrobiološke ravnoteže i homeostaze u tijelu te smanjivanje kolonizacije i invazije patogena (35). Probioticima se prepisuju imunomodulacijski, antibakterijski i kompetitivni mehanizmi djelovanja:

- Porast broja stanica koje vrše sekreciju imunoglobulina u GI traktu
- Proizvodnja antibakterijskih supstanci
- Reakcija protiv uobičajenih patogena (*E. Coli*, *Clostridium difficile*)
- Kolonizacija GI trakta dobrobitnim bakterijama
- Natjecanje sa patogenskom adhezijom na stanice mukoze (34).

Demonstrirano je da probiotici imaju protuupalna svojstva jer se povezuju sa promjenama u citokinskom izražaju koji potencijalno omogućuje T1 pomoćnim stanicama imunološki odgovor koji može inhibirati razvoj alergijskog odgovora T2 pomoćnih stanica i proizvodnju alergijskih IgE antitijela (8).

Sudjeluju i u proizvodnji vitamina B6 , B12 i K (35).

Unatoč tomu što djelovanja još nisu dokazana, klinička upotreba probiotika je česta kod proljeva na putovanju, akutnog proljeva kod djece, proljeva povezanih s korištenjem antibiotika, iritabilnog sindroma kolona, inflamatorne bolesti kolona, atopijskog dermatitisa (37). Navodi se i njihovo korištenje u infekcijama *Helicobacter pylori*, prevenciji proljeva i konstipacije, kolikama i infantilnim kolikama, nekrotizirajućem enterokolitisu, i alergijama (34). Marketing probiotika navodi i da se mogu koristiti u prevenciji debljine, kardiovaskularnih bolesti, za profilaksu raka, osteoporozi i artritisu, dijabetesu i hiperkolesterolemijama (38).

Iako probiotici u prevenciji nisu novost u zdravstvu, zadnjih se godina javlja značajan porast u njihovom korištenju. Naime, u SAD-u je 2014. prodaja porasla za 1.1 milijardu dolara, dok je samo tržište vrijedno 25 milijardi dolara (37).

Uz probiotike često se spominju prebiotici i simbiotici. Prebiotici su dodaci prehrani koji sadrže razne molekule koje stimuliraju aktivnost i rast probiotika. Sadržavaju vlakna i oligosaharide (33). Simbiotici su mješavina probiotika i prebiotika, koji sinergistički pospješuju rast "korisnih bakterija" (39).

## **2. Cilj istraživanja**



Cilj ovog diplomskog rada je pronaći najbolje dokaze o sigurnosti i djelotvornosti probiotika u prevenciji alergija i preosjetljivosti na hranu kod djece koji su trenutno dostupni. Pretražuje se stručna literatura prema principima farmacije utemeljene na dokazima i pri tom se traže najpouzdaniji dokazi ; sustavni pregledi randomiziranih kontrolnih studija koji odgovaraju razini dokaza 1a i randomizirane kontrolne studije koji odgovaraju razini dokaza 1b.

### **3. Materijali i metode**

U pronalaženju dokaza o sigurnosti i djelotvornosti probiotika u prevenciji alergija i preosjetljivosti na hranu u djece prvi korak je bio pretraživanje Cochrane knjižnice. Pronađen je i proučen sustavni pregled "Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity" (8) koji je uzet kao baza daljnog pretraživanja. Daljnje pretraživanje se odvijalo na stranicama MEDLINE (Pubmed), DARE i CENTRAL gdje su se prema istim kriterijima tražili sustavni pregledi randomiziranih kontrolnih studija i randomizirane kontrolne studije koje su objavljene nakon datuma izlaska temeljnog sustavnog pregleda.

Baza MEDLINE pretraživana je prema ključnim riječima "allergy", "food hypersensitivity" i "probiotics". Postavljen je filter „Clinical Trial“ „Systematic Reviews“ i, te je prilagođen „Publication date“ da se pronađu studije starije od datuma Cochrane sustavnog pregleda (8). Sljedeći korak bila je eliminacija publikacija za koje se iz naslova vidjelo da ne odgovaraju temi, odnosno u kojima predmet istraživanja nisu bila preventivna djelovanja probiotika u alergijama i preosjetljivosti na hranu. Zatim je uslijedilo čitanje sažetaka preostalih studija, te su se preostali radovi detaljnije proučavali. Na temelju toga se odlučivalo jesu li studije prikladne za uključenje (odgovaraju li kriterijima Cochrane sustavnog pregleda (8)).

Zatim je uslijedilo pretraživanje na mrežnoj stranici Cochrane knjižnice gdje su u tražilicu upisane ključne riječi: "allergy", "food hypersensitivity" i "probiotics". Postavljena je oznaka „Trials“ koja daje rezultate iz baze CENTRAL, koja indeksira kliničke pokuse. Biranjem izbornika „Trials“ možemo vidjeti koliko kliničkih pokusa na zadanu temu je indeksirano i kad su objavljeni. Nakon toga, postavljena je i oznaka „Other Reviews“ koja pokazuje koliko je drugih sustavnih pregleda i meta-analiza objavljeno na tu temu u bazi DARE (engl. Database of Abstracts of Reviews of Effect) što je jedna od baza Cochrane knjižnice koja indeksira druge sustavne preglede i pritom se daje procjena njihove kvalitete.

Nakon pretraživanja literature, prema R-AMSTAR obrascu napravljena je procjena kvalitete Cochrane sustavnog pregleda (8) i drugih pronađenih sustavnih pregleda.

### **3.1. Kriteriji odabira studija za Cochrane sustavni pregled (8)**

#### **Vrste studija**

Randomizirane i kvazirandomizirane kontrolne studije koje uspoređuju korištenje probiotika s placebo ili bez terapije, određenog probiotika s drugim probiotikom, određenog probiotika u odnosu na isti u kombinaciji sa prebiotikom (8).

#### **Vrste sudionika**

Enteralno hranjena mala djeca koja u prvih šest mjeseci života nisu imali kliničkih evidencija alergijskih bolesti ili preosjetljivosti na hranu sa i bez rizičnih faktora za alergije i preosjetljivosti na hranu.

#### **Vrste intervencija**

Probiotici su dodani humanom mlijeku ili prehrambenoj formuli za malu djecu, tijekom procesa proizvodnje ili odvojeno davani, te uspoređeni s kontrolnom skupinom (placebo ili bez terapije).

Upotreba specifičnog probiotika u usporedbi s drugim probiotikom.

Upotreba specifičnog probiotika s dodanim prebiotikom (simbiotikom) u usporedbi s kontrolnom skupinom (placebo ili bez terapije).

## **Vrste mjera ishoda**

Definicije alergijskih bolesti i preosjetljivosti na hranu moraju biti podudarne s “Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003“ (40) . Specifične alergije su identificirane kao atopične kad su potvrđene IgE odgovorom, preko testiranja kože ili serumskog testiranja na specifične IgE (RAST ili EAST ili CAP system).

### *Primarni ishodi:*

1. Sve alergijske bolesti uključujući astmu, ekceme, rinitis ili alergije na hranu (analiza ograničena na studije koje prijavljuju skup pokazatelja svih alergijskih bolesti)
2. Preosjetljivosti na hranu

### *Sekundarni ishodi:*

1. Astma
2. Dermatitis / ekcem
3. Alergijski rinitis
4. Preosjetljivost na kravlje mlijeko ili proteine soje
5. Alergije na kravlje mlijeko ili proteine soje
6. Alergije na hranu
7. Utrikarija
8. Anafilaksija

## **Potencijalna štetnost**

Parametri rasta uključujući obujam glave i porast težine tijekom uzimanja probiotika.

Troškovi uključuju analizu inkrementnog troška po preveniranom djetetu od alergijske bolesti ili preosjetljivosti na hranu. Uključuju se svi zdravstveni, obiteljski i socijalni troškovi. Troškovi analize studija iz različitih zemalja i korištenja različitih metodologija neće biti ujedinjeni u meta-analizu ali ako je moguće bit će prijavljeni odvojeno:

- djetetovo odbijanje uzimanja

- infekcija bakterijom iz probiotika

Specifična alergijska bolest ili preosjetljivost na hranu može se dijagnosticirati na temelju:

- povijesti povratnih i trajnih simptoma koji su karakteristični za alergijske bolesti ili preosjetljivost na hranu
- kliničke dijagnoze alergijske bolesti ili intolerancije na hranu koja je temeljena na kliničkim otkrićima uz prethodno navedenom povijesti simptoma
- kliničke alergijske bolesti ili intolerantnosti na hranu potvrđene testiranjem koji uključuje detekciju senzitivacije na alergen preko testiranja na koži ili serumskog testiranja na specifični IgE, astme potvrđene testiranjem respiratorne funkcije na prisutnost bronhalne hiperreaktivnosti i preosjetljivosti na hranu potvrđene izazovom eliminacije.

Korištene su sljedeće definicije alergijskih bolesti prema godinama života:

- Incidencija alergijskih bolesti u male djece: alergijske bolesti koje se javljaju u prve dvije godine života
- Incidencija alergijskih bolesti u djetinjstvu: alergijske bolesti koje se javljaju u prvih 10 godina života (ili do zadnje prijave između druge i desete godine)
- Prevalencija alergijskih bolesti u djetinjstvu: alergijske bolesti koje su postojale između druge i desete godine života
- Alergijske bolesti u adolescenciji: alergijske bolesti između 10. i 18. godine života
- Alergijske bolesti u odrasloj dobi: alergijske bolesti u starijih od 18 godina

### **3.2. Metode pretraživanja za identifikaciju studija**

Korišteno je standardno pretraživanje Cochrane Neonatal Review Grupe. Navedeno podrazumijeva elektronsko pretraživanje Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library, izdanje 1. 2007.), MEDLINE (1966 – veljača 2007.), EMBASE (1980 – veljača 2007.), CINAHL (1982 – veljača 2007.) te prethodnih sustavnih pregleda koji uključuju reference, sažetke, konferencije (Pediatric Academic Societies 1998.–2007.). Pretraživanje MEDLINE uključuje sljedeće ključne riječi, uz pomoć polja pretraživanja sažetaka, MeSH naslova, tipova publikacija, predmeta naslovne riječi, riječi teksta, i naslova: Pretraživanje svih polja za ( infant\* OR newborn\* OR neonat\* OR pediatric\* OR paediatric\*) AND (probiotic\* OR Lactobacillus OR Bifidobacterium) su provedena. Pretraživanje je ograničeno na (random\* OR trial\* OR comparative study OR controlled study). Pretraživanje EMBASE uključuje korištenje sljedećih uvjeta: '(probiotic.mp OR lactobacillus/exp OR lactobacillus.mp OR bifidobacterium/exp OR bifidobacterium.mp) AND (infants OR newborn) AND (clinical OR random)'. Nisu primjenjivane restrikcije jezika.

### 3.3. Prikupljanje podataka i analiza

Prikladnost studija za uključivanje je individualno razmotreno prema svakom autoru sustavnog pregleda. Kriteriji i standardne metode Cochrane Neonatal Review Grupe su korištene kako bi se procijenila metodološka kvaliteta uključenih studija. Kvaliteta uključenih studija je procijenjena na temelju prikladne randomizacije, razvrstavanju, prikrivanju, osljepljivanju roditelja ili ocjenjivača, i sveukupne provedbe kod svih randomiziranih individualaca. Svaki autor sustavnog pregleda odvojeno je izdvajao podatke odvojeno. Podaci su uspoređeni i neusklađenosti razriješene konsenzusom. Standardne metode Neonatal Review Grupe su upotrijebljene za sintezu podataka. Efekti su izraženi pomoću relativnog rizika (RR), rizika razlike (RD) i 95% intervala povjerljivosti (CI) za kategorične podatke i razlike izmjerene važnosti i 95% CI za kontinuirane podatke. Podatci su pretraženi na heterogenost pomoću chi-square testa. Heterogenost je kvantificirana I<sup>2</sup> statistikom. Model popraavljenog efekta je korišten za meta analize koje su uključivale malu djecu, intervencije su slične i nema značajnih heterogenosti. Izvori heterogenosti su istražene u podgrupama analize.

Sljedeće usporedbe su definirane:

1. Probiotici uspoređeni s kontrolom (sve studije)
2. Određeni probiotici u usporedbi s kontrolom
3. Jedan probiotik u odnosu na drugi

Sljedeće podgrupe analize su definirane unutar navedenih usporedbi.

1. Prema genetskoj predispoziciji na alergije i preosjetljivost na hranu:
  - a. Mala djeca s visokim rizikom za alergije ili preosjetljivost na hranu (barem jedan blizak rođak s alergijama ili preosjetljivošću na hranu)
  - b. Mala djeca s niskim rizikom za alergije ili preosjetljivosti na hranu ili neselekcionirana na temelju genetske predispozicije
2. Prema metodi hranjena djece:
  - a. Djeca hranjena humanim mlijekom
  - b. Djeca hranjena standardnom formulom kravljeg mlijeka
  - c. Djeca hranjena s hipoalergijskom formulom (koja sadrži hidrolizirani ili elementarni protein)
3. Prema intervenciji s probiotikom:
  - a. Djeca suplementirana prebiotikom
  - b. Djeca koja nisu suplementirana prebiotikom
4. Prema trajanju suplementiranja:
  - a. Rano (kroz prvih par dana), kratkotrajno (danima)
  - b. Prolongirano (tjedni ili mjeseci)
5. Prema stupnju razvoja djeteta ili težini pri porodu:
  - a. Rođena u odgovarajuće vrijeme
  - b. Prerano rođena djeca (prije 37. tjedna) ili s malom težinom (<2500g)

Studije koje uključuju druge alergijske intervencije (npr. Majčine mjere izbjegavanja određene hrane ili redukcije vanjskih alergena) u tretmanu ali ne u kontrolnoj grupi su isključene. Studije koje su imale ostale alergijske preventivne intervencije u oba tretmana u kontrolnoj skupini su ispunjavale uvjete.

Analiza osjetljivosti je izvedena da bi se utvrdilo je li na zaključke imala utjecaj činjenica da su uključene i razmotrene samo one studije s adekvatnom metodologijom, definirane kao adekvatno randomizirane i odgovarajuće oslijepljene (prilikom intervencije i mjerenja) , i sa manje od 10% gubitaka ispitanika u prikupljanju dugoročnih podataka.

### **3.4. Procijena kvalitete sustavnih pregleda**

Ljudski interes za zdravstvenu skrb je svakim danom sve veći, stoga i broj informacija i istraživanja u zdravstvu raste. U moru velikog broja informacija zdravstveni radnik mora moći pronaći one najispravnije i izvest iz njih odgovarajuće zaključke. Iz takve je potrebe proizašla znanost sinteze istraživanja u zdravstvenoj skrbi zahvaljujući dugogodišnjem radu Archibalda Cochranea (1909. – 1988.) (41). Cilj takve sinteze istraživanja je sakupiti, ispitati i sustavno procijeniti podatke iz istraživanja koja odgovaraju na pažljivo izrađena istraživačka pitanja modela PICO (engl. Patient, Intervention, Comparison, Outcome). Sastavljena pitanja traže jasne i nedvosmislene odgovore koji zdravstvenom radniku govore o problematičnoj populaciji pacijenata, razmatranim intervencijama, alternativnim intervencijama za usporedbu i o kliničkom ishodu (42). Sustavne preglede odlikuje objektivni pristup, koji se temelji na znanosti istraživačke sinteze sa specifičnom namjerom i ciljem da se umanjuje pristranost. Međutim, nisu svi sustavni pregledi jednako pouzdani i dovoljno dobro napravljeni da se odgovarajuće umanjuje pristranost. Iz tog se razloga razvila potreba da se naprave metode pomoću kojih možemo procijeniti kvalitetu sustavnih pregleda i uspoređivati ih. Jedna od njih, korištena u radu, je R-AMSTAR upitnik koji procjenjuje 11 najvažnijih svojstava sustavnog pregleda. R-AMSTAR upitnik je izabran zbog svoje pouzdanosti, reproducibilnosti i učestalog korištenja među profesionalnim zdravstvenim udrugama. Kvantitativna mjera ljestvice R-AMSTAR su bodovi za svaku od individualnih 11 domena. Bodovi svake domene u rasponu su od 1 do 4 (najveći broj bodova), a R-AMSTAR ukupni zbroj bodova je u rasponu od 11 do 44 (najveći broj bodova). Stoga; ukupan rezultat od 44 boda pokazuje da su svi kriteriji izvrsnosti sustavnog pregleda zadovoljeni dok ukupni rezultat od 11 bodova pokazuje da nijedan od R-AMSTAR kriterija nije zadovoljen među navedenih 11 domena (43).

## REVIDIRANI AMSTAR (43)

### 1. Jesu li autori definirali protokol prije („a priori“) početka provedbe istraživanja?

Ako zadovoljava 3 kriterija →4

Ako zadovoljava 2 kriterija →3

Ako zadovoljava 1 kriterij → 2

Ako zadovoljava 0 kriterija →1

Kriteriji:

|  |
|--|
| (A) „a priori“ dizajn je spomenut  |
| (B) Navedeni su kriteriji uključenja   |
| (C) Istraživačko pitanje je navedeno prema PICO/PIPO modelu (engl. <i>population, intervention, comparison/prediction, outcome</i> ) |

### 2. Jesu li dva autora neovisno birali studije i vadili podatke?

Ako zadovoljava 3 kriterija →4

Ako zadovoljava 2 kriterija →3

Ako zadovoljava 1 kriterij →2

Ako zadovoljava 0 kriterija →1

Kriteriji:

|   |
|---|
| (A) Trebalo bi u radu biti spomenuto, izravno ili posredno, da su <u>najmanje dvije</u> nezavisne osobe vadile podatke. |
| (B) U radu je opisano kako je postignut konsenzus (suglasje) ako se dva autora nisu slagala u procjeni.                 |
| (C) Neslaganje među autorima koji su birali studije ili vadili podatke je prikladno riješeno, izravno ili posredno      |

### 3. Je li provedena opsežna pretraga literature?

Ako zadovoljava 4 ili 5 kriterija →4

Ako zadovoljava 3 kriterija →3

Ako zadovoljava 2 kriterija →2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija →1

Kriteriji:



|  |
|--|
| (A) Trebala bi biti pretražena barem dva elektronička izvora.  |
| (B) U radu moraju biti navedene godine za koje je napravljeno pretraživanje i pretražene baze podataka (primjerice, CENTRAL, EMBASE i MEDLINE).  |
| (C) Ključne riječi i/ili MeSH termini trebaju biti navedeni i gdje je moguće treba navesti strategiju pretraživanja tako da se može pratiti proces filtriranja uključenih članaka.   |
| (D) Kao dodatak elektroničkim bazama podataka (PubMed, EMBASE, MEDLINE), svaka pretraga bi trebala biti nadopunjena konzultiranjem Current Contents, pregleda literature, knjiga, specijaliziranih registara ili eksperata u određenom području istraživanja, i pregledavanjem referencija u pronađenim studijama. |
| (E) Časopisi su ručno pretraženi (primjerice, definiranje značajnih časopisa u nekom području i provođenje ručne pretrage (stranica po stranica), pretraga njihova cjelokupnog sadržaja tražeći potencijalno prihvatljive studije).  |

#### 4. Je li status publikacije (npr. „siva literatura“) korišten kao kriterij uključenja?

(„Siva literatura“ je literatura proizvedena na svim razinama uprave, akademske zajednice, poduzeća i industrije u tiskanom ili elektroničkom obliku, ali bez kontrole komercijalnih izdavača. Primjeri mogu biti, ali nisu ograničeni na disertacije i zbornike sa znanstvenih sastanaka.)

Ako zadovoljava 3 kriterija →4

Ako zadovoljava 2 kriterija →3

Ako zadovoljava 1 kriterij → 2

Ako zadovoljava 0 kriterija →1

Kriteriji:

|   |
|---|
| (A) Autori bi trebali navesti da su pretražili radove bez obzira na vrstu publikacije.  |
| (B) Autori bi trebali navesti jesu li ili nisu isključili bilo kakva izvješća (iz sustavnog pregleda) temeljem njihova publikacijskog statusa, jezika i slično. |
| (C) Radovi koji nisu na engleskom jeziku su prevedeni ili su osobe koje su ih pročitale dovoljno obrazovane za taj strani jezik.                                |
| (D) Nisu navedena ograničenja u smislu jezika na kojem je rad objavljen ili priznavanja i članaka koji nisu na engleskom jeziku.                                |

#### 5. Je li naveden popis studija (uključenih i isključenih)?

Ako zadovoljava 4 kriterija →4

Ako zadovoljava 3 kriterija →3

Ako zadovoljava 2 kriterija →2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija →1

Kriteriji:

|  |
|--|
| (A) U radu treba biti tablica/lista/ ili broj <b>uključenih</b> studija; samo popis referencija nije dovoljan.   |
| (B) U redu je ako se tablica/lista/ili broj <b>isključenih</b> studija nalazi bilo u članku bilo u dodatnom izvoru (primjerice, na mrežnim stranicama). (Isključene studije se odnose na one studije koje su ozbiljno razmatrane na temelju naslova i/ili sažetka, ali isključene nakon čitanja cijelog teksta). |
| (C) Autor je zadovoljavajuće/dovoljno obrazložio <b>razlog za isključenje</b> ozbiljno razmatranih studija.  |
| (D) Osoba koja čita članke može <b>ući u trag</b> uključenim i isključenim studijama bilo gdje u bibliografiji članka, referencama ili dodatnim izvorima.  |

## 6. Jesu li navedena obilježja uključenih studija?

Ako zadovoljava 3 kriterija →4

Ako zadovoljava 2 kriterija →3

Ako zadovoljava 1 kriterij → 2

Ako zadovoljava 0 kriterija →1

Kriteriji:

|   |
|---|
| (A) U skupnom obliku kao što je tablica, trebali bi biti navedeni podaci iz izvornih studija o sudionicima, intervencijama <b>i</b> ishodima.   |
| (B) Navesti raspone <b>relevantnih</b> obilježja iz analiziranih studija (primjerice, trebali bi biti navedeni dob, rasa, spol, važni socioekonomski podatci, status bolesti, trajanje, težina ili druge bolesti.)                        |
| (C) Navedene informacije izgledaju potpune i precizne (ovo se može smatrati subjektivnom procjenom. Tijekom čitanja rada, ima li što upitno vezano za obilježja uključenih studija? Ako da, navesti potrebne informacije i obrazloženje). |

## 7. Je znanstvena kvaliteta uključenih studija procijenjena i dokumentirana?

Ako zadovoljava 4 kriterija →4

Ako zadovoljava 3 kriterija →3

Ako zadovoljava 2 kriterija →2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija →1

Kriteriji:

|  |
|--|
| (A) Trebala bi biti navedena „a priori“ metoda procjene (primjerice, za studije o djelotvornosti, jesu li autori odlučili uključiti samo randomizirane, dvostruko-slijepe, placebom kontrolirane studije, ili one koje su opisale prikrivanje razvrstavanja ispitanika kao kriterij uključenja); za druge tipove studija alternativne stavke će biti relevantne. |
| (B) Čini se da je znanstvena kvaliteta uključenih studija smisljena.   |
| (C) Rasprava/priznavanje/svijest o razini dokaza.  |

|  |
|--|
| (D) Kvaliteta dokaza bi trebala biti rangirana temeljem definiranih instrumenata.<br>(Definirani instrument je ljestvica koja rangira razinu dokaza, npr. GRADE [Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.] |
|--|

**8. Je li znanstvena kvaliteta uključenih studija prikladno korištena pri formiranju zaključka?**

Ako zadovoljava 4 kriterija →4

Ako zadovoljava 3 kriterija →3

Ako zadovoljava 2 kriterija →2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija →1

Kriteriji:

|  |
|--|
| (A) Rezultati provjere metodološke strogosti i znanstvene kvalitete bi trebali biti razmotreni u analizi i zaključku sustavnog pregleda. |
| (B) Rezultati provjere metodološke strogosti i znanstvene kvalitete su <b>eksplicitno navedeni</b> u formuliranju preporuka.             |
| (C) Postoje zaključci koji su integrirani/vode prema konsenzusnoj kliničkoj tvrdnji.   |
| (D) Ova konsezusna klinička tvrdnja vodi prema reviziji ili potvrdi praktičnih kliničkih smjernica.                                      |

**9. Jesu li metode korištene za kombiniranje rezultata studija prikladne?**

Ako zadovoljava 4 kriterija →4

Ako zadovoljava 3 kriterija →3

Ako zadovoljava 2 kriterija →2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija →1

Kriteriji:

|  |
|--|
| (A) Navođenje kriterija koji su korišteni za procjenu jesu li analizirane studije dovoljno slične da se skupno analiziraju (spoje u jednu analizu)?  |
| (B) Za spojene rezultate, treba se napraviti test koji osigurava da su se studije mogle kombinirati, da se ocijeni njihova homogenost (hi-kvadrat test za homogenost, $I^2$ ).   |
| (C) Postoji li informacija o heterogenosti studija ili ta informacija nedostaje?   |
| (D) Ako postoji heterogenost, trebao bi se koristiti „random effects“ model meta-analize i/ili bi se trebao uzeti u obzir razlog (klinička prikladnost) zašto su studije kombinirane (je li razumno kombinirati te studije?), ili je to izričito navedeno. |
| (E) Ako postoji homogenost, treba navesti razlog ili statistički test.   |

**10. Je li ocijenjena mogućnost pristranosti u objavljivanju (engl. publication bias), odnosno jesu li uključene studije dale pretežno pozitivne rezultate (tzv „file**

**drawer“ učinak – znači da autori studija koje daju negativne rezultate „gurnu u ladicu“ i ne objave ih)?**

Ako zadovoljava 3 kriterija →4

Ako zadovoljava 2 kriterija →3

Ako zadovoljava 1 kriterij →2

Ako zadovoljava 0 kriterija →1

Kriteriji:

|  |
|--|
| (A) Autori spominju mogućnost pristranosti u objavljivanju ili učinka „ladice“.  |
| (B) Procjena pristranosti u objavljivanju trebala bi uključivati grafički prikaz (npr. <i>funnel plot</i> i druge dostupne testove). |
| (C) Korišteni su odgovarajući statistički testovi za procjenu pristranosti u objavljivanju (npr. <i>Egger regression test</i> ).     |

**11. Je li naveden sukob interesa?**

Ako zadovoljava 3 kriterija →4

Ako zadovoljava 2 kriterija →3

Ako zadovoljava 1 kriterij →2

Ako zadovoljava 0 kriterija →1

Kriteriji:

|   |
|---|
| (A) Naveden je izvor potpore.   |
| (B) Nema sukoba interesa. Ovo je subjektivno i može zahtijevati zaključivanje iz drugih informacija ili traženje odgovarajućih informacija. |
| (C) Ispitano je postoji sukob interesa u uključenim <b>primarnim</b> studijama.   |

## **4. Rezultati**

## 4.1. Rezultati Cochrane sustavnog pregleda

### 4.1.1. Opis studija

#### Karakteristike studija koje su uključene u sustavni pregled

Abrahamsson 2007 (44)

|              |  |
|--------------|--|
| Metode       | <p><i>Randomizacija:</i> da, korištena lista raspodjele, probiotici ili placebo randomizirano raspodijeljeni u boce</p> <p><i>Osljepljivanje intervencije:</i> da, korišten placebo</p> <p><i>Osljepljivanje ishoda:</i> da</p> <p><i>Gubitak iz praćenja:</i> isključenje zbog nedovoljne suradljivosti. Na kraju studije: probiotik grupa 95/117 (81%), placebo grupa 93/115 (81%)</p> <p><i>ITT:</i> da</p> |
| Sudionici    | <p><i>Kriterij uključenja:</i> 232 obitelji sa alergijskim bolestima (sa jednim ili više članovima obitelji koji su skloni ekcemu, astmi, gastrointestinalnim alergijama, alergijskoj urtikariji ili alergijskom rinokonjuktivitisu)</p> <p><i>Kriterij isključenja:</i> ako majka prijavi alergije na kikiriki. Djeca koja su bila na intenzivnoj njezi u prvih mjesec dana.</p>                              |
| Intervencije | <p><i>Terapija</i> (n= 117): <i>Lactobacillus reuteri</i> (sušeno smrzanjem, suspendirano u kokosovom i kikirikijevom ulju) kod majki 4 tjedna prenatalno, i majkama i bebama 12 mjeseci postnatalno</p> <p><i>Kontrola</i> (n=115): placebo (jednako ulje)</p> <p><i>Ko-intervencije:</i> djeca dojena. Prilikom odvikavanja, davana whey hidrolizirana formula do 6 mjeseci (obe grupe).</p>                 |

|                        |  |               |
|------------------------|--|---------------|
| Ishodi                 | <p><i>Primarni ishodi:</i> ekcemi i senzitivizacija u prve dvije godine.</p> <p><i>Ostali ishodi:</i> praćenje strukturiranim telefonskim intervjuom od strane istraživačkih sestara.</p> <p>Ekcemi: potvrđeni od liječnika. Korištena SCORAD ljestvica. Opisani kao pruritični, kronični, ili kronično relapsirajući neinfektivni dermatitisi sa tipičnim osobinama i razvojem.</p> <p>Senzitivizacija: skin prick testovi sa 6, 12 i 24 mjeseca. Specifični IgE izmjeren CAP sistemom.</p> |               |
| Napomene               | <p><i>Sponzori:</i> BioGaia AB, Stockholm, Švedska, Ekhaga Fondacija, Fondacija za srce i pluća, Vijeće za istraživanje za jugoistočnu Švedsku, Švedska asocijacija za astmu i alergije, Istraživačko vijeće sveučilišne bolnice Linkoping, Švedska</p>  |               |
| Rizik pristranosti     |  |               |
| Stavka                 | Procjena autora  | Opis          |
| Prikrivanje raspodjele | Da   | A – adekvatna |

Bin- Nun 2005 (45)

|              |  |
|--------------|--|
| Metode       | <p><i>Randomizacija:</i> da, metoda nije prijavljena</p> <p><i>Osljepljivanje intervencija:</i> da</p> <p><i>Osljepljivanje ishoda:</i> da</p> <p><i>Gubitak iz praćenja:</i> da, prijavljena 3 (2%) djeteta koja su isključena iz analize</p> <p><i>ITT:</i> da</p>   |
| Sudionici    | <p><i>Kriterij uključenja:</i> prijevremeno rođena djeca &lt; 1500g težine pri porodu</p> <p><i>Kriterij isključenja:</i> nije prijavljen</p>  |
| Intervencije | <p><i>Tretman (n= 72):</i> uobičajena prehrana plus svakodnevni probiotički dodaci prehrani ABC Dophilus (Solgar) otopljeno u 3mL majčinog mlijeka ili u 3mL Similac special care formula (Abbott Laboratories, Abbott, IL) kada majčino mlijeko nije dostupno.</p> <p><i>Kontrola (n=73):</i> uobičajena prehrana plus svakodnevni dodatak prehrani 3mL majčinog mlijeka (bez dodatka) ili formula prehrane</p> |

|          |  |
|----------|--|
|          | bez dodataka) kada je majčino mlijeko nedostupno.  |
| Ishodi   | <i>Primarni ishodi:</i> klinička i radiološka dijagnoza NEC prema Bell kriteriju<br><i>Ostali ishodi:</i> djeca pregledavana u tjednim intervalima na intoleranciju na hranu (proljev abdominalna distenzija ili povraćanje), sepsa Nije prijavljivana alergija ni preosjetljivost na hranu. |
| Napomene | <i>Sponzori:</i> Stephen Hammerman i Mirsky istraživački fond  |

|                           |                 |             |
|---------------------------|-----------------|-------------|
| Rizik pristanosti         |                 |             |
| Stavka                    | Procjena autora | Opis        |
| Prikrivanje razvrstavanja | Nejasna         | B – nejasan |

Brunser 2006b (46)

|              |  |
|--------------|--|
| Metode       | <i>Randomizacija:</i> da, kompjutorski napravljena randomizacijska tablica<br><i>Osljepljivanje intervencije:</i> da, identifikacijskim kodovima<br><i>Osljepljivanje ishoda:</i> da<br><i>Gubitak iz praćenja:</i> 40/116 (34%)<br><i>ITT:</i> da   |
| Sudionici    | <i>Kriterij uključenja:</i> zdrava novorođenčad rođena u odgovarajućem terminu, 3.5 mjeseca stara, pri rođenju teška 3000-4200g<br><i>Kriterij isključenja:</i> antibiotiska terapija u mjesecu pred uključenje, više poroda, postojanje malnutricije ili gastrointestinalne, renalne ili kronične bolesti   |
| Intervencije | <i>Tretman (n=32):</i> prebiotička grupa primala je kontrolnu formulu sa FOS koncentracijom 2g/L (Raftilose P95, Orafti, Tienen, Belgija), ili<br><i>Tretman 2 (n=25):</i> probiotička grupa primala je kontrolnu formulu obogaćenu sa 10 <sup>8</sup> <i>Lactobacillus johnsonii</i> po gramu praška<br><i>Kontrola (n=33):</i> standardna formula za |



|                           |  |               |
|---------------------------|--|---------------|
|                           | <p>novorođenčad (Nan 2, Nestle Chile, Santiago, Čile).</p> <p><i>Kointervencije:</i> novorođenčad nisu smjela uzimati jogurte ili koju drugu fementiranu hranu.</p>                                      |               |
| Ishodi                    | <p><i>Primarni ishodi:</i> mikrobiom kolona</p> <p><i>Ostali ishodi:</i> težina i visina prijavljena svakih 15 dana od strane istražne sestre. Alergije i preosjetljivost na hranu nisu prijavljene.</p> |               |
| Napomene                  | <p><i>Sponzori:</i> nisu prijavljeni. Autori su se pridružili Nestec Ltd., Vevey, Švicarska, i Nestlé Research Center, Vers-chez-les-Blanc, Švicarska</p>  |               |
| Rizik pristranosti        |  |               |
| Stavka                    | Procjena autora  | Opis          |
| Prikrivanje razvrstavanja | Da   | A – adekvatan |

#### Kalliomaki 2001 (47)

|              |   |
|--------------|---|
| Metode       | <p><i>Randomizacija:</i> da, računalom</p> <p><i>Osljepljivanje intervencija:</i> da, <i>Lactobacillus GG</i> i placebo kapsule i sastav su imale identičan izgled, miris i okus</p> <p><i>Osljepljivanje ishoda:</i> da</p> <p><i>Gubitak iz praćenja:</i> 27/159 (17%)</p> <p><i>ITT:</i> da</p>                |
| Sudionici    | <p><i>Kriterij uključenja:</i> obiteljska povijest atopičnih bolesti: <math>\geq 1</math> član obitelji (majka, otac ili stariji brat ili sestra) sa atopičnim ekcemom, alergijskim rinitisom ili astmom. Obitelji su uključene u postnatalnoj klinici.</p> <p><i>Kriteriji isključenja:</i> nisu prijavljeni</p> |
| Intervencije | <p><i>Tretman (n=77):</i> <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> davan majkama prije poroda i 6 mjeseci poslije poroda; ako nisu dojena davan posebno djeci</p> <p><i>Kontrola (n=82):</i> placebo (mikrokristalična celuloza)</p> <p><i>Kointervencije:</i> nisu prijavljene</p>                                      |

|                           |   |               |
|---------------------------|---|---------------|
| Ishodi                    | <i>Primarni ishodi:</i> atopične bolesti sa 2 i 4 godine<br><i>Ostali ishodi:</i> osljepljena procjena liječnika za atopiju<br>Senzitizacija mjerena skin prick testom sa 6, 12, i 24 mjeseca i testom na ukupne i totalne specifične IgE sa 3, 12 i 24 mjeseca |               |
| Napomene                  | <i>Sponzori:</i> Finska fondacija za pedijatrijska istraživanja, Nacionalna tehnološka agencija Finske i Alergijska istraživačka skupina u Finskoj  |               |
| Rizik pristranosti        |   |               |
| Stavka                    | Procjena autora   | Opis          |
| Prikrivanje razvrstavanja | Da  | A – adekvatna |

Kukkonen 2006 (48)

|              |  |
|--------------|--|
| Metode       | <i>Randomizacija:</i> računalom napravljena block randomizacija<br><i>Osljepljivanje intervencija:</i> da, korišten placebo<br><i>Osljepljivanje ishoda:</i> da<br><i>Gubitak iz praćenja:</i> 298/1223 (24%)<br><i>ITT:</i> da  |
| Sudionici    | <i>Kriterij uključenja:</i> trudnice kojima je (ili njihovim partnerima) dijagnosticirana alergijska bolest.<br><i>Kriterij isključenja:</i> novorođenčad rođena prije 37. tjedna trudnoće, koja imaju velike malformacije ili su B-blizanci   |
| Intervencije | <i>Tretman</i> (n=610): majke su uzimale 1 kapsulu dnevno 2-4 tjedna prije poroda ( <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> (ATCC 53103), $5 \times 10^9$ cfu; <i>L rhamnosus LC705</i> (DSM7061), $5 \times 10^9$ cfu; <i>Bifidobacterium breve Bb99</i> (DSM 13692), $2 \times 10^8$ cfu; i <i>Propionibacterium freudenreichii ssp. shermanii JS</i> (DSM 7076), $2 \times 10^9$ cfu. Novorođenčad je dobivala 1 otvorenu kapsulu koja je sadržavala isti probiotik pomiješan sa 20 kapi šećernog sirupa sa 0.8 g galakto-oligosaharida jednom dnevno 6 mjeseci nakon poroda. |

|                           |   |               |
|---------------------------|---|---------------|
|                           | <p><i>Kontrola</i> (n = 613) : majke i novorođenčad su uzimali kapsule mikrokristalične celuloze, a novorođenčad je dobivala šećerni sirup bez galakto-oligosaharida.</p> <p><i>Kointervencije</i>: formula temeljena na kravljem mlijeku je zamijenila majčino kada je ono bilo nedostavno. Hipoalergenska formula je korištena.</p>   |               |
| Ishodi                    | <p><i>Primarni ishodi</i>: alergijska bolest (alergija na hranu, ekcem, astma, alergijski rinitis) i atopična bolest (IgE asocirana) sa 2 godine</p> <p><i>Ostali ishodi</i>: ekcemi i IgE senzitivizacija</p> <p>Pregled kod liječnika sa 3, 6 i 24 mjeseca</p> <p><i>Definicije</i>:</p> <p>Alergija na hranu dijagnosticirana otvorenim izazovom na hranu.</p> <p>Ekcemi dijagnosticirani prema UK workingu. Raznolikost ekcema prema SCORAD ljestvici.</p> <p>Astma ako su 2 ili više liječnika dijagnosticirali piskutave epizode uz dugotrajan kašalj.</p> <p>Senzitivizacija skin prick testom i testom na alergen specifični IgE.</p> |               |
| Napomene                  | <p><i>Sponzori</i>: Valio Ltd; dva autora zaposlena u Valio Ltd.</p>  |               |
| Rizik pristranosti        |   |               |
| Stavka                    | Procjena autora   | Opis          |
| Prikrivanje razvrstavanja | Da  | A – adekvatna |

Lin 2005 (49)

|              |   |
|--------------|---|
| Metode       | <p><i>Randomizacija</i>: da</p> <p><i>Osljepljivanje intervencije</i>: ne</p> <p><i>Osljepljivanje ishoda</i>: da</p> <p><i>Gubitak iz praćenja</i>: nije prijavljen</p> <p><i>ITT</i>: da</p>        |
| Sudionici    | <p><i>Kriterij uključenja</i>: novorođenčad sa težinom pri porodu &lt;1500g koja su se hranila enteralno i preživela više od 7 dana od poroda</p> <p><i>Kriterij isključenja</i>: nije prijavljen</p> |
| Intervencije | <p><i>Tretman</i> (n=180): Infloran (<i>L. acidophilus</i>)</p>   |

|                           |  |               |
|---------------------------|--|---------------|
|                           | [min 1 004 356] i <i>B. infantis</i> [min 1 015 697]<br>125 mg/kg po dozi dva puta na dan sa majčinim mlijekom<br><i>Kontrola</i> (n= 187): majčino mlijeko bez dodataka probioika         |               |
| Ishodi                    | <i>Primarni ishodi</i> : incidencija i ozbiljnost NEC<br><i>Ostali ishodi</i> : prijavljene infekcije s probiotičkim bakterijama.<br>Alergije i preosjetljivosti na hranu nisu prijavljene |               |
| Napomene                  | Nisu prijavljeni sukobi interesa   |               |
| Rizik pristranosti        |  |               |
| Stavka                    | Procjena autora  | Opis          |
| Prikrivanje razvrstavanja | Da   | A – adekvatna |

Puccio 2007 (50)

|              |  |
|--------------|--|
| Metode       | <i>Randomizacija</i> : da, metoda nije prijavljena<br><i>Osljepljivanje intervencije</i> : da, kodiranjem<br><i>Osljepljivanje ishoda</i> : da<br><i>Gubitak iz praćenja</i> : 41/138 (30%)<br><i>ITT</i> : da   |
| Sudionici    | <i>Kriterij uključenja</i> : zdrava, rođena u odgovarajućem terminu (>37 tjedana) novorođenčad čije su majke odlučile da neće doći iza 14. Dana. Bebe su <14 dana stare, teške 2500 – 4500g.<br><i>Kriterij isključenja</i> : ako su već sudjelovali u nekoj kliničkoj studiji ili imaju dijagnozu kongenitalne bolesti koja bi mogla utjecati na normalan rast ili ako su imali postnatalnu bolest ili rehospitalizirani na više od 2 dana ili primali antibiotiski tretman u vremenu uključivanja u studiju. |
| Intervencije | Eksperimentalne i kontrolne formule sadržavale su prašak krvljeg mlijeka (Nan, Nestlé, Vevey, Švicarska)<br><i>Tretman</i> (n=69): $2 \times 10^7$ cfu <i>Bifidobacterium longum</i> BL999 (BAA-999, designation (9:1)<br><i>Kontrola</i> (n=69): nije bilo dodanog probiotika ili prebiotika.<br><i>Kointervencije</i> : nisu prijavljene   |

|                            |   |               |
|----------------------------|---|---------------|
| Ishodi                     | <i>Primarni ishodi:</i> porast težine tijekom prva 4 mjeseca<br><i>Ostali ishodi:</i> sigurnost i tolerancija na formulu.<br>Alergije i preosjetljivosti na hranu nisu prijavljene. |               |
| Napomene                   | <i>Sponzori:</i> Nestlé Nutrition, Nestec Ltd., Vevey, Switzerland  |               |
| Rizik pristranosti         |   |               |
| Stavka                     | Procjena autora   | Opis          |
| Prikriivanje razvrstavanja | Da  | A – adekvatan |

#### Rautava 2002 (51)

|              |  |
|--------------|--|
| Metode       | <i>Randomizacija:</i> da, metoda nije prijavljena<br><i>Osljepljivanje intervencije:</i> da, placebo korišten<br><i>Osljepljivanje ishoda:</i> dvostruko slijepa studija<br><i>Gubitak iz praćenja:</i> da, 97/159 (61%) isključeni zbog nedostatnog dojenja ili suradljivosti<br><i>ITT:</i> da   |
| Sudionici    | <i>Kriterij uključenja:</i> 159 trudnih žena iz obitelji s atopijom u povijesti. Temeljeno na prijavljenoj kliničkoj povijesti atopičnih ekcema, alergijskog rinokonjuktivitisa ili astme. Uključena su djeca samo ako su dojena i ako je majka uzimala probiotike ili placebo do djetetevog 3. Mjeseca.<br><i>Kriterij isključenja:</i> nije prijavljen |
| Intervencije | <i>Tretman (n=30):</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> soja GG (ATCC 53103; Dnevna doze, 2×10 <sup>10</sup> cfu; Valio Ltd, Helsinki, Finland) tijekom 4 tjedna prije poroda i tijekom poroda<br><i>Kontrola (n=32):</i> placebo (mikrokristalična celuloza; Valio Ltd)<br><i>Kointervencije:</i> nisu prijavljene  |
| Ishodi       | <i>Primarni ishodi:</i> imunoprotektivni potencijal majčinog mlijeka, procijenjen na količinu  |

|                           |   |             |
|---------------------------|---|-------------|
|                           | antiinflamatornog tranformnog faktora rasta beta 2 u mlijeku<br><i>Ostali ishodi:</i> dječja klinička povijest i status sa 3 ,6, 12, 18 i 24 mjeseca<br>Atopični ekcem potvrđen ako je detektiran: pruritus, tipične moroflogije i distribucije i u kroničnom relapsu<br>Alergija na kravlje mlijeko: potvrđena dvosturko slijepi placebo kontroliranim izazovom na kravlje mlijeko, kada simptomi, klinički znaci, ili skin prick test rezultati to potvrđuju. |             |
| Napomene                  | <i>Sponzori:</i> nisu prijavljeni   |             |
| Rizik pristranosti        |   |             |
| Stavka                    | Procijena autora  | Opis        |
| Prikrivanje razvrstavanja | Nejasan   | B – nejasan |

#### Rautava 2006 (52)

|              |   |
|--------------|---|
| Metode       | <i>Randomizacija:</i> da, metoda nije prijavljena<br><i>Osljepljivanje intervencije:</i> da, korišten placebo<br><i>Osljepljivanje ishoda:</i> nije prijavljeno<br><i>Gubitak iz praćenja:</i> 9/81 (11%)<br><i>ITT:</i> da   |
| Sudionici    | <i>Kriterij uključenja:</i> potreba za umjetnim hranjenjem prije 2 mjeseca starosti.<br><i>Kriterij isključenja:</i> novorođenčad sa kroničnom bolesti  |
| Intervencije | 81 dijete je randomizirano za primanje formule (Enfamil, Mead Johnson Nutritionals, Evansville, IN)<br><i>Tretman</i> (n=38): $1 \times 10^{10}$ cfu <i>Lactobacillus rhamnosus</i> ( <i>Lactobacillus GG</i> , American type culture collection 53103, Valio Ltd., Helsinki, Finland) i <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12 (Chr.Hansen, Hoersholm, Denmark) dnevno do starosti od 12 mjeseci<br><i>Kontrola</i> (n=43): placebo (mikrokristalična celuloza).<br><i>Kointervencije:</i> nisu prijavljene |
| Ishodi       | <i>Primarni ishodi:</i> efekti probiotičke  |

|                           |   |             |
|---------------------------|---|-------------|
|                           | suplementacije u smanjivanju rizika<br>infektivnih bolesti u djece koja su manje od<br>preporučenih 6 mjeseci isključivo dojena<br><i>Ostali ishodi:</i> klinički pregled sa 3, 7 i 12<br>mjeseci<br>Atopični ekcem: kriterij po Hanifinu<br>Alergije na kravlje mlijeko: potvrđena<br>dvostruko slijepim placebo kontroliranim<br>izazovom na kravlje mlijeko.<br>Skin prick testovi su izvedeni pri 7 i 12<br>mjeseci starosti. |             |
| Napomene                  | <i>Sponzori:</i> Microbes and Man Research<br>Program, Academy of Finland, i Sigrid<br>Juselius Foundation  |             |
| Rizik pristranosti        |   |             |
| Stavka                    | Procjena autora   | Opis        |
| Prikrivanje razvrstavanja | Nejasna   | B – nejasan |

Saavedra 2004 (53)

|              |   |
|--------------|---|
| Metode       | <i>Randomizacija:</i> da, block shema varijabilne<br>veličine<br><i>Osljepljivanje intervencije:</i> korišten placebo<br><i>Osljepljivanje ishoda:</i> nije prijavljeno<br><i>Gubitak iz praćenja:</i> da, 13/131 (10%)<br><i>ITT:</i> da   |
| Sudionici    | <i>Kriterij uključenja:</i> 131 zdravo dijete iz 27<br>jaslica<br><i>Kriterij isključenja:</i> dojenje $\geq 3$ puta<br>dnevno, povijest alergije na strandarne<br>formule, ili povijest kronične dijareje ili<br>malabsorbtivnog sindroma  |
| Intervencije | <i>Tretman 1</i> (n=44): standardna formula<br>suplementirana sa <i>B. lactis</i> (soj Bb 12) i <i>S.</i><br><i>thermophilus</i> $\sim 1 \times 10^7$ CFU/g [high-<br>supplement formula];<br><i>Tretman 2</i> (n=43): ista formula<br>suplementirana ali $1 \times 10^6$ CFU/g [low-<br>supplement formula];<br><i>Kontrola</i> (n=44): placebo, i sta formula bez<br>suplemenata<br><i>Kointervencije:</i> nisu prijavljene |

|                           |  |               |
|---------------------------|--|---------------|
| Ishodi                    | <p><i>Primarni ishod:</i> identificirati neželjenu reakciju i provjeriti djelovanje na rast, opći klinički status i intestinalno zdravlje</p> <p><i>Ostali ishodi:</i> podaci prikupljeni tjedno preko telefonskih poziva roditeljima i posjetama jaslica</p> <p>Informacije prikupljene na temelju:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Općeg zdravstvenog statusa</li> <li>2) Gastrointestinalnih pokazatelja, simptoma kolika ili iritabilnosti</li> <li>3) Dijetetske informacije</li> <li>4) Podataka za nadzor suradljivosti</li> </ol> <p>Mjesečno je mjerena težina i visina</p> <p>Alergije i preosjetljivost na hranu nisu prijavljene</p> |               |
| Napomene                  | <i>Sponzori:</i> Nestlé USA.   |               |
| Rizik pristranosti        |  |               |
| Stavka                    | Procjena autora  | Opis          |
| Prikrivanje razvrstavanja | Da   | A – adekvatna |

Taylor 2006 (54)

|              |   |
|--------------|---|
| Metode       | <p><i>Randomizacija:</i> da, računalna randomizacija</p> <p>Grupe su stratificirane i block-randomizirane prema (1) majčnim alergijama, (2) paritetu (prvo dijete ili više djece) i (3) očevim alergijama</p> <p><i>Osljepljivanje intervencija:</i> da, placebom</p> <p><i>Osljepljivanje ishoda:</i> da</p> <p><i>Gubitak iz praćenja:</i> 40/226 (18%)</p> <p><i>ITT:</i> da</p>     |
| Sudionici    | <p><i>Kriterij uključanja:</i> 231 trudnica sa atopijama. Majčinska atopija dijagnosticirana od doktora na temelju kliničke povijesti astme, alergijskog rinitisa, ekcema ili pozitivnog skin prick testa na 1 ili više alergena.</p> <p><i>Kriterij isključenja:</i> pušenje u trudnoći, komplikacije tijekom trudnoće, porod prije 37. tjedna ili prethodno korištenje probiotika</p> |
| Intervencije | <p><i>Tretman (n=111):</i> <math>3 \times 10^9</math> / <i>L acidophilus</i> LAVRI-A1 u maltodextrinu (Probiomics, Sydney, Australia). Suplementi dodani u</p>  |



|                           |   |               |
|---------------------------|---|---------------|
|                           | obliku stabilnog praška isušenog zamrzavanjem i otopljenog u 1 do 2 mL sterilne vode koja je primjenjena oralno svaki dan u prvih 6 mjeseci života.<br><i>Kontrola</i> (n=111): maltodextrin<br><i>Kointervencije</i> : nisu prijavljene  |               |
| Ishodi                    | <i>Primarni ishod</i> : primarna prevencija alergija u populaciji djece u Australiji sa visokim rizikom za alergijske bolesti.<br><i>Ostai ishodi</i> : incidencija atopijskog dermatitisa, alergije na hranu i senzitivizacija sa 12 mjeseci. Detaljna povijest i pregled od istog pedijatrijskog alergologa.<br><i>Atopični dermatitis</i> : tipične kožne lezije koje odgovaraju na topikalne kortikosteroide.<br>Korišten SCORAD<br>IgE-posredovane alergije na hranu: pozitivan skin prick test ili povijest trenutnih simptoma nakon ingestije određene hrane |               |
| Napomene                  | <i>Sponzori</i> : National Health and Medical Research Council of Australia i Probiomix   |               |
| Rizik od pristranosti     |   |               |
| Stavka                    | Procjena autora   | Opis          |
| Prikrivanje razvrstavanja | Da  | A – adekvatno |

Vendt 2006 (55)

|              |  |  |
|--------------|--|--|
| Metode       | <i>Randomizacija</i> : da.<br><i>Osljepljivanje intervencija</i> : da, korišten placebo<br><i>Osljepljivanje ishoda</i> : da<br><i>Gubitak iz praćenja</i> : 15/120 (12.5%)<br><i>ITT</i> : da                               |  |
| Sudionici    | <i>Kriterij uključenja</i> : 120 zdrava novorođenčad rođena u odgovarajućem terminu starosti do 2 mjeseca. Djeca su morala koristiti formulu bar u polovici dnevne prehrane<br><i>Kriterij isključenja</i> : nije prijavljen |  |
| Intervencije | <i>Tretman</i> (n=60): probiotička formula je ista ali obogaćena sa <i>L. rhamnosus GG</i> (LGG, ATCC 53103). Suhe bakterije su umiješane u  |  |

|                           |  |               |
|---------------------------|--|---------------|
|                           | gotovi produkt u Valio Ltd ( koncentracije bakterija 10 <sup>7</sup> cfu/g).<br><i>Kontrola</i> (n=60): placebom kontrolirana formula Tutteli, Infant Formula (Valio Ltd, Helsinki, Finland)<br><i>Kointervencije</i> : nisu prijavljene |               |
| Ishodi                    | <i>Primarni ishodi</i> : rast i fecesna flora<br><i>Ostali ishodi</i> : alergije i preosjetljivosti na hranu nisu prijavljene  |               |
| Napomene                  | <i>Sponzori</i> : Valio Ltd, Helsinki, Finska  |               |
| Rizik pristranosti        |  |               |
| Stavka                    | Procjena autora  | Opis          |
| Prikrivanje razvrstavanja | Da   | A – adekvatna |

### Karakteristike isključenih studija

| Studija               | Razlog za isključenje  |
|-----------------------|--|
| Bakker-Zierikzee (56) | Nije prijavila alergije ili preosjetljivosti na hranu  |
| Brouwer 2006 (57)     | Uključivala djecu sa atopičnim dermatitisom  |
| Brunser 2006 (46)     | Nije prijavila alergije ili preosjetljivosti na hranu  |
| Chouraqi 2004 (58)    | Uključivala djecu sa akutnom infektivnom dijarejom. Nije prijavljivala alergije i preosjetljivosti na hranu                              |
| Dani 2002 (59)        | Randomizirana djeca rođena prije 37. tjedna trudnoće ili male prodajne težine. Nije prijavljivala alergije ili preosjetljivosti na hranu |
| Huet 2006 (60)        | Nije randomizirana   |
| Isolauri 2000 (61)    | Uključivala djecu s ekcemom  |
| Kirjavainen 2002 (62) | Uključivala djecu s ekcemom  |
| Kirjavainen 2003 (63) | Uključivala djecu s ekcemom i alergijom na   |

|                      |   |
|----------------------|---|
|                      | kravlje mlijeko   |
| Majamaa 1997 (64)    | Uključena djeca s ekcemom i preosjetljivosti na kravlje mlijeko |
| Manzoni 2006 (65)    | Nisu prijavljivane alergije i preosjetljivosti na hranu         |
| Marzoto 2006 (66)    | Nisu prijavljivane alergije i preosjetljivosti na hranu         |
| Mohan 2006 (67)      | Nisu prijavljivane alergije i preosjetljivosti na hranu         |
| Pohjavuori 2004 (68) | Uključena djeca sa sumnjom na alergije na kravlje mlijeko       |
| Rio 2004 (69)        | Nisu prijavljivane alergije i preosjetljivosti na hranu         |
| Rosenfeldt 2003 (70) | Uključena djeca s atopičnim dermatitisom                        |
| Rosenfeldt 2004 (71) | Uključena djeca s atopičnim dermatitisom                        |
| Savino 2007 (72)     | Nisu prijavljivane alergije i preosjetljivosti na hranu         |
| Shamir 2005 (73)     | Nisu prijavljivane alergije i preosjetljivosti na hranu         |
| Sistek 2006 (74)     | Uključena djeca s dermatitisom                                  |
| Thibault 2004 (75)   | Nisu prijavljivane alergije i preosjetljivosti na hranu         |
| Viljanen 2005 (76)   | Uključena djeca s atopičnim ekcemom                             |
| Weizman 2006 (77)    | Nisu prijavljivane alergije i preosjetljivosti na hranu         |
| Weston 2005(78)      | Uključena djeca sa atopičnim dermatitisom                       |

Dvanaest studija je bilo prikladno za uključenje u ovaj sustavni pregled. Alergijske bolesti i/ili preosjetljivosti na hranu su procijenjene u šest studija koje su uključivale 2080 sudionika ali prijavile ishode samo za 1549 sudionika.

### 4.1.2. Sudionici

Rizik za razvoj alergija:

Pet studija je uključilo djecu rođenu u odgovarajućem terminu sa velikim rizikom za alergije ili preosjetljivosti na hranu (44, 47, 48, 51, 54). Pet studija je uključilo zdravu djecu rođenu u odgovarajućem terminu koja nisu raspodijeljena na temelju genetske predispozicije za razvoj alergija (46, 50, 52, 53, 55). Dvije studije uključuju prerano rođenu djecu ili djecu rođenu s malom tjelesnom masom koja nisu preraspodijeljena na temelju genetske predispozicije na alergije (45, 49).

Prehrana djece:

Sve su studije koristile produljenu suplementaciju probioticima. Pet studija je uključilo djecu koja su dobivala produljenu formulu za prehranu (46, 50, 52, 53, 55). Pet studija je uključilo djecu koja su ili produljeno dojena ili hranjena formulom za prehranu (44, 45, 47, 48, 54). Šest studija je uključilo djecu koja su dobivala produljeno formulu za prehranu kravljeg mlijeka (uz ili bez dojenja) (45, 46, 48, 52, 53, 55). Jedna studija je uključila djecu koja su uzimala hidroliziranu formulu za djecu (uz ili bez dojenja) (44). Dvije studije su uključile djecu koja su isključivo produljeno dojena (49, 51). Jedna studija ohrabruje žene da doje; uključila je 60% djece koje je dominantno dojeno sa 6 mjeseci, 35% koji dobivaju formulu za prehranu od kravljeg mlijeka i 5% koji dobivaju hidroliziranu formulu ili formulu koja se temelji na aminokiselinama (47). Jedna studija pokazuje da većina žena (98%) je jedno vrijeme dojila dok nakon šest mjeseci doji 72% žena (54).

### 4.1.3. Intervencije

- Probiotik sa *Lactobacillus acidophilus* u usporedbi s placebo (54)
- Probiotik sa *Lactobacillus johnsonii* u usporedbi s prebiotikom (frukto-oligosaharid) i u usporedbi s kontrolnom formulom (46)
- Probiotik sa *Lactobacillus reuteri* u usporedbi s placebo koji su davani majkama četiri tjedna prije poroda i 12 mjeseci majkama i bebama nakon poroda (44)
- Probiotik sa *Lactobacillus rhamnosus* u usporedbi s placebo ; tri studije (47, 51, 55)
- Miksture probiotika: Jedna studija je uspoređivala uporebu miksture *Bifidobacteria infantis*, *Streptococcus thermophilus*, i *Bifidobacteria bifidus* sa placebo (45). Jedna je studija uspoređivala miksturu *Lactobacillus acidophilus* i *Bifidobacterium infantis* u usporedbi sa kontrolom (49). Jedna studija je uspoređivala upotrebu miksture *Lactobacillus rhamnosus GG* i *Bifidobacterium lactis* sa placebo (52).
- Miksture pro i prebiotika: jedna studija je uspoređivala kombinirano uzimanje *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium breve*, *Propionibacterium freundreichii* i galakto-oligosaharidom 0.8 g sa placebo (48).

Jedna studija je uspoređivala upotrebu probiotika *Bifidobacterium longum* BL999 (50) i miksture prebiotika sa frukto-oligosaharidom i galakto-oligosaharidom (1:9) (50).

#### **4.1.4. Ishodi**

Alergijske bolesti i preosjetljivosti na hranu: procijenjeno je šest studija koje uključuju 2080 djece ali prijavljuju ishode samo za 1549 djece (44, 47, 48, 51, 52, 54). Jedna studija je provela osljepljenu procjenu na ekceme i senzitivizaciju (skin prick test i specifični IgE test) do 2. Godine (44). Druga studija je provela osljepljenu fiziološku procjenu na ekceme, alergijski rinitis, i astmu kod djece od dvije i četiri godine života (47). Senzitivizacija je procijenjena skin prick testom kod djece stare 6, 12, i 24 mjeseca i testom na specifični IgE kod djece stare 3, 12, i 24 mjeseca. Treća studija je provela fiziološku procjenu na preosjetljivost na hranu, ekceme, astmu, i alergijski rinitis, te senzitivizaciju procijenjenu skin-prick testom i testom na specifični IgE kod djece stare dvije godine (48). Četvrta studija je izvela fiziološku procjenu na ekceme kod djece od dvije godine (51). Preosjetljivost na proteine kravljeg mlijeka je potvrđena dvostruko slijepim, placebo kontroliranim, izazovom na hranu ili skin-prick testom na proteine kravljeg mlijeka. Peta studija je izvela fiziološku procjenu na ekceme kod djece od jednu godinu (52). Preosjetljivost na proteine kravljeg mlijeka je potvrđena dvostruko slijepim, placebo kontroliranim, izazovom na hranu ili skin-prick testom na proteine kravljeg mlijeka. Šesta studija je provela osljepljenu fiziološku procjenu na ekceme i preosjetljivost na hranu potvrđenu pozitivnim skin-prick testom na određenu hranu kod djece stare 12 mjeseci (54).

Ostali ishodi: Šest studija nisu prijavile ishode alergijskih bolesti i preosjetljivosti na hranu (45, 46, 49, 50, 53, 55). Rast djece koja su uzimala probiotike je prijavilo sedam studija (44-47, 50, 53-55). Jedna studija je prijavila incidenciju krvne kulture pozitivne na sepsu (49).

#### **4.1.5. Rizik pristranosti u uključenim studijama**

*Randomizacija i prikrivanje razvrstavanja:* Sve studije su prijavljene kao randomizirane. Četiri studije nisu prijavile metodu randomizacije stoga je prikrivanje razvrstavanja nejasno (45, 50-52). Ostale su studije imale odgovarajuće prikrivanje razvrstavanja.

*Osljepljivanje intervencija:* deset studija su koristile placebo za osljepljivanje intervencije (44, 46-48, 50-55). Ostale dvije studije su prijavile mjere prikrivanja intervencije od osoblja koje su vršile intervencije (45, 49).

*Osljepljivanje ishoda:* osam studija su prijavile osljepljivanje mjerenja (44-49, 54, 55). Ostale četiri studije nisu specifično prijavile osljepljivanje mjerenja ali su koristile placebo stoga je osljepljivanje vjerovatno (50-53).

*Gubitak ispitanika iz praćenja:* post-randomizacijski gubitak ispitanika iz praćenja je kod jedne studije 19% u obje grupe (44), druge 2% uključene djece (45), treće 34% uključene djece (46), četvrte 17% uključene djece (47), pete 24% uključene djece (48). Jedna studija nije prijavila gubitak (49). Jedna studija je prijavila 30% djece koja nisu nastavila s intervencijom (50). Jedna studija je prijavila 61% isključene zbog neodgovarajućeg pridržavanja terapije (51). Jedna studija je prijavila gubitak od 11% (52), druga od 10% (53), treća od 18% (54), a četvrta od 12.5 % (55). Doseg post-randomizacijskih gubitaka u studijama s *L. rhamnosus* je 17% do 61%.

#### 4.1.6. Učinci intervencija

Probiotici u usporedbi s kontrolom – sva djeca (usporedba 01)

1. Alergijske bolesti ili preosjetljivosti na hranu:
  - i. alergija (ishod 01): jedna studija prijavila je da nema značajne razlike u svim alergijskim bolestima u djece (RR 0.90, 95% CI 0.75, 1.08) (48)
  - ii. preosjetljivost na hranu (ishod 02-3): niti jedna studija nije prijavila slučaj preosjetljivosti na hranu. Meta-analiza dvije studije nije pokazala značajnu razliku kod preosjetljivosti na hranu sa simptomina u gastrointestinalnom traktu u male djece (tipični RR 1.04, 95% CI 0.27, 4.03) (44, 51)
  - iii. astma (ishod 04): meta-analiza dvije studije nije pokazala značajnu razliku u incidenciji astme kod djece (44, 54), a treća studija je prijavila da nema značajne razlike u prevenciji astme u djetinjstvu (47)
  - iv. Ekcemi (ishodi 05-6): dvije studije su neovisno prijavile značajnu redukciju ekcema kod djece (47, 51) a meta-analiza pet studija je također pokazala značajnu redukciju ekcema kod djece (tipični RR 0.82, 95% CI 0.70, 0.95) (44, 47, 48, 51, 54). Međutim, značajna ( $p = 0.03$ ) i znatna ( $I^2 = 63.6\%$ ) heterogenost je zapažena. Jedna studija je prijavila značajnu prevalenciju ekcema u djetinjstvu (RR 0.57, 95% CI 0.33, 0.97) (47). Druga je studija prijavila značajnu redukciju atopičnih ekcema kod male djece (48) uz meta-analizu četiriju studija koje su pokazale da nema značajne razlike atopičnih ekcema kod male djece (tipični RR 0.80., 95% CI 0.62, 1.02) (44, 48, 52, 54). Također, značajna ( $p=0.04$ ) i znatna ( $I^2=65.1\%$ ) heterogenost je primjećena.
  - v. Alergijski rinitis (ishod 07): jedna studija je prijavila da nema značajne razlike u alergijskom rinitisu kod djece (44), a druga da nema značajne razlike u prevalenciji u djetinjstvu (47).
  - vi. Preosjetljivost na hranu i alergije (ishodi 08-10): jedna studija je prijavila da nema značajne razlike u alergijama na hranu (54). Meta-analiza tri studija je pokazala da nema značajne razlike u preosjetljivosti na proteine kravljeg mlijeka a jedna studija da nema značajne razlike u prevalenciju u djetinjstvu (47, 51, 52).
  - vii. Utrikarija (ishod 11): jedna studija je prijavila da nema značajne razlike u pojavnosti urtikarije u djece (44).

2. Rast:

i. jedna studija je prijavila da su djeca od tri mjeseca koja su uzimala probiotike s *L. Reuteri* teža od kontrolne grupe (6.4kg, 6.1kg,  $p = 0.03$ , t-test) ali ne i u bilo kojoj starosnoj skupini (44). Druga studija je prijavila da je značenje (+/- sd) kumulativne težine dobivene sa šest mjeseci 691 +/- 208g u probiotičkoj grupi u usporedbi sa 594 +/-239g u placebo grupi, sa razlikama koje su prijavljene kao neznačajne. Međutim RevMan analiza je utvrdila da je porast težine u probiotičkoj skupini značajno veći (MD 97.00g/6 tjedana, 95% CI 24.10, 169.90) (45). Jedna studija je prijavila da nema značajnih razlika među skupinama s obzirom na težinu, visinu, težinu po visini, težini po starosti, i visini po starosti (National Center for Health Statistics) u danu kada su pristupili ispitivanju kao i tijekom studije (podaci nisu dokumentirani u publikaciji) (46). Jedna studija je prijavila da nije bilo značajne razlike u težini među djecom koja su primala probiotike i djecom u kontrolnoj skupini pri starosti od dva tjedna, tri mjeseca i šest mjeseci [sa šest mjeseci težina u probiotičkoj skupini 8.4kg (6.8 – 11.5); kontrolnoj skupini 8.2kg (6.4 – 11.0); visina u probiotičkoj skupini 69.1cm (63.2 – 74.5); kontrolnoj skupini 68.2cm (61.5 – 72.6)]. Također pokazali su da nije bilo značajne razlike sa 12 i 24 mjeseca (47). Jedna je studija prijavila z-score za težinu po starosti, visinu po starosti i težinu po visini u vremenu uključivanja pa sve do kraja sudjelovanja kao i promjene u z-score kroz vrijeme sudjelovanja za sve sudionike obiju grupa. Nije pronađena značajna razlika među grupama (53). Jedna je studija prijavila da nema značajne razlike u težini ili visini kod djece od šest mjeseci na kraju ispitivanja [ visina – probiotička skupina: 67.8cm (se 0.3), kontrolna skupina: 67.3cm (se 0.3). težina – probiotička skupina: 7.8kg (se 0.1), kontrolna skupina: 7.9kg (se 0.1)]. Nije prijavljena značajna razlika ni u starosnoj skupini od 12 mjeseci (54). Jedna skupina je prijavila težinu, visinu i opseg glave koji se mjesecima mjerio i pretvarao u score standardne devijacije (SDS). Promjena u visini i težini SDS na kraju studije je značajno veća u probiotičkoj skupini u usporedbi s kontrolnom skupinom (0.44 +/- 0.37 u usporedbi 0.07 +/- 0.06,  $P < 0.01$  i 0.44 +/- 0.19 u usporedbi 0.07 +/- 0.06,  $P < 0.005$ ). Međutim, visina i težina SDS score je značajno niža u probiotičkoj skupini na početku studije, i nije bilo prilagodbe ovim razlikama (55).

3. Potencijalne štete

i. Jedna studija je prijavila da nema značajne razlike u ukupnoj incidenciji blagih nuspojava (povraćanje, grčevi i konstipacija) kroz prvih 12 mjeseci života. U prva dva mjeseca života kod više je djece u grupi koja je primala *L. Reuteri* prijavljeno povraćanje nego u placebo grupi (26% u usporedbi sa 14%,  $p = 0.04$ , u prvoj mjesecu i 33% u usporedbi sa 19%,  $p = 0.04$ , u drugom mjesecu života). Nije pronađena

značajna razlika u odgovorima roditeljima kada su upitani za gastrointestinalne probleme svoje djece ( 13% u usporedbi sa 9%,  $p = 0.37$ , u prvom mjesecu i 6% u usporedbi sa 11%,  $p = 0.28$ , u drugom mjesecu života). Ukupna incidencija djece kod koje su prijavljene gastrointestinalne nuspojave tijekom prvih 12 mjeseci je 21% u grupi koja je primala probiotike sa *L. Reuteri* i 23% u placebo grupi. Nisu prijavljene ozbiljne nuspojave (44). Jedna studija je prijavila da nije bilo povlačenja u studijama gdje su procjenjene nuspojave na formule (46). Jedna studija je prijavila da nije bilo značajne razlike kod incidencije povraćanja, trajanju plakanja, trajanju nemira i konzistenciju stolice u djece koja su primala probiotike u usporedbi s kontrolom (47). Jedna studija je prijavila da nije bilo značajne razlike u nuspojavama (abdominalne nelagode, povraćanje i neobičnog plakanja) između probiotičke i kontrolne skupini (48). Jedna studija je prijavila da nije bilo pozitivnog rasta krvnih kultura *Lactobacillus* ili *Bifidobacterium* vrste. Incidencija sepse je manja u probiotičkoj skupini (22/180 (12.2%) u usporedbi sa 36/187 (19.3%);  $p = 0.03$ ) (49). Jedna studija je prijavila da nisu uočene nuspojave ili klinički popratne pojave tijekom suplementacije probioticima i tijekom kliničkog praćenja (51). Jedna je studija prijavila značajne redukcije u grčevima i pojavnosti iritabilnosti kod grupe koja je primala probiotike u usporedbi s kontrolom. Nije prijavljena značajna razlika u incidenciji stolice ili konzistencije iste, povraćanja ili viroze s proljevima, nelagode pri crijevnom pomaku, bolesti ili odsutnosti iz vrtića zbog bolesti (53). Niti jedna studija nije prijavila troškove podataka.

Probiotici u usporedbi s kontrolom kod djece koja imaju visok rizik za alergije i preosjetljivost na hranu (usporedba 02)

1. Alergijske bolesti i/ili preosjetljivost na hranu:
  - i. Sve alergijske bolesti (ishod 01): jedna studija je prijavila da nema značajne razlike u incidenciji svih alergijskih bolesti (RR 0.90, 95% CI 0.75, 1.08) (48)
  - ii. Preosjetljivost na hranu (ishod 02): meta-analiza dvije studije nije pokazala značajnu razliku pojavnosti preosjetljivosti na hranu koja se manifestirala kao simptom gastrointestinalnih problema (tipični RR 1.04, 95% CI 0.27, 4.03) (44, 51)
  - iii. Astma (ishod 03): meta-analiza dvije studije je pokazala da nema značajne razlike u incidenciji astme kod djece (44, 54) a treća studija je prijavila da nema značajne razlike u prevalenciji astme u djetinjstvu (47)
  - iv. Ekcemi (ishodi 04-5): dvije studije su neovisno prijavile značajnu redukciju u incidenciji ekcema kod djece (47, 51) dok je meta analiza



pet studija također to pokazala (tipični RR 0.82, 95% CI 0.70, 0.95) (44, 47, 48, 51, 54). Međutim, utvrđena je značajna ( $p = 0.03$ ) i znatna ( $I^2 = 63.6\%$ ) heterogenost. Jedna studija je prijavila značajnu redukciju u prevalenciji ekcema u djetinjstvu (RR 0.57, 95% CI 0.33, 0.97) (47). Druga studija je prijavila značajnu redukciju incidencije atopičnih ekcema kod djece (48) uz meta-analizu tri studije koja nije pokazala značajnu razliku među skupinama u incidenciji atopičnih ekcema (tipični RR 0.81, 95% CI 0.63, 1.04) (44, 48, 54). Također pronađena je značajna ( $p = 0.01$ ) i znatna ( $I^2 = 76.2\%$ ) heterogenost.

- v. Alergijski rinitis (ishod 06): jedna studija je prijavila da nije bilo značajne razlike u incidenciji alergijskog rinitisa u djece (44) a druga studija da nije bilo značajne razlike u prevalenciji alergijskog rinitisa u djetinjstvu (47).
- vi. Preosjetljivost na hranu i alergije (ishodi 07-8): jedna studija je prijavila da nema značajne razlike u alergijama na hranu kod djece (54). Meta-analiza dvije studije je pokazala da nije bilo značajne razlike u preosjetljivosti na proteine kravljeg mlijeka u djece (47, 51) a jedna od njih i da nema značajne razlike u prevalenciji kod djece (47).
- vii. Urtikarija (ishod 09): jedna je studija je prijavila da nema značajne razlike u incidenciji urtikarije u djece (44).

Probiotici u usporedbi sa kontrolom u djece koja nisu selekcionirana na temelju rizika za alergije ili preosjetljivosti na hranu (usporedba 03):

Ishodi 01-3: Jedna je studija prijavila da nije bilo značajne razlike u incidenciji atopičnih ekcema (RR 0.63, 95% CI 0.21, 1.89), preosjetljivosti na proteine kravljeg mlijeka (RR 0.18, 95% CI 0.01, 3.32), i alergijama na proteine kravljeg mlijeka (RR 0.41, 95% CI 0.02, 9.84) (52)

Probiotici u usporedbi sa kontrolom u djece hranjene isključivo ljudskim mlijekom (usporedba 04)

Ishodi 01-3: jedna je studija prijavila da nije bilo značajne razlike u incidenciji gastrointestinalnih simptoma preosjetljivosti na hranu (RR 1.11, 95% CI 0.17, 7.34), da postoji značajna razlika u redukciji ekcema (RR 0.32, 95% CI 0.12, 0.85), i da nema značajne razlike u incidenciji preosjetljivosti na proteine kravljeg mlijeka (RR 2.14, 95% CI 0.59, 7.77) (51)

Probiotici u usporedbi s kontrolom u djece koja su hranjena formulom kravljeg mlijeka (usporedba 05)

Ishodi 01-3: jedna je studija prijavila da nije bilo značajne razlike u atopičnim ekcemima u djece ( tipični RR 0.63, 95% CI 0.21, 1.89), preosjetljivosti na proteine kravljeg mlijeka (RR 0.18, 95% CI 0.01, 3.32) ili u alergijama na proteine kravljeg mlijeka (RR 0.41, 95% CI 0.02, 9.84) (52)

Probiotici u usporedbi sa kontrolom kod djece koja su hranjena hipoalergeneskom dječijom formulom (usporedba 06)

Ishodi 01-6: jedna je studija prijavila da nije bilo značajne razlike u incidenciji gastrointestinalnih simptoma preosjetljivosti na hranu (RR 0.98, 95% CI 0.14, 6.81), astme (RR 0.69, 95% CI 0.27, 1.72), ekcema (RR 1.04, 95% CI 0.70, 1.53), atopičnih ekcema (RR 0.61, 95% CI 0.32, 1.14), alergijskog rinitisa (RR 0.24, 95% CI 0.03, 2.15) i urtikarije (RR 2.94, 95% CI 0.31, 27.73) (44)

Prebiotik dodan probiotiku u usporedbi sa kontrolom (usporedba 07):

Ishodi 01-3: jedna je studija prijavila da nije bilo značajne razlike među skupinama u incidenciji svih alergijskih bolesti (RR 0.90, 95% CI 0.75, 1.08), da je bilo značajne redukcije ekcema (RR 0.81, 95% CI 0.66, 0.99) i atopičnih ekcema (RR 0.70, 95% CI 0.51, 0.96) (48). Jedna studija je prijavila da porast na težini nije bio značajan (MD 0.50 g/dan, 90% CI -1.48 do 2.48) – analiza autora (50). Također su prijavili da rast u mm/mjesec (dječaci 35.1 [sd 4.2] u usporedbi sa 35.1 [4.4]; djevojčice 32.2 [4.3] u usporedbi sa 32.2 [4.6]) i rast obujma glave u mm/mjesec (dječaci 17.9 [2.7] u usporedbi sa 17.4 [2.7]; djevojčice 16.0 [2.8] u usporedbi sa 15.5 [3.0]) nije značajno različit, iako je nejasno ostalo uzima li ova analiza u obzir samo 97 od 138 djece koja nisu prestala uzimati formulu.

Specifični probiotik u usporedbi sa kontrolom (usporedba 08):

*L. rhamnosus*, *B. Breve* i *P. Freudenreichii* (sa GOS): jedna studija je prijavila da nema značajne razlike za sve alergijske bolesti (RR 0.90, 95% CI 0.75, 1.08), da ima značajne redukcije ekcema (RR 0.81, 95% CI 0.66, 0.99) i značajne redukcije u incidenciji atopičnih ekcema (RR 0.70, 95% CI 0.51, 0.96) (48)

*L. reuteri*: jedna studija je prijavila da nema značajne razlike u pojavnosti gastrointestinalnih simptoma preosjetljivosti na hranu (RR 0.98, 95% CI 0.14, 6.81), astme (RR 0.69, 95% CI 0.27, 1.72), ekcema (RR 1.04, 95% CI 0.70, 1.53), atopičnih ekcema (RR 0.61, 95% CI 0.32, 1.14), alergijskih rinitisa (RR 0.24, 95% CI 0.03, 2.15) i urtikarije (RR 2.94, 95% CI 0.31, 27.73) (44)

*L. rhamnosus* soj GG: jedna je studija prijavila da nema značajne razlike u incidenciji preosjetljivosti na hranu u djece (RR 1.11, 95% CI 0.17, 7.34) (51). Druga je studija prijavila da nema značajne razlike u prevalenciji astme u djetinjstvu (RR 3.06, 95% CI 0.33, 28.46) (47). Meta-analiza te 2 studije je pokazala značajnu redukciju u incidenciji atopičnih ekcema (RR 0.45, 95% CI 0.29, 0.72) (47, 51) a jedna od njih je prijavila da nije bilo značajne razlike u prevalenciji ekcema u djetinjstvu (RR 0.57, 95% CI 0.33, 0.97) ni u prevalenciji alergijskih rinitisa (RR 2.04, 95% CI 0.75, 5.56) (47). Druga je prijavila da nema značajne razlike u incidenciji atopičnih ekcema (RR 0.63, 95% CI 0.21, 1.89) (52). Meta-analiza tri studije nije pokazala značajnu razliku u incidenciji alergije na proteine mlijeka (RR 0.41, 95% CI 0.02, 9.84) (47, 51, 52).

*L. acidophilus*: jedna je studija prijavila da nema statistički značajne razlike u incidenciji astme (RR 1.32, 95% CI 0.30, 5.72) i ekcema (RR 1.10, 95% CI 0.77, 1.58), porast u incidenciji atopičnih ekcema od granične značajnosti (RR 1.87, 95% CI 1.00, 3.52) i da nema značajne razlike u alergijama na hranu (RR 1.54, 95% CI 0.70, 3.37) (54).

Ostale prespecifirane usporedbe:

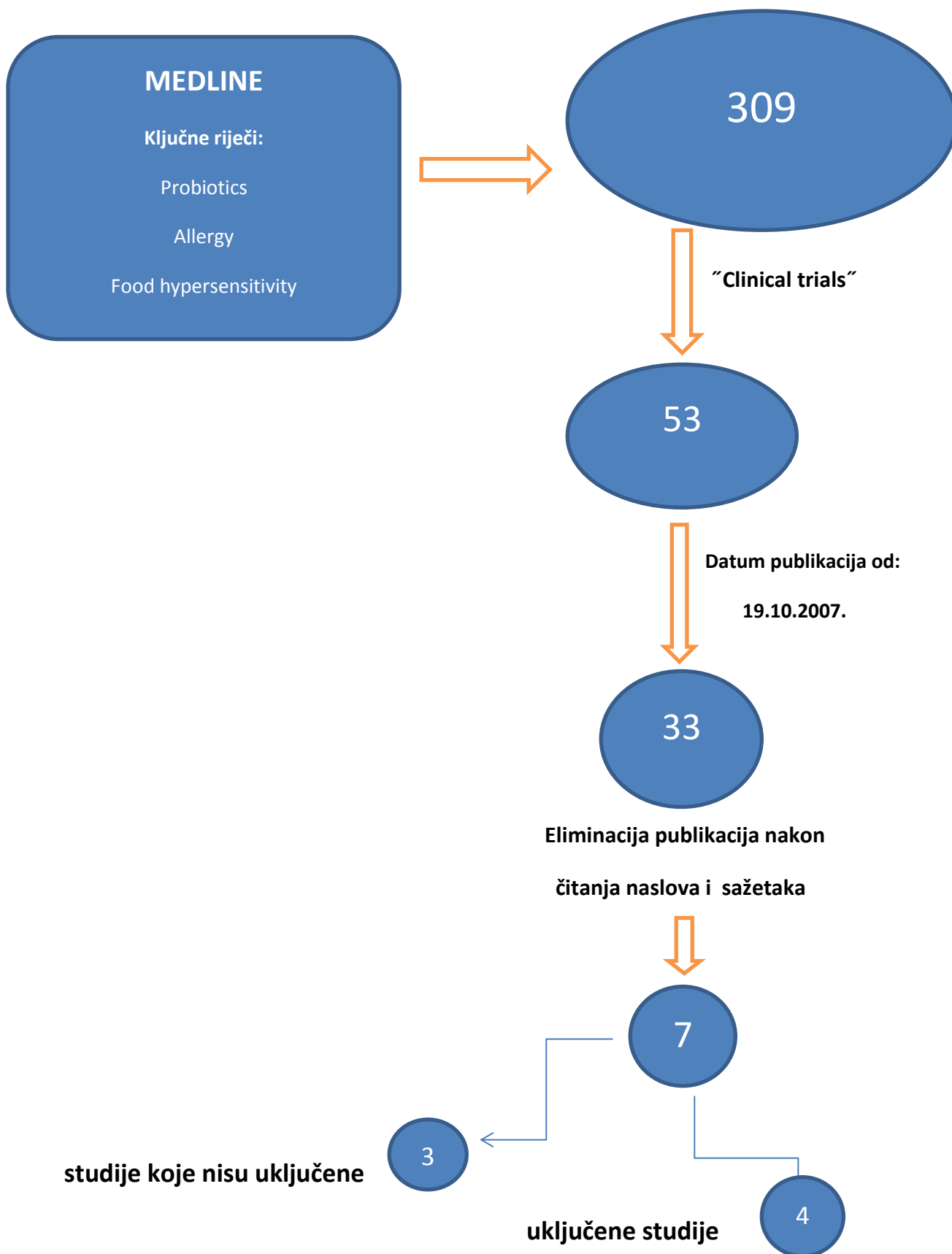
Dvije studije koje su uključile prijevremeno rođenu djecu i djecu rođenu s malom tjelesnom težinom nisu prijavile ishode za alergijske bolesti ili preosjetljivosti na hranu pa nisu odvojene u posebne podgrupe analize (45, 49). Niti jedna studija nije uspoređivala različite probiotike.

## **4.2. Pretraživanje literature objavljene nakon Cochrane sustavnog pregleda**

### **4.2.1. Pretraživanje baza MEDLINE (PubMed) i CENTRAL za randomizirane kliničke pokuse (RCT)**

U tražilici na mrežnoj stranici PubMed su upisane ključne riječi „probiotics“ , „allergy“ i „food hypersensitivity“ nakon čega je dobiveno 309 rezultata. Zatim je postavljen filter „clinical trials“ i broj rezultata se smanjio na 53. Datum pretraživanja podataka Cochrane sustavnog pregleda koji je poslužio kao baza je bio 19.10. 2007. , stoga su pretraživane sve objave od toga datuma. Preostale su 33 studije koje su procijenjene na temelju naslova i teme. Nakon toga ih je ostalo 7 koje su detaljno pregledane.

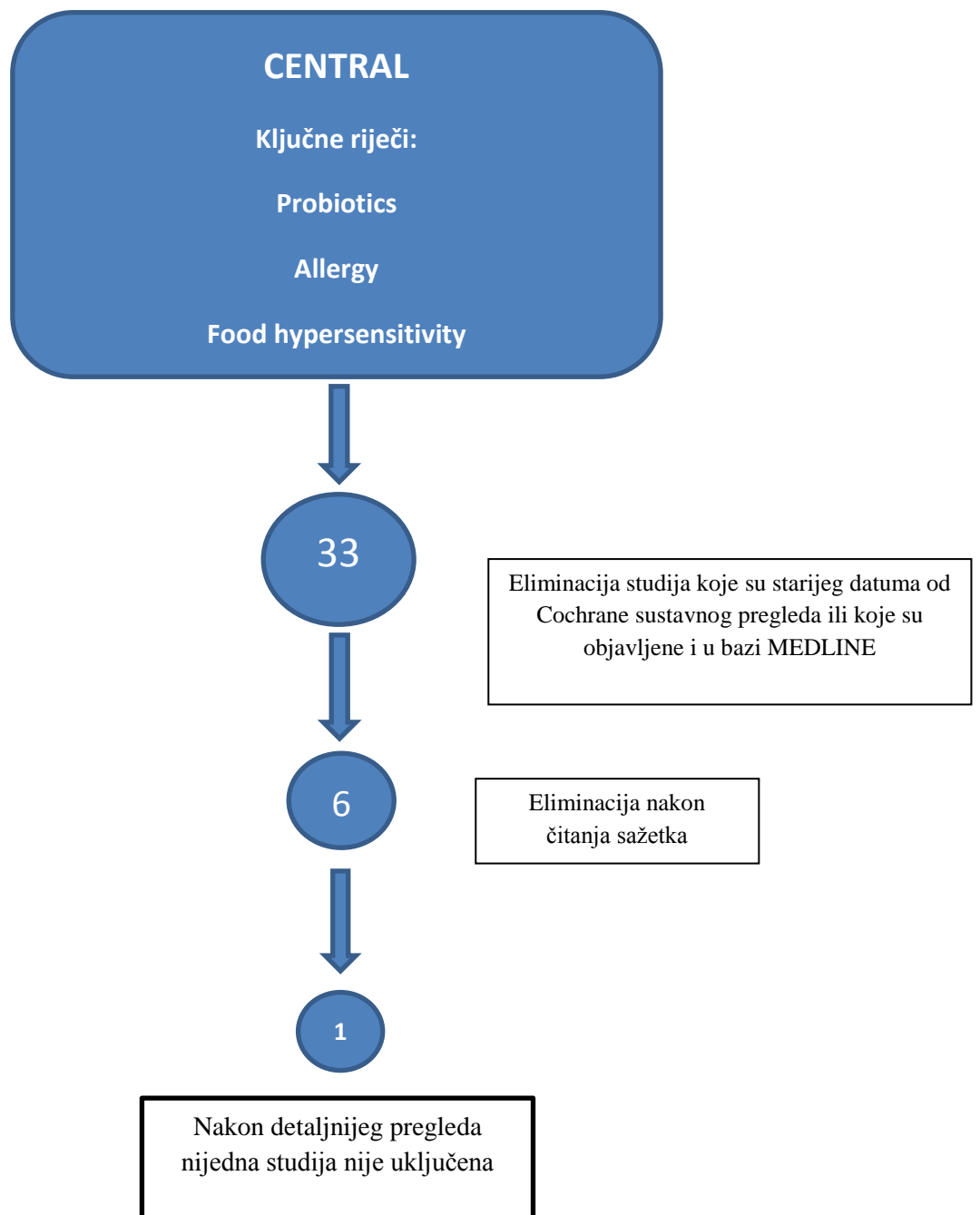
Na slici 1 je prikazano pretraživanje baze MEDLINE.



Slika 1. Pretraživanje baze MEDLINE.

Nakon te pretrage pretraživala se baza kliničkih studija CENTRAL. Kao i prilikom pretrage baze MEDLINE, upisane su ključne riječi: „probiotics“, „allergy“ i „food hypersensitivity“. Pronađene su 33 kliničke studije. Najprije su eliminirane one koje su prema datumu objavljivanja starije od sustavnog predmeta koji je poslužio kao okosnica istraživanja. Zatim su eliminirane i studije duplikati tj. koje iste su već pronađene na PubMedu. Preostalo je 6 studija od kojih je, nakon čitanja kratkog sadržaja, ostala samo jedna, jer ostale nisu odgovarale temi. Jedna studija (79) je detaljno proučena, međutim nije uključena u istraživanje jer se radilo o djeci s već postojećom dijagnozom.

Na slici 2 je prikazano pretraživanje baze CENTRAL.



Slika 2. Pretraživanje baze CENTRAL

**Karakteristike studija objavljenih nakon Cochrane sustavnog pregleda (8) koje zadovoljavaju kriterije**

**Early probiotic supplementation for allergy prevention: Long-term outcomes - Journal of Allergy and Clinical Immunology (80)**

|              |  |
|--------------|--|
| Metode       | <p>Randomizirana kontrolna studija<br/> <i>Osljepljivanje intervencija</i>: placebo<br/> <i>Osljepljivanje ishoda</i>: nije navedeno<br/> <i>Gubitak iz praćenja</i>: 55 sudionika (31%)<br/> <i>Razdoblje praćenja</i>: 5 godina</p>  |
| Sudionici    | <p>N=178<br/> <i>Zemlja</i>: Australija<br/> <i>Kriterij uključenja</i>: novorođenčad do 48h starosti čije majke su imale atopijske bolesti<br/> <i>Mjesto</i>: 4 bolnice</p>  |
| Intervencije | <p><i>Probiotička skupina</i>: Dnevno uzimanje <math>3 \times 10^9</math> cfu <i>Lactobacillus acidophilus</i> LAFTI L10 (LAVRI-A1) u maltodextrinu otopljenom u vodi<br/> <i>Kontrolna skupina</i>: dnevno uzimanje maltodextrina otopljenog u vodi<br/> <i>Trajanje</i>: 6 mjeseci</p>   |
| Ishodi       | <p>Prijavljeni sa 1, 2.5 i 5 godina od strane istog pedijatra čiji je posjet podrazumijevao detaljan pregled povijesti bolesti, fizički pregled i skin-prick test<br/> Alergijska bolest dijagnosticirana ako bi se kod djeteta prilikom posjeta utvrdio alergijski rinitis (senzitivacija na inhalante), astma (epizode teškog disanja &gt;2 puta tijekom 12 mjeseci), IgE posredovana alergija na hranu (skin prick test) ili ekcemi (kožne lezije koje odgovaraju na terapiju lokalnim kortikosteroidima).<br/> <i>Incidencija alergijskih bolesti</i>: Nije bilo statistički značajne razlike u incidenciji ijedne alergijske bolesti među skupinama: incidencija u probiotičkoj skupini (28 of 63; 44%) u usporedbi s kontrolnom grupom (21 of 56; 38%)<br/> <i>Nuspojave</i>: nisu zabilježene</p> |

**Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort (81)**

|                     |   |
|---------------------|---|
| <p>Metode</p>       | <p>Randomizirana dvostruko slijepa placebom kontrolirana studija<br/> <i>Osljepljivanje ishoda:</i> da, metoda nije navedena<br/> <i>Gubitak iz praćenja:</i> 127 (12%)<br/> <i>ITT:</i> 1018<br/> <i>Vrijeme praćenja:</i> 5 godina</p>  |
| <p>Sudionici</p>    | <p>N= 1223 randomiziranih majki<br/> <i>Kriterij uključenja:</i> trudnice u 35. mjesecu trudnoće, čije dijete ima barem jednog roditelja s dijagnosticiranom alergijskom bolesti (astma, alergijski rinitis i atopični ekcem)<br/> <i>Kriteriji postrandomizacijskog isključenja:</i> velike malformacije, blizanci, porod prije 37. Tjedna gestacije<br/> <i>Zemlja:</i> Finska</p>  |
| <p>Intervencije</p> | <p><i>Trajanje:</i> 7 mjeseci (provedeno mjesec dana na trudnicama prije poroda i 6 mjeseci provedeno kod novorođenčadi nakon poroda)<br/> <i>Probiotička skupina:</i> uzimala je dva puta dnevno kapsulu sa LGG (American Type Culture Collection 53103; <math>5 \times 10^9</math> cfu), <i>L rhamnosus</i> LC705 (DSM 7061; <math>5 \times 10^9</math> cfu), <i>Bifidobacterium breve Bb99</i> (DSM 13692; <math>2 \times 10^8</math> cfu), i <i>Propionibacterium freudenreichii ssp. shermanii JS</i> (DSM 7076; <math>2 \times 10^9</math> cfu).<br/>         Kod djece je kapsula otopljena u sirupu koji je sadržavao 0.8g galaktooligosaharida. (Valio, Ltd (Helsinki, Finland))<br/> <i>Kontrolna skupina:</i> dva puta dnevno kapsula mikrokristalične celuloze ili šećerni sirup kod djece<br/>         Pregled djece kod pedijatra sa 3 i 6 mjeseci, sa 2 i 5 godina<br/>         Roditelji ispunjavali upitnike o simptomima, bolestima, upotrebi antibiotika, okolišu, prehrani, socioekonomskom statusu kod navršanih 3 i 6 mjeseci, i 1, 2, 3, 4, 5 godina</p> |
| <p>Ishodi</p>       | <p><i>Primarni ishod:</i> incidencija bilo koje alergijske bolesti među skupinama se nije</p>   |



|  |  |
|--|--|
|  | <p>značajno razlikovala (52.6% u probiotičkoj skupini u usporedbi sa 54.9% u kontrolnoj skupini)</p> <p><i>Sekundarni ishodi:</i> Incidencija ekcema (39.3% u probiotičkoj skupini vs 43.3% u kontrolnoj skupini),</p> <p>Incidencija IgE-asociranih (atopični) ekcema (24.0% u probiotičkoj vs 25.1% u kontrolnoj skupini),</p> <p>Incidencija astme (13.3% u probiotičkoj vs 14.1% u kontrolnoj skupini),</p> <p>Incidencija alergijskog rinitisa (20.7% u probiotičkoj vs 19.1% u kontrolnoj skupini),</p> <p>Incidencija atopične sensitizacije (41.3% vs 41.3%)</p> <p><i>Nuspojave:</i> nisu prijavljene</p> |
|--|--|

### Probiotics during weaning reduce the incidence of eczema (82)

|              |   |
|--------------|---|
| Metode       | <p>Randomizirana kontrolna studija</p> <p><i>Osljepljivanje intervencije:</i> da, placebo</p> <p><i>Osljepljivanje ishoda:</i> da, metoda nije navedena</p> <p><i>Gubitak iz praćenja:</i> nije navedeno</p>  |
| Sudionici    | <p>N= 179</p> <p><i>Zemlja:</i> Švedska</p> <p><i>Kriteriji uključenja:</i> djeca od 3 mjeseca starosti</p> <p><i>Kriteriji isključenja:</i> nisu navedeni</p>  |
| Intervencije | <p><i>Probiotička skupina:</i> prehrana pahuljicama koje sadržavaju <i>Lactobacillus</i> F19 do 13. Mjeseca starosti (N=89)</p> <p><i>Kontrolna skupina:</i> prehrana pahuljicama bez probiotika do 13. Mjeseca starosti (N=90)</p> <p><i>Trajanje intervencije:</i> 9 mjeseci</p> <p>Sa 13. Mjeseci starosti prijavljena incidencija ekcema te ukupne i specifične serumske IgE razine</p> |
| Ishodi       | <p><i>Primarni ishod:</i> kumulativna incidencija ekcema (11% u probiotičkoj vs 22% u kontrolnoj skupini)</p>   |

|  |  |
|--|--|
|  | <p><i>Sekundarni ishod:</i> nije bilo značajnih razlika u razinama serumskih IgE</p> <p><i>Nuspojave:</i> nisu prijavljene</p> |
|--|--|

**Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial (83)**

|              |   |
|--------------|---|
| Metode       | <p>Randomizirana kontrolna studija</p> <p><i>Osljepljivanje intervencije:</i> da, placebom</p> <p><i>Osljepljivanje ishoda:</i> da</p> <p><i>Gubitak iz praćenja:</i> 44 (39%)</p> <p><i>Vrijeme praćenja:</i> 1 godina</p>   |
| Sudionici    | <p>N=112</p> <p><i>Kriterij uključenja:</i> trudnice koje u obitelji imaju povijest alergijskih bolesti</p> <p><i>Kriterij postrandomizacijskog isključenja:</i> novorođenčad do 3 mjeseca koja nisu isključivo dojena</p> <p><i>Zemlja:</i> Južna Koreja</p>   |
| Intervencije | <p><i>Trajanje:</i> 7-8 mjeseci</p> <p><i>Probiotička skupina:</i> trudnice su primale jednom dnevno suplementaciju miksture <i>Bifidobacterium bifidum</i> BGN4, <i>B. lactis</i> AD011, i <i>Lactobacillus acidophilus</i> AD031 tijekom 4 do 8 tjedana prije poroda a novorođenčad 6 mjeseci od rođenja</p> <p><i>Kontrolna skupina:</i> trudnice su primale placebo jednom dnevno 4 do 8 tjedana prije poroda a novorođenčad 6 mjeseci od rođenja</p> <p>Klinički simptomi praćeni tijekom 1. godine života</p> <p>Sa 12 mjeseci starosti izmjereni su ukupni i specifični IgE parametri u serumu prilikom doticaja sa uobičajenim alergenima</p> |
| Ishodi       | <p><i>Primarni ishod:</i> incidencija ekcema je značajno reducirana u probiotičkoj skupini u usporedbi sa kontrolnom (36.4% vs. 62.9%)</p> <p><i>Sekundarni ishod:</i> nije bilo značajne razlike među skupinama u razinama IgE parametara</p> <p><i>Nuspojave:</i> nisu prijavljene</p>  |

## Karakteristike studija koje nisu uključene

| Ime studije  | Razlog isključenja                           |
|--|--|
| Supplementation with probiotics in the first 6 months of life did not protect against eczema and allergy in at-risk Asian infants: a 5-year follow-up (84) | Nije randomizirana kontrolna studija         |
| Effects of bifidobacterial supplementation to pregnant women and infants in the prevention of allergy development in infants and on fecal microbiota (85)  | Nije randomizirana                           |
| Probiotics in primary prevention of allergic disease--follow-up at 8-9 years of age (86)   | Nije uključivala djecu mlađu od 8 godina     |
| The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial (79)                                      | Uključuje djecu sa već postojećom dijagnozom |

### 4.2.2. Pretraživanje Cochrane knjižnice i baze DARE za sustavne preglede

Prilikom pretraživanja Cochrane knjižnice po ključnim riječima: "probiotics", "allergy" i "food hypersensitivity" pronađen je samo 1 Cochrane sustavni pregled, onaj koji je bio okosnica ovog rada i 2 sustavna pregleda u bazi DARE koja su uključena.

*Probiotics' preventive effect on pediatric food allergy: a meta-analysis of randomized controlled trials (87)*

Primarni cilj sustavnog pregleda je bio istražiti preventivno djelovanje probiotika u pedijatrijskoj populaciji. Uključeno je 10 studija koje uključuju 2701 ispitanika i koje su objavljene između 2007. i listopada 2013. godine. Korišteni su različiti sojevi probiotika, pojedinačno ili u miksturi, i u raznim dozama tijekom nejednakog vremena. Ispitana populacija je imala povećan rizik za razvoj preosjetljivosti na hranu tj. imali su barem jednog člana obitelji koji je imao bilo koju alerijsku bolest ( astma, rinitis, konjuktivitis, ekceme ili preosjetljivost na hranu). Utvrđeno je da samo jedna od studija je imala slabo prikrivanje razvrstavanja dok niti jedna nije imala visok rizik od pristranosti. Prema njihovim podacima zaključili su da probiotici, ako su korišteni preventivno kod pojedinaca s rizikom za alergijsku bolest prenatalno mjesec dana pred porod i postnatalno 6 mjeseci, da imaju tendenciju blagog smanjivanja incidencije preosjetljivosti na hranu ali da učinak nije značajan (RR =0.88; 95%CI: 0.76-1.03).

### *Probiotics for Prevention of Atopy and Food Hypersensitivity in Early Childhood* (88)

Primarni cilj ovog sustavnog pregleda bio je utvrditi može li suplementacija probioticima prenatalno i/ili postnatalno reducirati rizik za atopijske bolesti i preosjetljivosti na hranu u male djece. Pregledano je 7 baza podataka zaključno sa 11. srpnja 2015. , te je uključeno 17 studija sa 2947 ispitanika. Korišteni su razni sojevi probiotika u različitim dozama i kombinacijama, pojedinačni ili u miksturama, tijekom 1. godine života.

Ovaj sustavni pregled je napravljen sukladno PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement,13) (89) smjernicama iz Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Rizik od pristranosti je u osam studija bio nejasan, u pet studija visok a samo u četiri studije nizak za sve aspekte.

Zaključno, nije bilo značajnog učinka probiotika u redukciji rizika atopijskih bolesti (RR 0.89, 95% CI 0.77–1.03,  $I^2=9\%$ ) i preosjetljivosti na hranu (RR 0.92, 95% CI 0.75–1.12,  $I^2=7\%$ ). Značajniji je pozitivan učinak uočen jedino kada su probiotici bili primjenjeni prenatalno i postnatalno (RR 0.78, 95% CI 0.66–0.92,  $I^2=0\%$ ). Utvrđeno je da nije bilo značajne razlike među skupinama ako je probiotik primjenjen samo prenatalno trudnicama (RR 1.00, 95% CI 0.68–1.48) ili postnatalno dojenčadi (RR 1.36, 95% CI 1.00–1.86,  $I^2=0\%$ ).

### **4.3. R-AMSTAR procjena sustavnih pregleda**

#### *Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity.* (8)

- 1. Zadovoljava kriterije B,C (3 boda)
- 2. Zadovoljava kriterije A,B,C (4 boda)
- 3. Zadovoljava kriterije A,B,C,D (4 boda)
- 4. Zadovoljava kriterije A,D (3 boda)
- 5. Zadovoljava kriterije A,B,C,D (4 boda)
- 6. Zadovoljava kriterije A,B,C (4 boda)
- 7. Zadovoljava kriterije A,B,C (3 boda)
- 8. Zadovoljava kriterije A,B,C,D (4 boda)
- 9. Zadovoljava kriterije A,B,C,D (4 boda)
- 10. Zadovoljava kriterij A (2 boda)
- 11. Zadovoljava kriterije A,B,C (4 boda)
- **UKUPNA OCJENA KVALITETE SUSTAVNOG PREGLEDA: 39 BODOVA**

#### *Probiotics' preventive effect on pediatric food allergy: a meta-analysis of randomized controlled trials* (87)

- 1. Zadovoljava kriterije B,C (3 boda)

- 2. Zadovoljava kriterije A,B,C (4 boda)
- 3. Zadovoljava kriterije B,C,D (3 boda)
- 4. Zadovoljava kriterije A,D (3 boda)
- 5. Zadovoljava kriterij A (1 bod)
- 6. Zadovoljava kriterije A, B (3 boda)
- 7. Zadovoljava kriterije A,B,C (3 boda)
- 8. Zadovoljava kriterije A,C,D (3 boda)
- 9. Zadovoljava kriterije B,C,E (3 boda)
- 10. Zadovoljava kriterije A,B,C (4 boda)
- 11. zadovoljava kriterije B,C (3boda)
- **UKUPNA OCJENA KVALITETE SUSTAVNOG PREGLEDA: 33 BODA**

*Probiotics for Prevention of Atopy and Food Hypersensitivity in Early Childhood (88)*

1. Zadovoljava kriterije B,C (3 boda)
2. Zadovoljava kriterije A,B,C (4 boda)
3. Zadovoljava kriterije A,B,C (3 boda)
4. Zadovoljava kriterije B,D (3 boda)
5. Zadovoljava kriterije A,B,C (3 boda)
6. Zadovoljava kriterije A,B,C (4 boda)
7. Zadovoljava kriterije A,B,C (3 boda)
8. Zadovoljava kriterije A,B,C,D (4 boda)
9. Zadovoljava kriterije A,B,C,D,E (4 boda)
10. Zadovoljava kriterije A,B,C (3 boda)
11. Zadovoljava kriterije A,B,C (4 boda)
- **UKUPNA OCJENA KVALITETE SUSTAVNOG PREGLEDA: 38 BODOVA**

## **5. Rasprava**

Cilj ovog rada je bio pronalaženje dokaza o djelotvornosti probiotika u prevenciji alergijskih bolesti i preosjetljivosti na hranu kod male djece. Izazov je danas među mnoštvom informacija pronaći one isprave, pouzdane i relevantne koje bi zdravstveni radnici mogli svakodnevno implementirati u svoj rad. Stoga se u farmakoterapiji utemeljenoj na dokazima pridržavamo hijerarhije dokaza prema kojima sustavni pregledi i randomizirane kontrolne studije imaju najveću snagu i vrijednost među dokazima. Naime, sustavni pregledi randomiziranih kontrolnih studija predstavljaju zlatni standard među dokazima, tj. najvišu razinu 1a, dok pojedini RCT predstavljaju razinu 1b. Iz tog razloga je ovaj rad temeljen upravo na informacijama iz sustavnih pregleda i RCT-ova.

Pretraživanje literature je započelo sa Cochrane sustavnim pregledom (8). Dvanaest studija je bilo prikladno za uključivanje u ovaj sustavni pregled. Alergijske bolesti i/ili preosjetljivosti na hranu su procijenjene u šest studija koje su uključivale 2080 sudionika ali su prijavile ishode samo za 1549 sudionika. Nije utvrđena značajna razlika među skupinama u incidenciji alergijskih bolesti; alergija na hranu, alergije na hranu potvrđene skin-prick testom ili testom na specifični IgE, astme, alergijskog rinitisa, preosjetljivosti na proteine kravljeg mlijeka, alergije na proteine kravljeg mlijeka, i urtikarije. Meta-analiza pet studija (44, 47, 48, 51, 54) je prijavila ishode za 1477 djece kod kojih je potvrđena značajna razlika u incidenciji ekcema među skupinama. Međutim, postojala je značajna i znatna heterogenost među studijama. Kada je analiza ograničena na studije koje su prijavljivale atopični ekcem (potvrđen skin-prick testom ili testom na specifični IgE) tvrdnje više nisu bile značajne. Jedna studija (47) je procijenila ishode do četvrte godine života i prijavila da je razlika u incidenciji ekcema ostala postojana, ali da nije bilo značajne razlike u incidenciji astme, alergijskih rinitisa, i preosjetljivosti na proteine kravljeg mlijeka. Iako je većina studija imala odgovarajuću randomizaciju, prikrivanje razvrstavanja, i osljepljivanje intervencija, skoro su sve studije imale gubitke u praćenju sudionika. Nisu prijavljene konzistentne nuspojave u dječijem rastu tijekom uzimanja probiotika.

Jedna studija je prijavila značajnu redukciju ekcema isključivo u djece s visokim rizikom koja su dojena (51). Jedna je studija prijavila značajnu redukciju u incidenciji ekcema i atopičnih ekcema kod djece koja su dobivala kombinaciju probiotika i prebiotika (48). Dvije studije su individualno prijavile značajnu redukciju ekcema u djece koja su primala probiotik sa *L. Rhamnosus* (47, 51). Jedna studija je prijavila značajnu redukciju ekcema u djece koja su primala mikturu *L. Rhamnosus*, *B. Breve*, *P. Propionibacterium* i prebiotika galakto-oligosaharid (48). Incidencija atopičnih ekcema (potvrđena senzitivizacijom), ali ne i svih kliničkih ekcema, je porasla u jednoj studiji koja je koristila probiotik sa *L. Acidophilus* (54). Niti jedna druga potencijalna dobrobit ili šteta nije prijavljena za određeni probiotik. Međutim, interpretacija rezultata je još teža s obzirom da u svakoj studiji imamo različitu strategiju doziranja. Kontrolna grupa ima stopu od 35% na sve alergijske bolesti i ekceme, što je u skladu sa selekcijom na temelju visokog rizika koji je definiran za osobe koje imaju barem jednu osobu prvog roda koja je imala alergije. Ovaj je sustavni pregled sastavljen na način da detektira razlike u stopama između intervencijskih grupa od otprilike 5%. U suprotnosti sa očekivanjima, jedina studija koja je uključivala samo dojenu djecu je imala

veću stopu (47%) u kontrolnoj grupi i prijavila najveću apsolutnu redukciju ekcema (32%) (51). Kako je ova studija isključila znatan broj djece nakon randomizacije koja nisu isključivo dojena, njezini rezultati bi se trebali uzeti u obzir s oprezom. S obzirom je većina ostalih studija uključila djecu koja su također dojena i hranjena formulama, nemamo čvrstih zaključaka s obzirom na djelovanje probiotika u djece koja su isključivo hranjena formulama.

Ovaj sustavni pregled pokazuje da su nedovoljni dokazi za preporuku dodavanja probiotika u dječiju prehranu kako bi se prevenirale alergijske bolesti i preosjetljivosti na hranu. Iako je postojana redukcija u incidenciji kliničkih ekcema u djece, nisu sve studije potvrdile dobrobit. Stoga je preporučeno oprez prilikom pregledavanja studija. Napominje se također da su se studije koje su koristile *L. Rhamnosus* pokazale najhomogeniziranima u prijavljivanju dobrobitnih ishoda.

Nakon Cochrane sustavnog pregleda (8) pretraživanjem literature pronađene su nove randomizirane kontrolirane studije. Ukupno su 4 studije (80-83) uključene u ovaj rad. Prva studija (80) nije pokazala značajnu razliku među skupinama u incidenciji ijedne alergijske bolesti. Sudjelovalo je 178 novorođenčadi visokog rizika za razvoj alergijskih bolesti koja su dnevno tijekom prvih šest mjeseci života primala *Lactobacillus acidophilus* u dozi od  $3 \times 10^9$  cfu te su praćena narednih 5 godina. U drugoj studiji (81), u kojoj je sudjelovalo 1223 visoko rizična para majka-novorodenče, primjenjivala se kombinacija LGG, *Lactobacillus rhamnosus* LC705, *Bifidobacterium breve* Bb99 i *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS prenatalno mjesec dana i postnatalno 6 mjeseci. Rezultati pokazuju da nije bilo značajne razlike u incidenciji alergijskih bolesti među skupinama, već samo blaga razlika u incidenciji ekcema u korist probiotičke skupine (39.3% u probiotičkoj skupini vs 43.3% u kontrolnoj). Treća studija (82), u kojoj je u početku sudjelovalo 178 djece od 3 mjeseca koja su do 1. godine hranjena pahuljicama koje sadrže *Lactobacillus F19*, pokazuje značajnu razliku među skupinama u incidenciji ekcema. Međutim rezultate studije treba uzeti s oprezom s obzirom da nije naveden broj djece koja su ostala u studiji do kraja ni doziranje probiotika. Četvrta studija (83) je pokazala značajnu redukciju u incidenciji ekcema u probiotičkoj skupini u usporedbi s kontrolnom skupinom (36.4% vs. 62.9%). U studiji je sudjelovalo 112 trudnica i njihova novorođenčad koji su 4 do 8 tjedana prenatalno i 6 mjeseci postnatalno primali miksturu *Bifidobacterium bifidum* BGN4, *B. lactis* AD011, i *Lactobacillus acidophilus* AD031. Međutim, studija je imala velike gubitke u praćenju od 39%.

Ove četiri uključene studije razlikuju se kako prema sudionicima, režimu doziranja i soju probiotika koji je korišten tako i prema rezultatima. Stoga se na temelju tih studija ne može donijeti zajednički zaključak o učinkovitosti probiotika u prevenciji alergijskih bolesti i preosjetljivosti na hranu kod male djece.

Zatim, pronađena su i 2 novija sustavna pregleda (87, 88) u bazi DARE. Prvi sustavni pregled iz 2014. godine (87) je uključio 10 studija sa 2701 ispitanika koji su imali rizik za razvoj alergijskih bolesti i preosjetljivosti na hranu. Na temelju njihovih rezultata može se zaključiti da postoji blaga razlika u incidenciji alergija na hranu u probiotičkoj u odnosu na kontrolnu skupinu ako su probiotici korišteni preventivno kod pojedinaca s rizikom za alergijsku bolest prenatalno mjesec dana pred porod i postnatalno 6 mjeseci. Međutim napomenuto je da ta



razlika nije značajna. Drugi sustavni pregled (88) iz 2016. godine je uključivao 17 studija sa 2947 ispitanika. Dokazi ovog sustavnog pregleda, prema R-AMSTARU više ocjenjenog od prethodnog, su potvrdili zaključak prethodnog sustavnog pregleda tj. da se incidencija atopijskih bolesti značajnije reducira jedino kada su probiotici bili primjenjeni prenatalno i postnatalno. Isti takav zaključak su imali i za preosjetljivost na hranu. Također, navedeno je da ako su probiotici primjenjeni samo prenatalno ili postnatalno da se taj dobrobitni učinak probiotika neće pokazati. Niti jedan soj probiotika nije posebno izdvojen u sustavnim pregledima.

Napravljena je R-AMSTAR procjena kvalitete za tri sustavna pregleda, od kojih je Cochrane sustavni pregled (8) dobio najvišu ocjenu (39 od maksimalno 44 boda). Drugi sustavni pregled (87) dobio je 33 boda dok je treći sustavni pregled (88) dobio 38 bodova.

## **6. Zaključak**

1. Rezultati studija pokazuju da nema čvrstih dokaza prema kojima bi probiotici bili preporučeni u prevenciji alergijskih bolesti poput astme, rinitisa i urtikarije.
2. Rezultati sustavnog pregleda ukazuju da bi probiotici koji sadrže *Lactobacillus rhamnosus* mogli biti korisni u prevenciji ekcema kod male djece.
3. Rezultati sustavnih pregleda ukazuju da postoje naznake da bi se prenatalnim i postnatalnim korištenjem probiotika mogla smanjiti incidencija atopijskih bolesti i preosjetljivosti na hranu u male djece.
4. Da bi se donijeli čvrsti zaključci i određene preporuke potrebne su daljne randomizirane kontrolne studije sa optimalnim probiotiskim sojevima, doziranjem, trajanjem intervencije i dugotrajnim praćenjem.

## **7. Popis citirane literature**

1. Kalliomaki M, Antoine JM, Herz U, Rijkers GT, Wells JM, Mercenier A. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of allergic diseases by probiotics. *J Nutr.* 2010;140(3):713S-21S.
2. Hendaus MA, Jomha FA, Ehlayel M. Allergic diseases among children: nutritional prevention and intervention. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:361-72.
3. Miraglia del Giudice M, Jr., De Luca MG, Capristo C. Probiotics and atopic dermatitis. A new strategy in atopic dermatitis. *Dig Liver Dis.* 2002;34 Suppl 2:S68-71.
4. van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, Sprikkelman AB. Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: review of the theoretical background and clinical evidence. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(2 Pt 2):e355-67.
5. Yoo J, Tcheurekdjian H, Lynch SV, Cabana M, Boushey HA. Microbial manipulation of immune function for asthma prevention: inferences from clinical trials. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4(3):277-82.
6. Cuello-Garcia CA, Brozek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nunez JJ, Terracciano L, et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(4):952-61.
7. Brozek G, Lawson J, Szumilas D, Zejda J. Increasing prevalence of asthma, respiratory symptoms, and allergic diseases: Four repeated surveys from 1993-2014. *Respir Med.* 2015;109(8):982-90.
8. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):CD006475.
9. Wood RA, Doran TF. Atopic disease, rhinitis and conjunctivitis, and upper respiratory infections. *Curr Opin Pediatr.* 1995;7(5):615-27.
10. del Giudice MM, Rocco A, Capristo C. Probiotics in the atopic march: highlights and new insights. *Dig Liver Dis.* 2006;38 Suppl 2:S288-90.
11. Prince BT, Mandel MJ, Nadeau K, Singh AM. Gut Microbiome and the Development of Food Allergy and Allergic Disease. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(6):1479-92.
12. Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(1):3-25.
13. von der Weid T, Ibnou-Zekri N, Pfeifer A. Novel probiotics for the management of allergic inflammation. *Dig Liver Dis.* 2002;34 Suppl 2:S25-8.
14. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):291-307; quiz 8.
15. Ipci K, Altintoprak N, Muluk NB, Senturk M, Cingi C. The possible mechanisms of the human microbiome in allergic diseases. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016.
16. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology.* 2009;136(1):65-80.
17. Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: the unseen majority. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(12):6578-83.
18. Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev.* 2015;73 Suppl 1:32-40.
19. Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J Nutr.* 2008;138(9):1796S-800S.
20. Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta Paediatr Suppl.* 2003;91(441):48-55.
21. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyo N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol.* 2014;5:427.
22. Vrieze A, Out C, Fuentes S, Jonker L, Reuling I, Kootte RS, et al. Impact of oral vancomycin on gut microbiota, bile acid metabolism, and insulin sensitivity. *J Hepatol.* 2014;60(4):824-31.
23. De Vroey B, De Cassan C, Gower-Rousseau C, Colombel JF. Editorial: Antibiotics earlier, IBD later? *Am J Gastroenterol.* 2010;105(12):2693-6.
24. Hviid A, Svanstrom H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut.* 2011;60(1):49-54.
25. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature.* 2011;474(7351):327-36.

26. Di Mauro A, Neu J, Riezzo G, Raimondi F, Martinelli D, Francavilla R, et al. Gastrointestinal function development and microbiota. *Ital J Pediatr*. 2013;39:15.
27. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell*. 2005;122(1):107-18.
28. Matsuzaki T, Takagi A, Ikemura H, Matsuguchi T, Yokokura T. Intestinal microflora: probiotics and autoimmunity. *J Nutr*. 2007;137(3 Suppl 2):798S-802S.
29. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut*. 2007;56(5):661-7.
30. Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpaa P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2 Suppl):444S-50S.
31. Lynch SV, Boushey HA. The microbiome and development of allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16(2):165-71.
32. Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, Cummings JH, Franck A, Gibson GR, et al. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr*. 1998;80 Suppl 1:S147-71.
33. Thomas DW, Greer FR. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics*. 2010;126(6):1217-31.
34. Cruchet S, Furnes R, Maruy A, Hebel E, Palacios J, Medina F, et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Paediatr Drugs*. 2015;17(3):199-216.
35. Vandenplas Y, Huys G, Daube G. Probiotics: an update. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(1):6-21.
36. Szajewska H, Konarska Z, Kolodziej M. Probiotic Bacterial and Fungal Strains: Claims with Evidence. *Dig Dis*. 2016;34(3):251-9.
37. Islam SU. Clinical Uses of Probiotics. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(5):e2658.
38. Di Cerbo A, Palmieri B. Review: The market of probiotics. *Pak J Pharm Sci*. 2015;28(6):2199-206.
39. Steed H, Macfarlane GT, Macfarlane S. Prebiotics, synbiotics and inflammatory bowel disease. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52(8):898-905.
40. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):832-6.
41. Cochrane AL. Archie Cochrane in his own words. Selections arranged from his 1972 introduction to "Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on the Health Services" 1972. *Control Clin Trials*. 1989;10(4):428-33.
42. Huang X, Lin J, Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions. *AMIA Annu Symp Proc*. 2006:359-63.
43. Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, et al. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. *Open Dent J*. 2010;4:84-91.
44. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Bottcher MF, Fredrikson M, Jenmalm MC, Bjorksten B, et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1174-80.
45. Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, Kaplan M, Rudensky B, Caplan M, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr*. 2005;147(2):192-6.
46. Brunser O, Figueroa G, Gotteland M, Haschke-Becher E, Magliola C, Rochat F, et al. Effects of probiotic or prebiotic supplemented milk formulas on fecal microbiota composition of infants. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2006;15(3):368-76.
47. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;357(9262):1076-9.

48. Kukkonen K, Nieminen T, Poussa T, Savilahti E, Kuitunen M. Effect of probiotics on vaccine antibody responses in infancy--a randomized placebo-controlled double-blind trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17(6):416-21.
49. Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2005;115(1):1-4.
50. Puccio G, Cajozzo C, Meli F, Rochat F, Grathwohl D, Steenhout P. Clinical evaluation of a new starter formula for infants containing live *Bifidobacterium longum* BL999 and prebiotics. *Nutrition.* 2007;23(1):1-8.
51. Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(1):119-21.
52. Rautava S, Arvilommi H, Isolauri E. Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants. *Pediatr Res.* 2006;60(2):221-4.
53. Saavedra JM, Abi-Hanna A, Moore N, Yolken RH. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(2):261-7.
54. Taylor A, Hale J, Wiltschut J, Lehmann H, Dunstan JA, Prescott SL. Evaluation of the effects of probiotic supplementation from the neonatal period on innate immune development in infancy. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(10):1218-26.
55. Vendt N, Grunberg H, Tuure T, Malminiemi O, Wuolijoki E, Tillmann V, et al. Growth during the first 6 months of life in infants using formula enriched with *Lactobacillus rhamnosus* GG: double-blind, randomized trial. *J Hum Nutr Diet.* 2006;19(1):51-8.
56. Bakker-Zierikzee AM, Alles MS, Knol J, Kok FJ, Tolboom JJ, Bindels JG. Effects of infant formula containing a mixture of galacto- and fructo-oligosaccharides or viable *Bifidobacterium animalis* on the intestinal microflora during the first 4 months of life. *Br J Nutr.* 2005;94(5):783-90.
57. Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE, van der Heide S, Jansen DF, Hoijer MA, et al. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(7):899-906.
58. Chouraqui JP, Van Egroo LD, Fichot MC. Acidified milk formula supplemented with *bifidobacterium lactis*: impact on infant diarrhea in residential care settings. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38(3):288-92.
59. Dani C, Biadaioi R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. *Biol Neonate.* 2002;82(2):103-8.
60. Huet F, Lachambre E, Beck L, Van Egroo LD, Sznajder M. [Evaluation of a formula with low protein content and supplemented with probiotic agents after breast milk weaning]. *Arch Pediatr.* 2006;13(10):1309-15.
61. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(11):1604-10.
62. Kirjavainen PV, Arvola T, Salminen SJ, Isolauri E. Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: a target of bifidobacterial therapy at weaning? *Gut.* 2002;51(1):51-5.
63. Kirjavainen PV, Salminen SJ, Isolauri E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36(2):223-7.
64. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(2):179-85.
65. Manzoni P, Mostert M, Leonessa ML, Priolo C, Farina D, Monetti C, et al. Oral supplementation with *Lactobacillus casei* subspecies *rhamnosus* prevents enteric colonization by *Candida* species in preterm neonates: a randomized study. *Clin Infect Dis.* 2006;42(12):1735-42.
66. Marzotto M, Maffei C, Paternoster T, Ferrario R, Rizzotti L, Pellegrino M, et al. *Lactobacillus paracasei* A survives gastrointestinal passage and affects the fecal microbiota of healthy infants. *Res Microbiol.* 2006;157(9):857-66.
67. Mohan R, Koebnick C, Schildt J, Schmidt S, Mueller M, Possner M, et al. Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on intestinal microbiota of preterm infants: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Clin Microbiol.* 2006;44(11):4025-31.

68. Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, Kuitunen M, Tiittanen M, Vaarala O, et al. Lactobacillus GG effect in increasing IFN-gamma production in infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(1):131-6.
69. Rio ME, Zago LB, Garcia H, Winter L. [Influence of nutritional status on the effectiveness of a dietary supplement of live lactobacillus to prevent and cure diarrhoea in children]. *Arch Latinoam Nutr.* 2004;54(3):287-92.
70. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, et al. Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2):389-95.
71. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Valerius NH, Paerregaard A, Michaelsen KF. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *J Pediatr.* 2004;145(5):612-6.
72. Savino F, Pelle E, Palumeri E, Oggero R, Miniero R. Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics.* 2007;119(1):e124-30.
73. Shamir R, Makhoul IR, Etzioni A, Shehadeh N. Evaluation of a diet containing probiotics and zinc for the treatment of mild diarrheal illness in children younger than one year of age. *J Am Coll Nutr.* 2005;24(5):370-5.
74. Sisteck D, Kelly R, Wickens K, Stanley T, Fitzharris P, Crane J. Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children? *Clin Exp Allergy.* 2006;36(5):629-33.
75. Thibault H, Aubert-Jacquin C, Goulet O. Effects of long-term consumption of a fermented infant formula (with Bifidobacterium breve c50 and Streptococcus thermophilus 065) on acute diarrhea in healthy infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(2):147-52.
76. Viljanen M, Kuitunen M, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Savilahti E. Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis syndrome infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(1):65-71.
77. Weizman Z, Alsheikh A. Safety and tolerance of a probiotic formula in early infancy comparing two probiotic agents: a pilot study. *J Am Coll Nutr.* 2006;25(5):415-9.
78. Prescott SL, Dunstan JA, Hale J, Breckler L, Lehmann H, Weston S, et al. Clinical effects of probiotics are associated with increased interferon-gamma responses in very young children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(12):1557-64.
79. Hol J, van Leer EH, Elink Schuurman BE, de Ruiter LF, Samsom JN, Hop W, et al. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1448-54.
80. Jensen MP, Meldrum S, Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Early probiotic supplementation for allergy prevention: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(5):1209-11 e5.
81. Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, et al. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(2):335-41.
82. West CE, Hammarstrom ML, Hernell O. Probiotics during weaning reduce the incidence of eczema. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(5):430-7.
83. Kim JY, Kwon JH, Ahn SH, Lee SI, Han YS, Choi YO, et al. Effect of probiotic mix (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(2 Pt 2):e386-93.
84. Loo EX, Llanora GV, Lu Q, Aw MM, Lee BW, Shek LP. Supplementation with probiotics in the first 6 months of life did not protect against eczema and allergy in at-risk Asian infants: a 5-year follow-up. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;163(1):25-8.
85. Enomoto T, Sowa M, Nishimori K, Shimazu S, Yoshida A, Yamada K, et al. Effects of bifidobacterial supplementation to pregnant women and infants in the prevention of allergy development in infants and on fecal microbiota. *Allergol Int.* 2014;63(4):575-85.
86. West CE, Hammarstrom ML, Hernell O. Probiotics in primary prevention of allergic disease--follow-up at 8-9 years of age. *Allergy.* 2013;68(8):1015-20.
87. Kong XY, Yang Y, Guan J, Wang RZ. Probiotics' preventive effect on pediatric food allergy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med Sci J.* 2014;29(3):144-7.



88. Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Zhang Q, Shakya S, Li ZY. Probiotics for Prevention of Atopy and Food Hypersensitivity in Early Childhood: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):e2562.
89. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535.

## 8. Sažetak

**Cilj istraživanja:** Pronaći najbolje dostupne dokaze o učinkovitosti probiotika u prevenciji alergijskih bolesti i preosjetljivosti na hranu.

**Materijali i metode:** Pronađen je, na stranici Cochrane knjižnice, sustavni pregled „Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity“ koji je bio okosnica daljnjeg istraživanja. Zatim su pretražene baze podataka MEDLINE (PubMed), CENTRAL i DARE u potrazi za novim randomiziranim kontroliranim studijama i sustavnim

pregledima, a prema jednakim ulaznim i izlaznim kriterijima koji su navedeni u Cochrane sustavnom pregledu. Nakon pretraživanja literature napravljena je procjena kvalitete Cochrane sustavnog pregleda i novih pronađenih sustavnih pregleda pomoću R-AMSTAR ljestvice.

**Rezultati:** Prema Cochrane sustavnom pregledu, koji je poslužio kao okosnica daljnjeg istraživanja, nije utvrđena značajna razlika među skupinama od ukupno 2080 djece u incidenciji alergijskih bolesti; alergija na hranu, alergije na hranu potvrđene skin prick testom ili testom na specifični IgE, astme, alergijskog rinitisa, preosjetljivosti na proteine kravljeg mlijeka, alergije na proteine kravljeg mlijeka, i urtikarije. Međutim meta-analiza pet studija je prijavila ishode za 1477 djece kod kojih je potvrđena značajna razlika u incidenciji ekcema među skupinama. Studije koje su koristile *L. Rhamnosus* pokazale su se najhomogeniziranima u prijavljivanju dobrobitnih ishoda. Zatim pretraživanjem literature pronađene su četiri nove randomizirane kontrolirane studije koje su uključene u ovaj rad. Dvije demonstriraju da nije bilo razlike u incidenciji ijedne alergijske bolesti među skupinama dok dvije napominju da je uočena značajna redukcija u incidenciji ekcema kod djece koja su primala probiotike. Noviji sustavni pregledi pokazuju da se incidencija atopijskih bolesti i preosjetljivosti na hranu značajnije reducira jedino kada su probiotici bili primjenjeni prenatalno i postnatalno.

**Zaključak:** Postoje naznake da bi probiotici mogli biti korisni u prevenciji ekcema i preosjetljivosti na hranu u djece ali da bi se donijeli čvrsti zaključci i određene preporuke potrebne su daljne randomizirane kontrolne studije sa optimalnim probiotiskim sojevima, doziranjem, trajanjem intervencije i dugotrajnim praćenjem.

## 9. Summary

**Diploma Thesis Title:** Finding the evidence about efficacy and safety of probiotics for the prevention of allergy and food hypersensitivity in children: systematic review approach

**Objectives:** Finding the best available evidence of efficacy of probiotics for the prevention of allergy and food hypersensitivity in children

**Material and Methods:** Systematic review „Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity“ was found by searching the Cochrane Library website. Furthermore, MEDLINE (PubMed), DARE and CENTRAL databases were searched in order to find new randomised controlled trials and systematic reviews, following the same criteria that were used in Cochrane systematic review. After the search for studies was done, quality assessment was made of all systematic reviews using R-AMSTAR tool.

**Results:** According to the Cochrane systematic review, there was no significant difference between groups of 2080 infants in the incidence of allergic diseases including asthma, rinitis, food allergy, food allergy confirmed by skin prick test or specific IgE test, urticaria, cow milk protein hypersensitivity. However meta-analysis of five studies reporting the outcomes of 1477 infants found a significant reduction in infant eczema. Studies using *L. rhamnosus* have been the most homogenous in reporting beneficial outcomes. More research was done and four new RCTs were included. Two have reported that there was no significant difference between groups in the incidence of any allergic diseases. On the other hand two have reported that there were significant reduction in eczema. More recent systematic reviews provide results that there was significant reduction in atopic diseases and food hypersensitivity only when probiotics were administered prenatally and postnatally.

**Conclusion:** Based on the reviewed systematic reviews and randomized controlled trials, probiotics might be useful in prevention of eczema and food hypersensitivity, but there is insufficient evidence to recommend the addition of probiotics to infant feeds for prevention of allergic disease or food hypersensitivity.

## **10. Popis kratica**

**AMSTAR** - Assessment of Multiple Systematic Reviews

**CENTRAL** - Cochrane Central Register of Controlled Trials

**CFU** - jedinica koja formira koloniju (engl. Colony-forming unit)

**CI** - interval povjerljivosti

**DARE** - Database of Abstract of Reviews of Effect

**ITT** - intention to treat

**LTFU** - gubitak (ispitanika) iz praćenja (engl. Loss to follow up)

**NNH** - broj osoba kojima se škodi (engl. Number needed to harm)

**NNT** - broj osoba koje treba liječiti (engl. Number needed to treat)

**PICO** - Patient, Intervention, Comparison, Outcome

**R-AMSTAR** - revidirani AMSTAR

**RCT** - randomizirani kontrolirani pokus (engl. Randomised controlled trial)

**RD** - relativna razlika

**RR** - relativni rizik

**SCORAD** - Ljestvica za atopijski dermatitis ( SCORing Atopic Dermatitis)

**WHO** - Svjetska Zdravstvena Organizacija (World Health Organization)