



## บทบาทของโพรไบโอติกในการป้องกันและรักษา อาการท้องเสียที่เกิดจากยาปฏิชีวนะ

### Role of Probiotics for

### Antibiotic-Associated Diarrhea Prevention and Treatment

เชาวลิต มณฑล<sup>1</sup>

#### บทคัดย่อ

อาการท้องเสียที่เกิดจากยาปฏิชีวนะ เป็นผลข้างเคียงของยาปฏิชีวนะที่พบได้บ่อย สาเหตุเกิดจากยาปฏิชีวนะทำลายจุลินทรีย์ประจำถิ่น ทำให้เชื้อก่อโรคเจริญเติบโตได้มากกว่าปกติ โพรไบโอติกจึงเข้ามามีบทบาทในการป้องกันและรักษาอาการนี้ โพรไบโอติกมีหลายชนิด ทั้งเชื้อแบคทีเรีย เช่น *Lactobacilli*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Streptococcus* และ *Escherichia* เป็นต้น และยีสต์กลุ่ม *Saccharomyces* ซึ่งโพรไบโอติกมีกลไกการออกฤทธิ์หลายอย่าง ทั้งนี้มีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของโพรไบโอติกในร่างกาย ข้อมูลจากการศึกษาส่วนใหญ่แสดงให้เห็นว่า การใช้โพรไบโอติกสามารถป้องกันการเกิดอาการท้องเสียที่เกิดจากยาปฏิชีวนะได้จริง ซึ่งชนิดของโพรไบโอติกที่แตกต่างกัน ให้ผลการป้องกันและรักษาที่แตกต่างกันด้วย การใช้โพรไบโอติกในผู้ป่วยทั่วไปไม่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงแต่อย่างใด ยกเว้นการใช้โพรไบโอติกในผู้ป่วยดื่บอ่อนแอหรือภูมิคุ้มกันต่ำ อาจก่อให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ หรือความบกพร่องทางภูมิคุ้มกันได้ จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวังเป็นพิเศษ อย่างไรก็ตามโพรไบโอติกก็เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่ใช้ในการป้องกันและรักษาอาการท้องเสียที่เกิดจากยาปฏิชีวนะได้อย่างมีประสิทธิภาพ

<sup>1</sup>Sino-Thai Traditional Medicine Research Center คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต จังหวัดปทุมธานี 12000

E-mail: chaowalit@rsu.ac.th

## ABSTRACT

Antibiotic-associated diarrhea (AAD) is a common side effect of antibiotic therapy. AAD results from normal flora destroyed by antibiotics, which causes bacterial pathogens to overgrow. Therefore, probiotics show an important role in preventing and treating AAD. There are many types of probiotics, including bacteria such as: *Lactobacilli*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia* and yeast of *Saccharomyces* spp. Probiotics have many mechanisms of action. Furthermore, they possess a number of factors which result in different outcomes. Many recent studies indicate that probiotic treatment is an effective medication for the prevention of AAD. However, the efficacy varies by type of probiotic. Also, any severe adverse effects of probiotics are not always reported, except when use in patient with severe acute pancreatitis. The reason is that probiotic therapy has been associated with sepsis, endocarditis and immunosuppression. Patient with severe acute pancreatitis must therefore use probiotics with caution. Nevertheless, overall probiotics are valuable in the prevention and treatment of AAD.

**คำสำคัญ:** โพรไบโอติก ท้องเสีย ยาปฏิชีวนะ

**Keywords:** Antibiotics, Diarrhea, Probiotics

## บทนำ

ยาปฏิชีวนะเป็นยาที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาการติดเชื้อ ผลข้างเคียงอย่างหนึ่งของการใช้ยาปฏิชีวนะนี้ คือ อาการท้องเสียที่เกิดจากยาปฏิชีวนะ (antibiotic-associated diarrhea, AAD) ซึ่งพบได้ร้อยละ 5-25 อุบัติการณ์ของ AAD มีความแปรปรวนขึ้นอยู่กับชนิดของยาปฏิชีวนะและช่องทางการบริหารยา เช่น ยารูปแบบฉีดก่อให้เกิดอาการท้องเสียได้น้อยกว่ารูปแบบรับประทาน และยากลุ่มเซฟาโลสปอริน (cephalosporins), คลินด้ามัยซิน (clindamycin), และเพนิซิลลินกลุ่มออกฤทธิ์กว้าง (broad-spectrum penicillins) ก่อให้เกิดอาการท้องเสียได้มากกว่ายาปฏิชีวนะอื่น นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่น เช่น การพักรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นเวลานาน การเจ็บป่วยรุนแรง การ

ผ่าตัดกระเพาะอาหารและลำไส้ การใส่สายให้อาหาร (feeding tube), การใช้ยาลดกรดหรือยับยั้งการหลั่งกรด และการได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เป็นต้น (Asha et al., 2006; Hickson, 2011) AAD เกิดได้ตั้งแต่การให้ยาครั้งแรกหรือยาวนานถึง 6-8 สัปดาห์หลังจากการหยุดยา เนื่องจากยาปฏิชีวนะจะทำลายเชื้อจุลินทรีย์ประจำถิ่น (normal flora) และรบกวนกลไกการป้องกันร่างกายตามปกติ ทำให้เชื้อจุลินทรีย์ก่อโรคเจริญเติบโตได้มากขึ้น ซึ่งเชื้อจุลินทรีย์ที่เป็นสาเหตุหลักที่พบได้บ่อย คือ เชื้อ *Clostridium difficile* (Song et al., 2008) ซึ่งพบได้ร้อยละ 15-25 (อาการท้องเสียที่เกิดจากเชื้อนี้ นิยมเรียกชื่อโรคให้จำเพาะขึ้นว่า *Clostridium difficile*-associated diarrhea, CDAD) ดังนั้น โพรไบโอติก (เชื้อจุลินทรีย์ที่มีชีวิตที่ให้เสริมเข้าไปจากภายนอกร่างกาย เมื่อให้ในปริมาณที่เพียงพอ จะ

ส่งผลดีต่อสุขภาพของเจ้าบ้าน (host) (FAO/WHO, 2007)) จึงมีบทบาทในการป้องกันและรักษา AAD เนื่องจากช่วยเติมเต็มหรือปรับปรุงการสมดุลของ เชื้อจุลินทรีย์ในทางเดินอาหาร ลดอุบัติการณ์และ ระยะเวลาการเกิด AAD (Katz, 2006)

การรักษา AAD ที่มีอาการไม่รุนแรง ขั้นตอนแรกของการรักษา คือ การหยุดยาปฏิชีวนะหรือปรับเปลี่ยนชนิดของยาปฏิชีวนะ ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นได้เองโดยไม่ต้องมีการรักษาพิเศษใด ๆ ใน รายที่มีอาการรุนแรง อาจจำเป็นที่จะต้องได้รับการ รักษาที่จำเพาะต่อเชื้อก่อโรคนั้น ๆ แต่ควรหลีกเลี่ยง การใช้ยาหยุดถ่ายและยาที่เป็นอนุพันธ์ของฝิ่น เนื่องจากทำให้ผู้ป่วยมีอาการรุนแรงขึ้น (Surawicz, 2005) และในปัจจุบันมีการใช้โพรไบโอติกเพื่อเป็น ตัวเลือกที่เสริมการรักษาและป้องกันอาการดังกล่าว ด้วย

### กลไกการทำงานของโพรไบโอติกในการปกป้องทางเดินอาหาร

มีหลายการศึกษาพยายามอธิบายกลไกการทำงานของโพรไบโอติกในการปกป้องทางเดินอาหาร จากเชื้อก่อโรค (Verna and Lucak, 2010) ได้แก่

1. ปรับภูมิคุ้มกันของระบบทางเดินอาหาร โดยการเปลี่ยนแปลงไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ (inflammatory cytokine) และ เกิด downregulation ของ proinflammatory cascades หรือเหนี่ยวนำกลไกการควบคุมความจำเพาะต่อสายพันธุ์เชื้อ (strain-specific manner)
2. โพรไบโอติกแบ่งตัวได้รวดเร็ว จึงแทนที่เชื้อก่อโรคในทางเดินอาหาร สามารถลดการยึดเกาะของเชื้อก่อโรคในผนังทางเดินอาหารได้
3. เปลี่ยนแปลงค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) ของลำไส้ โดยกระบวนการหมัก (Fermentation) ทำ

ให้ทางเดินอาหารมีความเป็นกรดมากขึ้น จึงยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อก่อโรคได้

4. เพิ่มกลไกตามธรรมชาติในการปกป้องเยื่อบุทางเดินอาหาร (Epithelial barrier function)
5. เหนี่ยวนำตัวรับ (receptor) ชนิด  $\mu$ -opioid และ cannabinoid ในเซลล์เยื่อบุลำไส้ (intestinal epithelial cells)
6. ลดความไวในการกระตุ้นของอวัยวะภายใน (visceral hypersensitivity) ลดการสื่อสารแบบนำเข้าของไขสันหลัง (spinal afferent traffic) และลดการตอบสนองต่อความเครียด (stress response)

### ปัจจัยที่ส่งผลต่อการทำงานของโพรไบโอติก (Neha et al., 2012)

1. สภาพทางสรีรวิทยาของโพรไบโอติก สภาพทางสรีรวิทยาของโพรไบโอติกหลังจากการเตรียมเป็นสูตรตำรับจะต้องยังคงเดิม ทั้งนี้เพื่อความอยู่รอดของโพรไบโอติก ความแห้งของผลิตภัณฑ์จะช่วยลดการเกิดกระบวนการเมตาบอลิซึม ได้ และอุณหภูมิส่งผลต่ออายุของโพรไบโอติก การเก็บที่อุณหภูมิต่ำ จะช่วยยืดอายุของผลิตภัณฑ์ได้
2. อุณหภูมิ มีผลต่อการอยู่รอดของโพรไบโอติก โดยพบว่า หากอุณหภูมิในระหว่างกระบวนการผลิต สูงกว่า 45-50 องศาเซลเซียส จะทำให้ปริมาณโพรไบโอติกที่มีชีวิตลดลง ดังนั้นกระบวนการต่างๆในการเตรียมผลิตภัณฑ์ควรหลีกเลี่ยงการใช้อุณหภูมิที่สูงเกินไป
3. ค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) แบคทีเรียบางชนิด เช่น *Lactobacilli* และ *Bifidobacteria* ทน pH ต่ำ ๆ ได้ดี เพราะสามารถสร้างกรดอินทรีย์และผลิตภัณฑ์อื่นจากการเมตาบอลิซึมคาร์โบไฮเดรตได้ มีหลายการศึกษาระบุว่า โพรไบโอติกจะสัมผัส pH ที่ต่ำ

ในทางเดินอาหารใช้ระยะเวลาสั้น โปรไบโอติกบางตัว จึงยังสามารถรอดชีวิตอยู่ได้ โดยที่เชื้อกลุ่ม *Lactobacilli* ทน pH ต่ำ ได้ดีกว่า *Bifidobacteria* ซึ่ง โปรไบโอติกส่วนใหญ่ทน pH ที่ต่ำกว่า 4.6 ได้ไม่คืนัก

#### 4. แอกติวิตีของน้ำ (water activity)

ระดับความชื้นและแอกติวิตีของน้ำที่สูง ทำให้โปรไบโอติก รอดชีวิตได้น้อย พบปฏิกริยาระหว่างแอกติวิตีของน้ำและอุณหภูมิ ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการอยู่รอดของโปรไบโอติก คือ เมื่ออุณหภูมิในการเก็บรักษาเพิ่มสูงขึ้น โปรไบโอติกจะได้รับอันตรายจากความชื้นเพิ่มมากขึ้น

#### 5. ออกซิเจน การคงสภาพของโปรไบโอติก

ในผลิตภัณฑ์ที่มีแอกติวิตีของน้ำปานกลาง (0.4-0.7) เป็นวิธีการที่ส่งผลดีต่อโปรไบโอติก เช่น การกักเก็บในอนุภาคไมโคร (Microencapsulation) หรือการผสมโปรไบโอติก ลงไปในส่วนที่เป็นไขมัน โปรไบโอติกกลุ่ม *Bifidobacteria* เจริญเติบโตในสภาพที่มีออกซิเจนได้ไม่ดี ถึงแม้ว่าแบคทีเรียกลุ่มนี้จะมีเอนไซม์ที่ป้องกันความเป็นพิษจากออกซิเจนก็ตาม การเติมสารต้านอนุมูลอิสระลงในผลิตภัณฑ์ การป้องกันออกซิเจน หรือปรับปรุงสภาพของบรรจุภัณฑ์สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของโปรไบโอติกได้

#### 6. ส่วนผสมในสูตรตำรับ โปรไบโอติกบาง

กลุ่มเจริญเติบโตได้ยาก จึงมีความจำเป็นที่จะต้องเติมส่วนผสมเพื่อช่วยในการเจริญเติบโต เช่น แหล่งคาร์บอน (carbon sources), growth factors หรือสารต้านอนุมูลอิสระ เกลือแร่ และวิตามิน นอกจากนี้ส่วนผสมที่มีไขมันสูงหรือความจุบัฟเฟอร์ (buffer capacity) สูง จะช่วยปกป้องเซลล์ของโปรไบโอติกทั้งในระหว่างที่อยู่ในบรรจุภัณฑ์และในระหว่างอยู่ในทางเดินอาหาร นอกจากนี้การเติมสารกันเสีย จะทำให้โปรไบโอติกมีอัตราการรอดชีวิตลดลง

#### 7. freeze-thawing การแช่แข็งอาจส่งผล

ให้เกิดการทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ของโปรไบโอติก หากมี

ความจำเป็นต้องแช่แข็ง การเติมสารป้องกัน (protectants) ในระหว่างการแช่แข็งหรือทำให้แห้งจะช่วยลดปัญหานี้ได้ การทำ freeze-thawing หลาย ๆ รอบ เป็นสิ่งที่ควรหลีกเลี่ยงเนื่องจากทำให้โปรไบโอติกมีอัตราการรอดชีวิตต่ำ

#### 8. แรงเฉือน (shear forces) โปรไบโอติก

กลุ่ม *Lactobacilli* และ *Bifidobacteria* เป็นเชื้อแกรมบวกที่มีผนังเซลล์หนา สามารถทนต่อแรงเฉือนในระหว่างกระบวนการผลิตได้ดี เช่น ในระหว่างการผสมด้วยความเร็วสูง หรือการปั่นผสม แต่แรงเฉือนอาจส่งผลต่อการรอดชีวิตของเชื้อโปรไบโอติกบางชนิด

### ประสิทธิภาพของโปรไบโอติกในการป้องกันและรักษา AAD

โปรไบโอติกที่นำมาใช้ในทางการแพทย์มีหลายชนิด แบคทีเรียที่นิยมมากที่สุดคือ *Lactobacilli* นอกจากนี้ยังมีแบคทีเรียชนิดอื่น เช่น *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Streptococcus* และ *Escherichia* เป็นต้น และโปรไบโอติกกลุ่มยีสต์ที่นิยมที่สุด คือ *Saccharomyces* ดังจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป

#### *Lactobacilli*

มีการศึกษาที่ใช้ *Lactobacillus rhamnosus* (สายพันธุ์ E/N, Oxy และ Pen) ขนาด  $20 \times 10^9$  Colony-forming units (CFU) สำหรับรับประทาน วันละ 2 ครั้ง สามารถป้องกันการเกิด AAD ในเด็กอายุ 3 เดือน ถึง 14 ปีได้ (relative risk [RR] = 0.45, 95% confidence interval [CI] 0.2–0.9) บ่งบอกว่าการใช้โปรไบโอติกสายพันธุ์นี้ ในขนาดที่เหมาะสม ทำให้โปรไบโอติกมีประสิทธิภาพในการป้องกัน AAD ในเด็กเล็กได้ (Ruszczyński et al., 2008) และมีการใช้ *L. acidophilus* ขนาด  $20 \times 10^9$  CFU ต่อแคปซูล รับประทาน วันละ 3 ครั้ง นาน 14

วัน หลังจากการได้รับยาปฏิชีวนะ (ผู้ป่วยจำนวน 40 ราย) พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับโปรไบโอติกพบการเกิด AAD ร้อยละ 17 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบร้อยละ 37 แต่อย่างไรก็ตาม ข้อมูลนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (RR = 1.63, 95% CI 0.73–3.65, P = 0.15) (Safdar et al., 2008)

ในประเทศแคนาดามีการศึกษาประสิทธิภาพของโปรไบโอติกในการลดความรุนแรงของ AAD โดยให้ผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะ 437 ราย ซึ่งจะได้รับโปรไบโอติก (*L. acidophilus* CL1285 และ *L. casei* LBC80R ขนาด  $50 \times 10^9$  CFU) หรือยาหลอกควบคู่กัน ผลปรากฏว่า ระยะเวลาของอาการท้องเสียลดลงร้อยละ 51.5 แต่มีนัยสำคัญเพียงเล็กน้อย (P = 0.045) ในขณะที่ไม่สามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิดท้องเสียได้ (P = 0.067) (Sampalis et al., 2010) ซึ่งผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ ซึ่งทำการศึกษาในประเทศเดียวกัน แม้ว่าการศึกษาครั้งนี้รายงานว่า ผู้ป่วยที่ได้รับโปรไบโอติกเกิด AAD น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก แต่อย่างไรก็ตามผลการศึกษาไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (Beausoleil et al., 2007) จากผลการศึกษาเพื่อหาขนาดที่เหมาะสมของการใช้โปรไบโอติกดังกล่าว (*L. acidophilus* CL1285 และ *L. casei* LBC80R) ในขนาด  $50 \times 10^9$  CFU ลดอุบัติการณ์ของ AAD ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก (P = 0.02) เมื่อเพิ่มขนาดโปรไบโอติกเป็น 2 เท่า คือ  $100 \times 10^9$  CFU สามารถลดอุบัติการณ์ของ AAD ได้เมื่อเทียบกับการให้ในขนาด  $50 \times 10^9$  CFU และยาหลอก (P = 0.02 และ P < 0.001 ตามลำดับ) นอกจากนี้โปรไบโอติกในขนาด  $50 \times 10^9$  CFU ลดอุบัติการณ์ของ CDAD ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก (P = 0.03) เมื่อเพิ่มขนาดเป็น 2 เท่า คือ  $100 \times 10^9$  CFU สามารถลดอุบัติการณ์ของ CDAD ได้เมื่อเทียบกับการให้ในขนาด  $50 \times 10^9$  CFU และยา

หลอก (P = 0.04 และ P = 0.002 ตามลำดับ) แสดงให้เห็นว่า การใช้ขนาดของโปรไบโอติกกับความแรงของการตอบสนอง (dose-response efficacy) มีความสัมพันธ์กัน โดยที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อโปรไบโอติกได้ดี (Gao et al., 2010)

มีการศึกษาในประเทศเกาหลีใต้ ในผู้ใหญ่จำนวน 214 ราย ที่ได้รับยาปฏิชีวนะเพื่อรักษาอาการติดเชื้อในทางเดินหายใจ โดยให้ *L. rhamnosus* R0011 และ *L. acidophilus* R0052 ( $2 \times 10^9$  CFU) หรือยาหลอก นาน 14 วัน ผลการศึกษา พบว่า โปรไบโอติกไม่สามารถลดการเกิด AAD ได้ (P = 0.44) แต่สามารถลดการเปลี่ยนแปลงความถี่และความสม่ำเสมอของการถ่ายอุจจาระได้ (P = 0.01) (Song et al., 2010) จากการศึกษาข้างนี้บ่งบอกว่าการใช้โปรไบโอติกช่วยลดความรุนแรงของการเกิดอาการท้องเสียได้ แม้ว่า จะไม่สามารถลดอุบัติการณ์การเกิด AAD ได้ก็ตาม

นอกจากนี้มีการใช้โปรไบโอติก *L. reuteri* ในผู้ที่ได้รับยาปฏิชีวนะเพื่อทำลายเชื้อ *Helicobacter pylori* พบว่า ผู้ป่วยเกิด AAD ได้น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับโปรไบโอติกอย่างมีนัยสำคัญ (Ojetti et al., 2012) สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ ซึ่งศึกษาในโปรไบโอติกชนิดเดียวกัน สายพันธุ์ 55730 แต่ทำการศึกษาในเด็ก พบว่า โปรไบโอติกลดการเกิด AAD ได้ (P < 0.04) (Lionetti et al., 2006) นอกจากนี้ *Lactobacillus* GG สามารถลดความเสี่ยงของการเกิด AAD ในผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะทำลายเชื้อ *H. pylori* ได้ (RR = 0.1, 95% CI 0.1–0.9) (Armuzzi et al., 2001) ซึ่งโปรไบโอติกดังกล่าวได้ผลดีในเด็กเช่นเดียวกัน (Arvola et al., 1999) แต่มีผลการศึกษาที่ขัดแย้งกัน โดยทำการศึกษาในเชื้อโปรไบโอติกชนิดเดียวกัน ในขนาด  $20 \times 10^9$  CFU ต่อวัน ซึ่งเป็นขนาดเดียวกันที่ใช้ศึกษาในเด็ก ไม่สามารถลดการเกิด AAD ได้ (P = 0.93) (Thomas et al., 2001)

ในประเทศสิงคโปร์ มีการศึกษาในปี พ.ศ. 2553 ทำการศึกษาในผู้ป่วย 184 ราย พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะควบคู่กับการให้โปรไบโอติก *L. acidophilus* ขนาด  $10 \times 10^9$  CFU วันละ 2 ครั้ง สามารถลดความเสี่ยงในการเกิด AAD ได้เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับโปรไบโอติก แต่อย่างไรก็ตามแม้จะมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่มีนัยสำคัญค่อนข้างต่ำ กล่าวคือ P value = 0.046 เท่านั้น (Jason et al., 2010) แต่เมื่อพิจารณาการให้ยาปฏิชีวนะควบคู่กับโปรไบโอติก ถือเป็น การให้ยาที่มีอันตรกิริยา (drug interaction) ต่อกัน เนื่องจากยาปฏิชีวนะจะลดประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ของโปรไบโอติก

### *Saccharomyces*

มีการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 86 ราย ที่มีอายุตั้งแต่ 15-81 ปี ได้รับยา amoxicillin ร่วมกับ *Saccharomyces boulardii* ขนาด 500 มิลลิกรัมต่อวัน หรือยาหลอก พบว่า รายงานการเกิดท้องเสียไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม แสดงให้เห็นว่า *S. boulardii* ขนาด 500 มิลลิกรัมต่อวัน ไม่สามารถป้องกันการเกิดท้องเสียจากการใช้ยาปฏิชีวนะ amoxicillin ได้ (Bravo et al., 2008)

จากการศึกษาในเด็กอายุ 1-5 ปี จำนวน 466 ราย ที่ได้รับยา sulbactam-ampicillin และ azithromycin ควบคู่กับการให้ *S. boulardii* พบว่า โปรไบโอติกสามารถลดอัตราการเกิด AAD ได้จากร้อยละ 32.3 เป็น 11.4 ( $P < 0.05$ ) (Erdeve et al., 2004) นอกจากนี้มีการศึกษาในเด็กอายุ 6 เดือน ถึง 14 ปี ที่ได้รับยาปฏิชีวนะ พบว่า *S. boulardii* ยังสามารถลดการเกิด AAD ได้ร้อยละ 15 (RR = 0.3, 95% CI 0.2-0.7) และลดการเกิด CDAD ได้ร้อยละ 14 (RR = 0.2, 95% CI 0.07-0.5) (Kotowska et al., 2005) ผลการศึกษาเหล่านี้สอดคล้องกับผลการศึกษาแบบ meta-analysis ในปี พ.ศ. 2548 จากผู้ป่วยทั้งสิ้น

1,076 ราย พบว่า *S. boulardii* ลดความเสี่ยงในการเกิด AAD ได้ร้อยละ 10.5 (RR = 0.43, 95% CI 0.23-0.78) (Szajewska and Mrukowicz, 2005) และผลการศึกษาแบบ Meta-analysis ในปี พ.ศ. 2553 ในผู้ป่วย 5,029 ราย พบว่า *S. boulardii* สามารถป้องกันการเกิด AAD ได้อย่างมีนัยสำคัญ (RR = 0.47, 95% CI 0.35-0.63,  $P < 0.001$ ) (McFarland, 2010)

### การใช้เชื้อสูตรผสม (combination)

มีการทดสอบการได้รับโปรไบโอติก *L. acidophilus* (สายพันธุ์ CUL60 และ CUL21) และ *Bifidobacterium* spp. 2 สายพันธุ์ ในขนาด  $25 \times 10^9$  CFU ต่อแคปซูล เปรียบเทียบกับยาหลอก หลังได้รับยาปฏิชีวนะเพื่อทำลายเชื้อ *H. pylori* ผลการทดสอบพบว่า การได้รับโปรไบโอติกมีอุบัติการณ์การเกิดเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (Plummer et al., 2005) นอกจากนี้ยังมีผลจากการศึกษาของ Madden et al. ซึ่งใช้โปรไบโอติกชนิดเดียวกันเพื่อใช้ป้องกันการเกิด AAD พบว่า กลุ่มที่ได้รับโปรไบโอติก ตรวจพบเชื้อกลุ่มที่ไม่ใช่ออกซิเจนก่อโรคได้น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้เป็นการทดสอบเบื้องต้นในอาสาสมัครเพียง 30 รายเท่านั้น (Madden et al., 2005)

การใช้โปรไบโอติกในเด็กสามารถป้องกันการเกิด AAD ได้ดี เห็นได้จากการศึกษาแบบ meta-analysis ในปี พ.ศ. 2549 ในเด็ก 766 ราย พบว่า สามารถลดความเสี่ยงของการเกิด AAD จากร้อยละ 28.5 ลงเหลือร้อยละ 11.9 (RR = 0.44, 95% CI 0.25-0.77) เมื่อแยกพิจารณาโปรไบโอติกแต่ละชนิดพบว่า เชื้อแต่ละชนิดยังคงลดความเสี่ยงในการเกิด AAD เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกได้เช่นเดียวกัน ดังนี้ *Lactobacillus* GG (เด็ก 307 ราย, RR = 0.3, 95% CI 0.15-0.6), *S. boulardii* (เด็ก 246 ราย, RR = 0.2,

95% CI 0.07-0.6), หรือ *B. lactis* และ *Streptococcus thermophilus* (เด็ก 157 ราย, RR = 0.5, 95% CI 0.3-0.95) (Szajewska et al., 2006) ซึ่งผลที่ได้นี้สอดคล้องกับการศึกษาในผู้ใหญ่ ที่มีข้อมูลการศึกษาแบบ meta-analysis เพื่อประเมินประสิทธิภาพของ *Lactobacillus* spp. และ *Saccharomyces* spp. ในผู้ป่วยจำนวน 881 ราย พบว่า โพรไบโอติกดังกล่าวลดความเสี่ยงของการเกิด AAD ได้ (RR = 0.40, 95% CI 0.27-0.57) (Cremonini et al., 2002)

ในปี พ.ศ. 2553 มีการทดลองทางคลินิกในประเทศไทย ของโรงพยาบาลราชวิถี กรุงเทพมหานคร เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ *L. acidophilus* และ *B. bifidum* อย่างละ  $1 \times 10^9$  CFU ต่อแคปซูล ในการป้องกันการเกิด AAD โดยให้รับประทานวันละ 3 ครั้ง นาน 14 วัน พบว่า ร้อยละ 11.5 ของกลุ่มที่ได้รับโพรไบโอติกเกิด AAD ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกไม่พบการเกิด AAD เลย (P = 0.246) การศึกษานี้สรุปว่า การให้โพรไบโอติกดังกล่าวไม่สามารถป้องกันการเกิด AAD และ CDAD ได้ (Iamharit and Harnsomburana, 2010) ทั้งนี้สามารถตั้งข้อสังเกตได้ว่า โพรไบโอติกที่ให้แก่ผู้ป่วยใช้ขนาดต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น นอกจากนี้การให้ยาปฏิชีวนะควบคู่กับโพรไบโอติก จะลดประสิทธิภาพของโพรไบโอติกนั่นเอง แต่ข้อสรุปของทิมวิจัยก็ยังคงมีความน่าสนใจว่าโพรไบโอติกสายพันธุ์ที่ใช้ศึกษา ไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด AAD จริง

ในปี พ.ศ. 2555 มีการศึกษาที่ใช้ *L. casei* และ *B. breve* (โพรไบโอติก 1 กรัมมีเชื้อ จำนวน  $6.1 \times 10^8$  CFU) เพื่อใช้รักษา AAD พบว่า โพรไบโอติกไม่สามารถรักษาอาการ AAD ได้ ทั้งนี้เนื่องจากขนาดและความถี่ของการได้รับโพรไบโอติกที่ใช้ในการศึกษา

ไม่เหมาะสม หรือเชื้อจุลินทรีย์ทั้งสองตัว ทนสภาวะในทางเดินอาหารได้ค่อนข้างน้อย คือ สามารถรอดชีวิตได้เพียงร้อยละ 10 และ 30 ตามลำดับ (De Souza and Jorge, 2012) นอกจากนี้ในขณะที่ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะ มีการให้โพรไบโอติกที่เตรียมในรูปแบบโยเกิร์ต Bio yogurt (*Str. thermophilus*, *L. acidophilus*, *B. anamalis* subsp. *lactus*), Commercial yogurt (*Str. thermophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaris*) ซึ่งทั้งสองกลุ่มจะได้รับโพรไบโอติก  $1 \times 10^9$  CFU ต่อกรัมของโยเกิร์ตเท่านั้น เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับโยเกิร์ต พบการเกิด AAD ร้อยละ 7 11 และ 14 ตามลำดับ (P = 0.17) แสดงให้เห็นว่า โยเกิร์ตที่มีส่วนผสมของโพรไบโอติกในการศึกษานี้ไม่สามารถป้องกันการเกิด AAD ได้ (Conway et al., 2007) แต่มีการทดสอบในปีเดียวกัน มีการเตรียมเครื่องดื่มที่มีส่วนผสมของโพรไบโอติก (*L. casei* DN-114001 (*L. casei imunitass*) ( $1.0 \times 10^8$  CFU/ml), *Str. thermophilus* ( $1.0 \times 10^8$  CFU/ml), และ *L. bulgaricus* ( $1.0 \times 10^7$  CFU/ml) ปริมาตร 97 มิลลิลิตร รับประทานวันละ 2 ครั้ง นาน 1 สัปดาห์ หลังจากหยุดยาปฏิชีวนะแล้ว การเกิด AAD พบได้ในกลุ่มที่ได้รับเครื่องดื่มที่ไม่มีส่วนผสมของโพรไบโอติก มากกว่ากลุ่มที่ได้รับโพรไบโอติก (P = 0.007) กล่าวคือ เครื่องดื่มที่มีส่วนผสมของโพรไบโอติกนี้ สามารถลดความเสี่ยงในการเกิด AAD ได้ร้อยละ 21.6 และสามารถลดความเสี่ยงของ CDAD ได้ร้อยละ 17 (P = 0.001) (Hickson et al., 2007)

มีการศึกษาแบบ meta-analysis จาก 6 การศึกษา (ผู้ป่วยเด็กอายุ 0-18 ปี จำนวน 707 ราย) พบข้อดีของการได้รับโพรไบโอติกที่เหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (RR = 0.43, 95% CI = 0.25-0.75) กล่าวคือ สามารถลดการเกิด AAD ได้ และมี 4 การศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า เมื่อผู้ป่วยได้รับโพรไบโอติก

อย่างน้อย  $5 \times 10^9$  CFU ต่อวัน (5.5 ถึง  $40 \times 10^9$  *Lactobacillus* GG, *L. sporogens* หรือ *S. boulandii*) สามารถป้องกันการเกิด AAD ได้ (RR = 0.36, 95% CI = 0.25-0.53) และไม่พบรายงานอาการข้างเคียงที่รุนแรง (Johnston et al., 2006) ซึ่งก่อนหน้านี้ มีการศึกษาแบบ Meta-analysis เช่นเดียวกัน (งานวิจัย 9 เรื่อง, ผู้ป่วย 1,214 ราย) แต่ทำการศึกษาการใช้ *S. boulandii* พบว่าสามารถป้องกันการเกิด AAD ได้ (RR = 0.39, 95% CI = 0.25-0.62;  $P < 0.001$ ) และกลุ่มที่ไม่ใช่ยีสต์ (*L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *E. faecium* SF68, *B. longum*, *Lactobacillus* GG) ให้ผลสอดคล้องกัน (RR = 0.34, 95% CI = 0.19-0.61;  $P < 0.01$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (D'Souza et al., 2002)

จากข้อมูลการศึกษาแบบ meta-analysis ล่าสุด จากวารสาร JAMA ปี พ.ศ. 2555 ได้รวบรวมการศึกษาทางคลินิก จำนวน 82 เรื่อง ส่วนใหญ่ศึกษาโปรไบโอติกในกลุ่ม *Lactobacillus* จากการวิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิก 63 เรื่อง (ผู้ป่วยจำนวน 11,811 ราย) พบว่า โปรไบโอติก (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, และ/หรือ *Bacillus*) ลดการเกิด AAD ได้อย่างมีนัยสำคัญ (RR = 0.58, 95% CI = 0.50-0.68;  $P < 0.001$ ) แต่อย่างไรก็ตามยังไม่เพียงพอที่จะพิจารณาความเกี่ยวข้องของประชากร คุณสมบัติของยาปฏิชีวนะ และรูปแบบของโปรไบโอติก (Hempel et al., 2012) ซึ่งข้อมูลจากการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาในปีเดียวกันของ Vidlock and Cremonini (2012) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ meta-analysis เช่นเดียวกัน โดยรวบรวมการศึกษาจำนวน 34 เรื่อง (ผู้ป่วยจำนวน 4,138 ราย) พบว่า โปรไบโอติกสามารถป้องกันการเกิด AAD ได้ (RR = 0.53, 95% CI = 0.44-0.63) เมื่อเปรียบเทียบกับ

กับยาหลอก และเมื่อแยกพิจารณาตามปัจจัยต่าง ๆ ได้แก่ ชนิดของโปรไบโอติก อายุของผู้ป่วย ระยะเวลาการใช้ยาปฏิชีวนะและโปรไบโอติก ความเสี่ยงต่อการเกิดความลำเอียง (risk of bias) และการบริหารโปรไบโอติก ผลที่ได้ยังคงมีนัยสำคัญเช่นเดิม แสดงให้เห็นว่า โปรไบโอติกมีคุณสมบัติในการป้องกันการเกิด AAD ได้ (Vidlock and Cremonini, 2012) ข้อมูลจากการศึกษาที่ก่อนหน้านี้ก็ให้ผลไปในทิศทางเดียวกัน โดยข้อมูลจาก Meta-analysis จากงานวิจัย 25 เรื่อง แสดงให้เห็นว่า โปรไบโอติก (*S. boulandii*, *L. rhamnosus* GG, และ Probiotic mixtures) ลดความเสี่ยงของการเกิด AAD ได้อย่างมีนัยสำคัญ (RR = 0.43, 95% CI = 0.31-0.58,  $P < 0.001$ ) และสามารถลดความเสี่ยงของ CDAD ได้ (RR = 0.59, 95% CI 0.41-0.85;  $P = 0.005$ ) ในขณะที่ *S. boulandii* เท่านั้นที่สามารถป้องกันการเกิด CDAD ได้อย่างมีประสิทธิภาพ (McFarland, 2006) และสอดคล้องกับการศึกษาของ Avadhani and Miley (2011) ว่า โปรไบโอติกสามารถลดความเสี่ยงของการเกิด AAD ได้ (RR = 0.56, 95% CI = 0.44-0.71) และสามารถลดความเสี่ยงของ CDAD ได้ (RR = 0.29, 95% CI = 0.18-0.46) (Avadhani and Miley, 2011)

ยังไม่มีการศึกษาที่แน่ชัด เกี่ยวกับขนาดของโปรไบโอติกที่เหมาะสม และระยะเวลาในการใช้ในการใช้แต่ละครั้ง แต่ผลิตภัณฑ์ส่วนใหญ่ในท้องตลาดใช้ขนาด  $10^6$  CFU จนถึง  $10^{12}$  CFU (Verna and Lucak, 2010) แต่อย่างไรก็ตามชนิดและสายพันธุ์ของโปรไบโอติกที่แตกต่างกัน ส่งผลให้ประสิทธิภาพในการป้องกันและรักษา AAD แตกต่างกันไป

### ความปลอดภัยของโปรไบโอติก

การศึกษาส่วนใหญ่ไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้โปรไบโอติก แต่มีบางการศึกษาพบ



การติดเชื้อที่เกิดจากโปรไบโอติก (Land et al., 2005) คือ ก่อให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด กล้ามเนื้อ หัวใจอักเสบ หรือเกิดความบกพร่องทางภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะการใช้โปรไบโอติกในผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบรุนแรงเฉียบพลัน (severe acute pancreatitis) โดยกลุ่มที่ได้รับโปรไบโอติกสูตรผสม 6 ชนิด ได้แก่ *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. salivarius*, *Lactococcus lactis*, *B. bifidum*, และ *B. lactis* ขนาด  $10^{10}$  CFU ต่อวัน มีอัตราการตายสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 16 และร้อยละ 6 ตามลำดับ, RR = 2.53, 95% CI = 1.22-5.25) (Besselink et al., 2008) ทั้งนี้ เนื่องจากโปรไบโอติกจะเกิดการเคลื่อนย้าย (translocation) เข้าสู่กระแสเลือดผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบรุนแรงเฉียบพลันได้มากกว่าคนไข้ปกติ แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีรายงานการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงนี้ในคนไข้ปกติ (Verna and Lucak, 2010) ดังนั้นผู้ป่วยตับอักเสบริ้นแรงจึงควรระมัดระวังการใช้โปรไบโอติก เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดผลข้างเคียงดังกล่าว

## บทสรุป

มีหลายการศึกษาพยายามอธิบายประโยชน์ของโปรไบโอติกในการป้องกันและรักษา AAD ข้อมูลจากการศึกษาส่วนใหญ่แสดงให้เห็นว่า การใช้โปรไบโอติกสามารถป้องกันการเกิด AAD ได้จริง ซึ่งชนิดของโปรไบโอติกที่แตกต่างกัน ให้ผลการป้องกันและรักษา AAD ที่แตกต่างกันด้วย แต่อุบัติการณ์ของ AAD ที่พบได้ไม่มากนักและความรุนแรงของการเกิด AAD ค่อนข้างแปรปรวนในผู้ป่วยแต่ละราย ดังนั้น การให้ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าปฏิบัติชีวนะได้รับโปรไบโอติกร่วมด้วยเสมอ อาจไม่คุ้มค่า อย่างไรก็ตามโปรไบโอติกก็เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่ใช้ในการป้องกันและรักษา AAD ได้ อย่างมีประสิทธิภาพ

## เอกสารอ้างอิง

- Armuzzi, A., Cremonini, F., Bartolozzi, F., Canducci, F., Candelli, M., Ojetti, V., Cammarota, G., Anti, M., De Lorenzo, A., Pola, P., Gasbarrini, G. and Gasbarrini, A. (2001). The effect of oral administration of *Lactobacillus* GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 15: 163-169.
- Arvola, T., Laiho, K., Torkketti, S., Mykkänen, H., Salminen, S., Maunula, L. and Isolauri, E. (1999). Prophylactic *Lactobacillus* GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics.* 104: e64.
- Asha, N.J., Tompkins, D. and Wilcox, M.H. (2006). Comparative analysis of prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of antibiotic-associated diarrhea due to *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, and *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* 44(8): 2785-2791.
- Avadhani, A. and Miley, H. (2011). Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated disease in hospitalized adults – A meta-analysis. *J Am Acad Nurse Pract.* 23: 269–274.
- Beausoleil, M., Fortier, N., Guénette, S., L'écuyer, A., Savoie, M., Franco, M., Lachaine, J. and Weiss, K. (2007). Effect of a fermented milk combining *Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *Lactobacillus casei* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can J Gastroenterol.* 21(11): 732-736.
- Besselink, M.G.H., van Santvoort, H.C., Buskens, E., s, Boermeester, M.A., van Goor, H.,

- Timmerman, H.M., Nieuwenhuijs, V.B., Bollen, T.L., van Ramshorst, B., Witteman, B.J.M., Rosman, C., Ploeg, R.J., Brink, M.A., Schaapherder, A.F.M., Dejong, C.H.C., Wahab, P.J., van Laarhoven, C.J.H.M., van der Harst, E., van Eijck, C.H.J., Cuesta, M.A., Akkermans, L.M.A. and Gooszen, H.G. (2008). Probiotic prophylaxis in predicated severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet*. 371: 651-659.
- Bravo, M.V., Bunout, D., Leiva, L., de la Maza, M.P., Barrera, G., de la Maza, J. and Hirsch, S. (2008). Effect of probiotic *Saccharomyces boulardii* on prevention of antibiotic associated diarrhea in adult outpatients with amoxicillin treatment. *Rev Med Chile*. 136: 981-988.
- Conway, S., Hart, A., Clark, A. and Harvey, I. (2007). Does eating yogurt prevent antibiotic-associated diarrhoea? A placebo-controlled randomized controlled trial in general practice. *Br J Gen Pract*. 57: 953-959.
- Cremonini, F., Di Caro, S., Nista, E.C., Bartolozzi, F., Capelli, G., Gasbarrini, G. and Gasbarrini, A. (2002). Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 16: 1461-1467.
- Custom Probiotics Inc. (2012). Details on Probiotics. Available from: [http://www.customprobiotics.com/about\\_probiotics\\_continued.htm](http://www.customprobiotics.com/about_probiotics_continued.htm). Accessed 3 November 2012.
- De Souza, D.N.P. and Jorge, M.T. (2012). The effect of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium breve* on antibiotic-associated diarrhea treatment: randomized double-blind clinical trial. *Rev Soc Bras Med Trop*. 45(1):112-116.
- D'Souza, A.L., Rajkumar, C., Cooke, J. and Bulpitt, C.J. (2002). Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ*. 324: 1361.
- Erdeve, O., Tiras, U. and Dallar, Y. (2004). The probiotic effect of *Saccharomyces boulardii* in a pediatric age group. *J Trop Pediatr*. 50(4): 234-236.
- FAO/WHO Expert Consultation Group. (2007). Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Geneva: WHO.
- Gao, X.W., Mubasher, M., Fang, C.Y., Reifer, C. and Miller L.E. (2010). Dose – response efficacy of a proprietary probiotic formula of *Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *Lactobacillus casei* LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *Am J Gastroenterol*. 105: 1636-1641.
- Hempel, S., Newberry, S.J. and Maher, A.R. (2012). Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 307(18): 1959-1969.
- Hickson, M. (2011). Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infection. *Ther Adv Gastroenterol*. 4(3): 185-197.
- Hickson, M., D'Souza, A.L., Muthu, N., Rogers T.R., Want, S., Rajkumar, C. and Bulpitt, C.J. (2007). Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ*. 335: 80-83.
- Iamharit, J. and Harnsomburana, P. (2010). Prophylactic use of probiotic (Infloran®) to

- prevent antibiotic associated diarrhea in medical ward patients at Rajavithi Hospital. Thai J Gastroenterol. 11(3): 155-160.
- Jason, Y.S.K., Ann G.K., Zhaojin, C., Choo, T.B., and Lian, W.M. (2010). Lacteol fort treatment reduces antibiotic associated diarrhea. SFP. 36(4): 46-49.
- Johnston, B.C., Supina, A.L. and Vohra, S. (2006). Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. CMAJ. 175(4): 377-383.
- Katz, J.A. (2006). Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* diarrhea. J Clin Gastroenterol. 40: 249-255.
- Kotowska, M., Albrecht, P. and Szajewska, H. (2005). *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Aliment Pharmacol Ther. 21: 583-590.
- Land, M.H., Rouster-Stevens, K., Woods, C.R., Cannon, M.L., Cnota, J. and Shetty A.K. (2005). *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. Pediatrics. 115: 178-181.
- Lionetti, E., Miniello, V.L., Castellaneta, S.P., Magistà, A.M., de Canio, A., Maurogiovanni, G., Ierardi, E., Cavallo, L. and Francavilla, R. (2006). *Lactobacillus reuteri* therapy to reduce side-effects during anti-*Helicobacter pylori* treatment in children: a randomized placebo controlled trial. Aliment Pharmacol Ther. 24: 1461-1468
- Madden, J.A.J., Plummer, S.F. and Tang, J. (2005). Effect of probiotics on preventing disruption of the intestinal microflora following antibiotic therapy: A double-blind, placebo-controlled pilot study. Int Immunopharmacol. 5: 1091-1097.
- McFarland, L.V. (2006). Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. Am J Gastroenterol. 101: 812-822.
- McFarland, L.V. (2010). Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. World J Gastroenterol. 16(18): 2202-2222.
- Neha, A., Kamaljit, S., Ajay, B. and Tarun, G. (2012). Probiotic: as effective treatment of diseases. IRJP. 3(1): 98-101.
- Ojetti, V., Bruno, G. and Ainora, M.E. (2012). Impact of *Lactobacillus reuteri* supplementation on anti-*Helicobacter pylori* levofloxacin-based second-line therapy. Gastroenterol Res Pract. 2012: 1-6.
- Plummer, S.F., Garaiova, I., Sarvotham, T., Cottrell, S.L., Le Scouiller, S., Weaver, M.A., Tang, J., Dee, P. and Hunter, J. (2005). Effects of probiotics on the composition of the intestinal microbiota following antibiotic therapy. Int J Antimicrob Ag. 26: 69-74.
- Ruszczyński, M., Radzikowski, A. and Szajewska, H. (2008). Clinical trial: effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. Aliment Pharmacol Ther. 28: 154-161.
- Safdar, N., Barigala, R., Said, A. and McKinley, L. (2008). Feasibility and tolerability of probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhoea in hospitalized US military veterans. J Clin Pharm Ther. 33: 663-668.
- Sampalis, J., Psaradellis, E. and Rampakakis, E. (2010). Efficacy of BIO K+ CL1285<sup>®</sup> in the reduction

- of antibiotic-associated diarrhea – a placebo controlled double-blind randomized, multi-center study. *Arch Med Sci.* 6(1): 56-64.
- Song, H.J., Kim, J.Y., Jung, S.A., Kim, S.E., Park, H.S., Jeong, Y., Hong, S.P., Cheon, J.H., Kim, W.H., Kim, H.J., Ye, B.D., Yang, S.K., Kim, S.W., Shin, S.J., Kim, H.S., Sung, J.K. and Kim, E.Y. (2010). Effect of probiotic *Lactobacillus* (Lacidofil® Cap) for the prevention of antibiotic-associated diarrhea: A prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *J Korean Med Sci.* 25: 1784-1791.
- Song, H.J., Shim, K.N., Jung, S.A., Choi, H.J., Lee, M.A., Ryu, K.H., Kim, S.E. and Yoo, K. (2008). Antibiotic-associated diarrhea: candidate organisms other than *Clostridium difficile*. *Korean J Intern Med.* 23: 9-15.
- Surawicz, C.M. (2005). Antibiotic-associated diarrhea and pseudomembranous colitis: are they less common with poorly absorbed antimicrobials?. *Chemotherapy.* 51(suppl 1): 81-89.
- Szajewska, H. and Mrukowicz, J. (2005). Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther.* 22: 365–372.
- Szajewska, H., Ruszczyński, M. and Radzikowski, A. (2006). Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 149: 367-372.
- Thomas, M.R., Litin, S.C., Osmon, D.R., Corr, A.P., Weaver, A.L. and Lohse, C.M. (2001). Lack of effect of *Lactobacillus* GG on antibiotic-associated diarrhea: A randomized, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 76: 883-889.
- Verna, E.C. and Lucak, S. (2010). Use of probiotics in gastrointestinal disorders: what to recommend?. *Ther Adv Gastroenterol.* 3(5): 307-319.
- Vidlock, E.J. and Cremonini, F. (2012). Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther.* 35: 1355–1369.

