

SINDROMUL DE INTESTIN IRITABIL ȘI PROBIOTICELE

Irritable Bowel Síndrome and Probiotics

Dr. Horațiu Teodorescu, Prof. Dr. Petre Iacob Calistru

Centrul de Diagnostic și Tratament „Dr. Victor Babeș“, București

REZUMAT

Sindromul de intestin iritabil este una dintre cele mai frecvente afecțiuni digestive cu care se confruntă gastroenterologul și medicul de familie – în populația mondială incidența este de 1-2% (2,3,14,19,22). Este caracterizat prin durere abdominală sau disconfort, accentuate de defecație sau meteorism și asociate cu modificări în frecvența și consistența scaunelor. În momentul de față nu există teste diagnostice specifice pentru SII. Diagnosticul se pune prin excluderea altor boli cu care are o parte de simptomatologie comună sau folosind criterii bazate pe simptome, criterii validate în studii „cross sectional“ sau longitudinale (criteriile Roma III). Modificările observate în compoziția florei microbiene fecale, incidența înaltă de apariție a sindromului de intestin iritabil (SII) după episoadele de infecție gastro-intestinală, alterările imune ale sistemului digestiv la pacienții cu SII și observația că probioticele pot conduce la ameliorarea simptomelor SII au stabilit o nouă direcție în managementul acestei afecțiuni.

Cuvinte cheie: sindrom de intestin iritabil, tratament, probiotic

ABSTRACT

Irritable bowel syndrome is one of the most frequent digestive disorder that faces the gastro-enterologist and the general practitioner – it has 1-2% incidence in worldwide population (2,3,14,19,22). It consists of abdominal pain or discomfort, accentuated by defecation or flatulence and frequency and consistence changes of the stools. There are no specific diagnostic test for IBS till this moment. That is why most of the times the diagnostic is actually differential based on excluding other diseases with the same simphomatology. There are also clinical criteria, validated by cross- sectional or longitudinal trials (Roma III). New management of IBS appeared after observing the changes of the intestinal fecal microbiota and high frequency of IBS after gastro-intestinal infection. Also the observed immune disorder of the digestive system of the IBS patients and the fact that probiotics have favourable effects on IBS, contributed to the new management of this disease.

Key words: irritable bowel syndrome, treatment, probiotic

Sindromul de intestin iritabil reprezintă o problemă de sănătate la nivel mondial, atât prin adreabilitatea pacientului, de la nivelul medicului de familie până la nivel terțiar, cât și prin cheltuielile socio-economice, boala fiind una cronică, necesitând investigații multiple, tratamente de lungă durată și absenteism în câmpul muncii.

Modificările observate în compoziția florei microbiene fecale, incidența înaltă de apariție a sindromului de intestin iritabil (SII) după episoadele de infecție gastro-intestinală, alterările imune ale

sistemului digestiv la pacienții cu SII și observația că probioticele pot conduce la ameliorarea simptomelor SII, au stabilit o nouă direcție în managementul acestei afecțiuni.

Există numeroase încercări de a trata și ameliora sindromul de intestin iritabil. Se consideră că probioticele pot influența flora intestinală, modificând astfel mecanismele moleculare în ecosistemele asociate corpului uman, astfel că orice noi informații și rezultate în această direcție sunt în beneficiul pacienților.

Adresă de corespondență:

Dr. Horațiu Teodorescu, Centrul de Diagnostic și Tratament „Dr. Victor Babeș“, Șos. Mihai Bravu Nr. 281, București
e-mail: teohoratiu@gmail.com

Pacienții cu tulburări funcționale ale tractului gastrointestinal constituie un contingent dificil – atât sub aspect diagnostic, cât și de tratament. În prezent tulburările funcționale sunt acceptate ca entități medicale legitime, pe baza următoarelor principii:

1. conceptul modelului bio-psiho-social
2. dezvoltarea noilor metode de investigații pentru studierea bolilor
3. dezvoltarea Criteriilor de la Roma.

Clasificarea tulburărilor funcționale gastrointestinale conform **Criteriilor Roma III** (1,3,7):

A. Tulburări funcționale esofagiene

- A1. Pirozis funcțional
- A2. durere toracică funcțională de origine prezumtiv esofagiană
- A3. disfagie funcțională
- A4. globus

B. Tulburări funcționale gastrointestinale

- B1. Dispepsia funcțională
 - B1a. Sindrom postprandial de stres
 - B1b. Sindromul durerii epigastrice
- B2. Tulburări de eructație
 - B2a. Aerofagia
 - B2b. Erucția excesivă nespecifică
- B3. Tulburări de greață și vomă
 - B3a. Greața cronică idiopatică
 - B3b. Voma funcțională
 - B3c. Sindrom de vomă ciclică
- B4. Sindromul de ruminație la adulți.

C. Tulburări funcționale intestinale

- C1. Sindromul de intestin iritabil
- C2. Meteorism funcțional
- C3. Constipație funcțională
- C4. Diaree funcțională
- C5. Tulburări funcționale intestinale nespecifice

D. Sindromul durerii abdominale funcționale

E. Tulburări funcționale ale vezicii biliare și sfincterului Oddi (SO)

- E1. Tulburări funcționale ale vezicii biliare
- E2. Tulburări funcționale ale SO de tip biliar
- E3. Tulburări funcționale ale SO de tip pancreatic

F. Tulburări funcționale anorectale

- F1. Incontinența funcțională fecală
- F2. Durere anorectală funcțională
 - F2a. Proctalgia cronică
 - F2b. Proctalgia fugax
- F3. Tulburări funcționale de defecație
 - F3a. Defecație dissinergică
 - F3b. Propulsie defecatorie inadecvată

G. Tulburări funcționale neonatale

H. Tulburări funcționale la copii și adolescenți

Sindromul de intestin iritabil este una dintre cele mai frecvente afecțiuni digestive cu care se confruntă gastroenterologul și medicul de familie. În populația mondială incidența este de 1-2% (2,3,14,19,22).

Sindromul de intestin iritabil este caracterizat prin durere abdominală sau disconfort, accentuate de defecație sau meteorism și asociate cu modificări în frecvența și consistența scaunelor. Câteodată se întâlnește și senzație de defecație incompletă, durere cu caracter de arsură la defecație, tenesme rectale, urgență la defecație. Trebuie precizat că toată această simptomatologie nu este însoțită de modificări endoscopice, radiologice sau de laborator, care ar putea indica o boală organică (3,4,6).

Fundamentat pe criteriile Roma III, sindromul de intestin iritabil înseamnă:

- durere abdominală recurentă/disconfort minimum 3 zile/lună în ultimele 3 luni, asociate cu minim 2 din următoarele:
 - dispariția durerii după defecație;
 - instalarea durerii concomitent cu modificarea numărului scaunelor;
 - instalarea durerii odată cu modificarea formei scaunelor.

Criteriile trebuie îndeplinite în ultimele 3 luni, cu debutul simptomelor cu cel puțin 6 luni înaintea diagnosticului (4,5,6,7,11).

În consecință, SII se poate clasifica astfel:

- a. cu predominantă diaree
- b. cu predominantă constipație
- c. alternantă constipație/diaree
- d. nedefinit

Mecanisme fiziopatologice complexe explică diversitatea simptomelor clinice care caracterizează sindromul de intestin iritabil. Dintre mecanismele implicate putem să amintim: disfuncția motorie, hipersensibilitatea viscerală, producția în exces de gaze sau intoleranță când producția este normală, alterarea florei intestinale (calitativă/cantitativă), alterarea producției și/sau eliberarea de 5-hidroxi-triptamină sau altor neurotransmițători, alterarea managementului informației primite de către sistemul nervos central (4,7,9,13,16).

Etiopatogenia sindromului de intestin iritabil este multifactorială și, împreună cu mecanismele fiziopatologice, poate explica într-o mare măsură simptomele și evoluția trenantă a sindromului. Se consideră că o cunoaștere cât mai profundă a cauzelor care pot duce la apariția SII poate să conducă la o atitudine mai rațională asupra conduitei și tratamentului.

Factorii care pot conduce la apariția SII pot fi:

- postinfecție: se consideră că această cauză este implicată în peste 20-30% dintre cazuri; sunt luate în calcul gastroenteritele bacteriene cu *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli*, *Campylobacter* sau gastroenteritele virale în special cu *Rotavirus*. Sunt predispuși la apariția SII pacienții la care durata inițială a infecției este mai mare de 3 săptămâni, pacienții vegetarieni, fumători, mai mult tineri decât adulții (6,8,12,13);
- inflamatorie: este cunoscută creșterea limfocitelor T și mastocitelor în lamina propria a intestinului, creșterea locală și sistemică a cytokinelor proinflamatorii, alterarea plexurilor neurale (10);
- creștere bacteriană intestinală: este observată în mai puțin de 10% dintre cazuri și poate fi primară sau secundară (asociată cu îmbătrânire, hipomotilitate intestinală, folosire îndelungată a PPI, diabet zaharat, colagenoze, diverticuloză colonică) (11);
- alterarea reglării producerii 5-hidroxi-triptaminei: este posibilă creșterea 5HT în SII predominant cu constipație și respectiv scăderea acestuia în SII predominant cu diaree (9,15);
- disfuncții primare ale sistemului nervos central;
- alterări psihosomatice: afectare de ordin psihosocial, psihiatric – anxietate, depresie, panică;
- factori genetici: sunt greu de dovedit dar „*comportamentul învățat*“ în familiile cu SII poate juca un rol important (14,15).

Diagnosticul SII

În momentul de față nu există teste diagnostice specifice pentru SII. Diagnosticul se pune prin excluderea altor boli cu care are o parte de simptomatologie comună sau folosind criterii bazate pe simptome, criterii validate în studii „cross sectional“ sau longitudinale.

În cazul diagnosticului SII, un obstacol major este lipsa unui *test obiectiv* sau biomarker care să confirme sau infirme diagnosticul, să monitorizeze progresul sau să evalueze răspunsul la tratament. Diagnosticul este fundamental clinic și se bazează pe criteriile Roma III. Aceste criterii trebuie însoțite și de excluderea unor boli metabolice sau organice, maligne sau benigne. Aici ar trebui incluse: bolile organice gastrointestinale, diabetul zaharat, afec-

țiuni tiroidiene, intoleranță la lactoză, afecțiuni psihiatrice, endometrioză. Trebuie luate în calcul și intervențiile chirurgicale abdominale complicate, aderențele abdominale.

Pentru evaluarea *subiectivă* a pacienților sunt folosite chestionarele de calitatea vieții și scara Bristol de evaluare a consistenței scaunului.

Tratamentul sindromului de intestin iritabil în momentul de față este orientat predominant către simptome. Are eficiență limitată și cuprinde tratamentul igienico-dietetic, farmacologic, psihoterapeutic și alternativ.

Formele ușoare de boală nu necesită alt tratament decât schimbarea stilului de viață și alimentație (16,17,20). Pacientul trebuie învățat cum să-și organizeze programul de lucru, să creeze un echilibru între muncă și odihnă, trebuie să-și asigure suportul social. Majoritatea pacienților cu SII acuză diverse intoleranțe alimentare, unele comune și cunoscute, altele bizare. De aceea se recomandă pacienților să își identifice singuri alimentele pe care nu le tolerează pentru a le putea evita.

În constipație sunt indicate alimente bogate în fibre alimentare, care sunt ieftine și nu au contraindicații. În diaree sunt indicate acele alimente utilizate pentru reducerea frecvenței și fluidității scaunelor. Este bine să fie respectate normele de cruțare termică, osmolară, chimică și mecanică ale dietei. Medicul trebuie să cunoască medicamentele care produc gaze în exces pentru a fi recomandată evitarea lor (18,19).

În funcție de simptomele care predomină și tipul de sindrom de intestin iritabil, este indicat și tratamentul farmacologic, care mai mult atacă factorii patogenetici.

Pricipalele medicamente utilizate în SII sunt pentru:

1. *durerea abdominală* – anticolinergice:
 - miorelaxante musculotrope;
 - antagoniști opiacei;
 - antagoniști de calciu;
 - antidepresive;
 - antiserotoninergice.
2. *constipație* – prokinetice:
 - laxative;
 - derivați de prostaglandine.
3. *diaree* – agoniști opiacei:
 - diosmectita;
 - chelatorii de acizi biliari.
4. *balonare* – cărbune:
 - dimeticon;
 - simeticon.

Întrucat sindromul de intestin iritabil are pregnantă componentă psihosomatică, s-a încercat utilizarea *psihoterapiei* (19). Au fost propuse diverse modalități psihoterapeutice: terapia cognitivă comportamentală, terapia psihodinamică, hipnoterapia, metode de combatere a stresului. Legat de terapiile alternative (acupunctură, electroacupunctură, homeopatie), nici una nu s-a impus.

Din punct de vedere terapeutic se încearcă ca atitudinea curativă să se concentreze mai mult pe etiopatogenie sau fiziopatologie, urmând să fie influențate posibilele disbacterioze, alterarea fermentației intestinale, inflamația submucoasă clinică (7,12,16).

Probioticele pot reprezenta o provocare terapeutică deoarece, prin modularea florei intestinale, pot corecta tulburările funcționale corespunzătoare sindromului de intestin iritabil. Flora intestinală este un ecosistem complex, fiind implicată în funcțiile fiziologice ale organismului. Ea este compusă din flora intestinală intraluminală și cea asociată mucoasei, funcțiile lor fiind diferite. Distribuția bacteriilor în tractul digestiv este diferită în funcție de segment, cea mai mare concentrație fiind în cavitatea bucală și intestinul gros. Se consideră că 99% dintre bacterii sunt anaerobe. Principalele genuri întâlnite sunt: *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Bacteroides*, *Clostridia*, *Fusobacteria*, *Eubacteria*, *Peptococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia* și *Veillonella* (1).

Flora intestinală intraluminală este implicată în:

- fermentarea substraturilor nedigerabile (fibre, celule descumate, mucus endogen);
- crește digestia lactozei;
- modulează producerea de gaz intestinal;
- crește producția de acizi grași cu lanț scurt și, prin aceasta, aciditatea intestinală și respectiv accelerarea tranzitului;
- creșterea absorbției de Ca, Mg, Fe;
- sinteza de vitamine K, acid folic, biotină, B12.

Microflora asociată mucoasei are rol:

a. protector:

- efect de barieră și sinteză de bacteriocine;
- menținerea permeabilității intestinale, prevenind translocarea bacteriilor și infecțiile sistemice.

b. trofic:

- controlul proliferării și diferențierii celulelor epiteliale ale mucoasei intestinale;
- menținerea celulelor nou formate în criptele intestinale;

- ajută sistemul imun intestinal.

Dezechilibrul florei intestinale poate fi cauzat de numeroși factori care, mai departe, pot conduce la apariția tulburărilor funcționale. Acești factori sunt: schimbarea dietei (conduce la creșterea fermentației intestinale), reducerea substanței prebiotice, administrarea de antibiotice, infecția cu *Cl. difficile* sau *E. coli*, îmbătrânirea (13,15,18)

Tulburările funcționale intestinale care pot apărea sunt: alterări ale tranzitului intestinal, exagerarea flatulenței și meteorismului, distensie abdominală, durere sau disconfort abdominal, dezvoltarea sindromului de intestin iritabil.

Probioticele sunt organisme vii care, administrate în cantități adecvate, conferă beneficii pentru sănătatea gazdei, beneficii obținute prin îmbunătățirea funcției tractului gastrointestinal (funcției sale imune). Probioticul trebuie să fie definit prin gen, specie și tulpină. Probioticele pot fi întâlnite ca supliment alimentar, dar recomandarea este ca ele să fie administrate ca formă farmaceutică similară medicamentelor, sub denumirea de nutraceutice. De asemenea, probioticele sunt întâlnite în alimente (iaurt).

De obicei probioticele se pot prezenta sub formă de tablete, capsule, pliculețe și, pentru ca să poată fi administrate, trebuie să îndeplinească următoarele condiții (9,16,21):

1. să aibă efect benefic asupra gazdei;
2. să nu fie toxice sau patogene;
3. să conțină un număr suficient de mare de organisme viabile pe unitate;
4. să fie capabile să supraviețuiască, să se reproducă, să se mențină și să aibă o activitate metabolică intraluminală;
5. să fie viabile în timpul depozitarii și folosirii.

În strânsă legătură cu proprietățile probioticelor, cu administrarea lor orală și efectul lor asupra florei intestinale este și identificarea și cuantificarea diverselor specii și tulpini (Fig. 1).

Probioticele acționează:

- promovând fagocitoza (prima linie de apărare) prin creșterea secreției de interferon gama și crescând expresia receptorilor complementului în fagocite;
- prin inhibarea creșterii bacteriene patogene prin producerea de bacteriocine sau defensine;
- prin modularea locală a sistemului imun celular (limfocite T) și umoral (Ig A și IgG);
- prin schimbarea volumului și compoziției scaunului și a producerii de gaze;

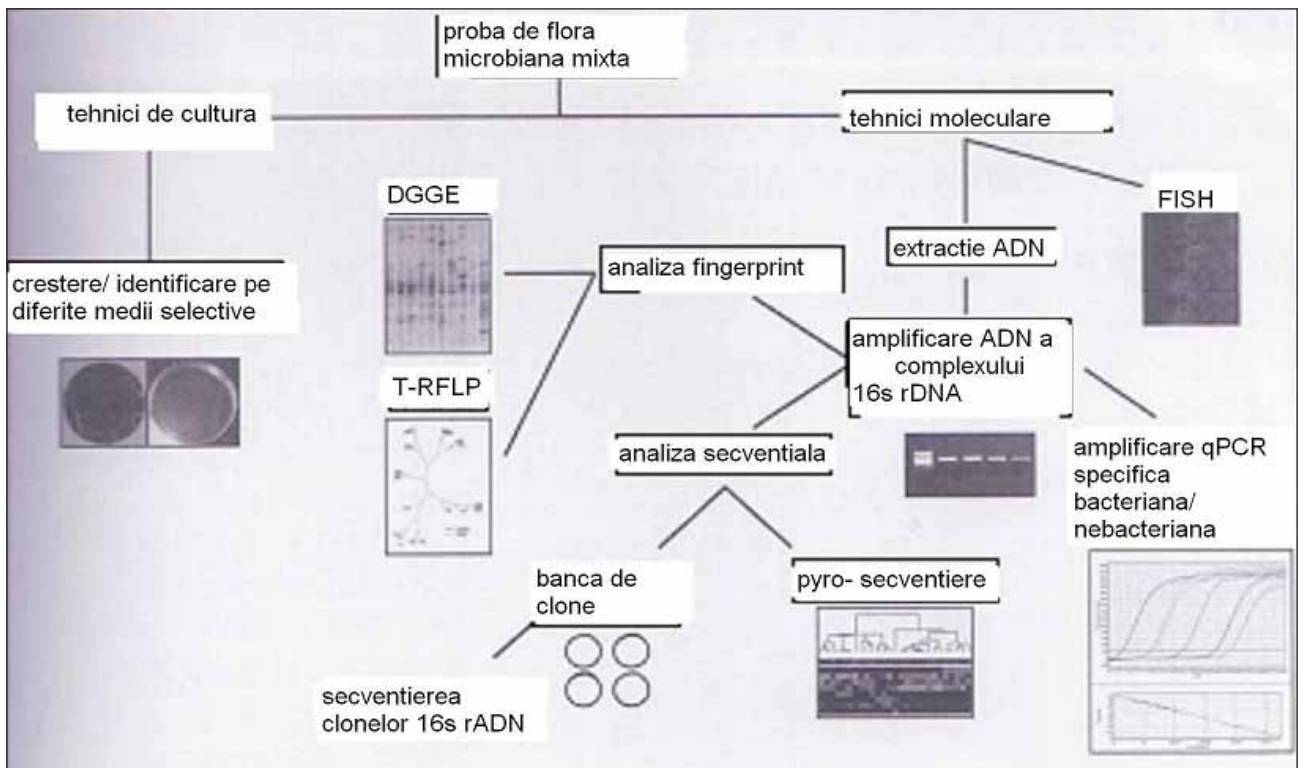


FIGURA 1. Cuantificarea și identificarea organismelor probiotice la om (modificat după Probiotics, A Clinical Guide, Martin H. Floch, Adam S. Kim, 2010, ISBN:978-1-55642-909-5)

- prin fenomene competitive de inhibiție împotriva bacteriilor patogene;
- prin inhibarea răspunsului inflamator local, reducând secreția de α TNF;
- prin efect antiinflamator asupra mucoasei intestinale: prin reducerea activării anormale a motilității intestinale – mai puțină diaree și distensie abdominală și prin reducerea sen-

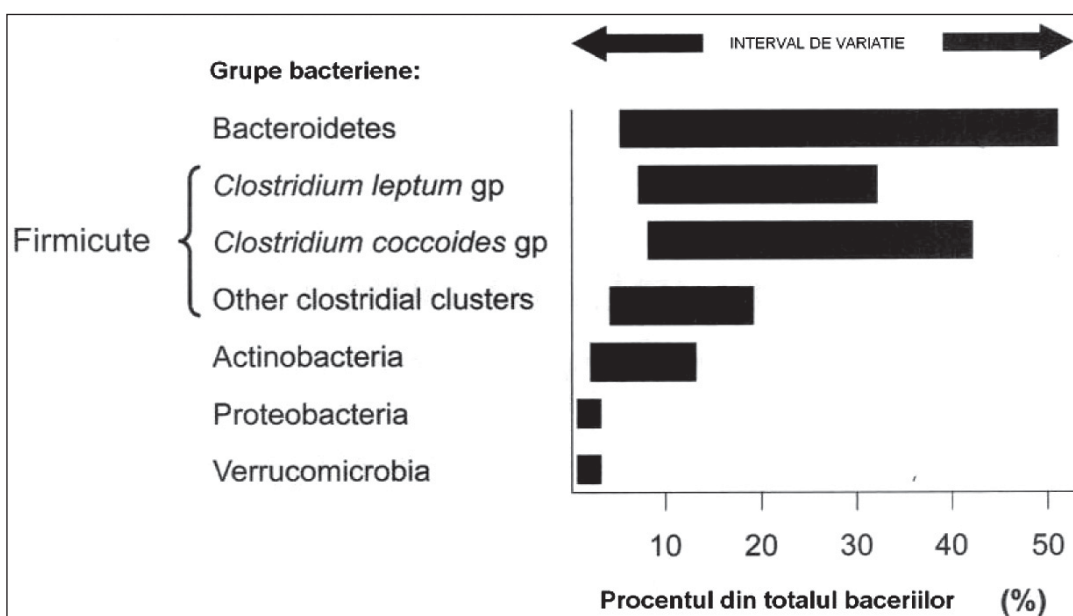


FIGURA 2. Prevalența principalelor grupe bacteriene într-o probă de fecale umane, determinate prin tehnica PCR (modificat după Probiotics, A Clinical Guide, Martin H. Floch, Adam S. Kim, 2010, ISBN:978-1-55642-909-5)

sibilității viscerale – mai puțină durere abdominală.

Principalele probiotice folosite ca tratament în SII includ în special specii aparținând genului *Lactobacillus* și *Bifidobacteria*, care au o linie actinobacteriană (Fig. 2).

Deși în cea mai mare parte studiile efectuate privitor la efectul probioticelor în SII sunt pozitive, nu sunt încă prea bine cunoscute mecanismele fiziologice și alte aspecte cum ar fi de exemplu: care este tulpina bifido-bacterie optimă și care ar fi doza optimă? Care ar fi durata optimă a tratamentului? Studiile efectuate (13,23,24,27) au arătat că după demonstrarea efectului benefic în timp ce sunt administrate probiotice, imediat după terminarea acestui tratament (2-3 luni) microflora intestinală revine la normal și efectul se pierde. Încă nu se cunoaște dacă există o durată optimă a tratamentului care să determine menținerea efectului probioticului

în SII și după oprirea acestuia. Probioticele administrate ca suplimente alimentare sau în alimente, respectiv iaurt, pot să fie produse care să conțină o singură tulpină sau un mixaj de mai multe tulpini aparținând mai multor specii și genuri. Este dificil de spus când eficacitatea este mai mare. În literatură se pare că nu există nici o evidență clinică în favoarea probioticelor cu mai multe tulpini versus preparatele cu o singură tulpină. Mecanismul de producere a probioticelor multispecii este mai dificil din cauza diferențelor fiziologice și supraviețuirii diferite a componentelor.

Probioticele sunt încă o clasă terapeutică aflată în plin proces de cercetare; în prezent se fac mai mult speculații privind mecanismele de acțiune și mai sunt necesare multe studii clinice pe termen lung pentru a evidenția eficiența acestora, chiar ca și co-terapie a SII alături de antibiotice, prokinetice sau alți agenți terapeutici.

BIBLIOGRAFIE

- Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C. – Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1480-91
- Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C. – Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006; 130(5):1480-1491.
- Lehrer J.K., Lichtenstein G.R. Irritable bowel syndrome. – On line: eMedicine Specialties/Gastroenterology. Colon. Updated: sep9, 2008
- Gilkin R.J. – The spectrum of irritable bowel syndrome: a clinical review. *Clin Therap* 2005; 27:1696-709
- Quigley E.A.A. – Probiotics in the management of colonic disorders. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9:434-40
- Spiller R. – Review article: probiotics and prebiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28(4):385-396
- Quigley E.A.A. – Bacterial flora in irritable bowel syndrome: role in pathophysiology, implications for management. *J Dig Dis* 2007; 8:2-7
- Camilleri M. – Is there a role for probiotics in irritable bowel syndrome? *Dig Liv Dis* 2006; 38(supl.2):s266-s269
- Mättö J., Maunuksela L., Kajander K., Palva A., Korpela R., Kassinen A., Saarela M. – Composition and temporal stability of gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome – a longitudinal study in IBS and control subjects. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2005; 43(2):213-222
- Camilleri M. – Probiotics and irritable bowel syndrome: rationale, putative mechanism, and evidence of clinical efficacy. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:264-9
- Sullivan A., Nord C.E. – Probiotics and gastrointestinal disease. *J Intern Med* 2005; 257:78-92
- Kajander K., Myllyluoma E., Rajilic-Stojanovic M., Kyrönpalo S., Rasmussen M., Järvenpää S., Zoetendal E.G., de Vos W.M., Vapaatalo H., Korpela R. – Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27:48-57
- McFarland L.V., Dublin S. – Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(17):2650-2661.
- Ohland C., Macnaughton W. – Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010; 298(6):G807-19
- Talley N.J. – Functional gastrointestinal disorders as a public health problem. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20(supl 1) 121-9
- Rey E., Garcia-Alonso M.O., Moreno-Ortega M., Alvarez-Sanchez A., Diaz-Rubio M. – Determinants of quality of life in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2008; 42:1003-1009
- Guyonnet D., Chassany O., Ducrotte P., Picard C., Mouret M., et al. – Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26:475-486
- Whorwell P.J., Altringer L., Morel J., Bond Y., Charbonneau D., et al. – Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101:1581-1590
- Drouault-Holowacz S., Bieuvelet S., Burckel A., Cazaubiel M., Dray X., Marteau P. – A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008; 32:147-152
- Kajander K., Myllyluoma E., Rajilic-Stojanovic M., Kyrönpalo S., Rasmussen M. – Javerpaa Scinical trial multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment pharmacol Ther* 2008; 27:48-57.
- Kajander K., Hatakka K., Pousa T., Farkkila M., Korpela R. – A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 22(5):387-394.
- Heilig H.G., Zoetendal E.G., Vaughan E.E., Marteau P., Akkermans A.D., de Vos W.M. – Molecular diversity of *Lactobacillus* spp. and other lactic acid bacteria in the human intestine as determined by specific amplification of 16S ribosomal DNA. *Appl Environ Microbiol*. 2002; 68:114-123

23. **Kassinen A., Krogius-Kurikka L., Makivuokko H., Rinttilä T., Paulin L., Corander J., Mallinen E., Apajalahti J., Palva A.** – The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007; 133 (1):24-33.
24. **Malinen E., Rinttilä T., Kajander K., Mättö J., Kassinen A., Krogius L., Saarela M., Korpela R., Palva A.** – Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(2):373-382
25. **Lyra A., Rinttilä T., Nikkilä J., Krogius-Kurikka L., Kajander K., Malinen E., Mättö J., Mäkelä L., Palva A.** – Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome distinguishable by 16S rRNA gene phylotype quantification. *World J Gastroenterol.* 2009; 15:5936-5945
26. **Rinttilä T., Kassinen A., Malinen E., Krogius L., Palva A.** – Development of an extensive set of 16S rDNA-targeted primers for quantification of pathogenic and indigenous bacteria in faecal samples by real-time PCR. *J Appl Microbiol.* 2004
27. **Moayyedi P., Ford A.C., Talley N.J., Cremonini F., Foxx-Orenstein A., et al.** – The efficacy of probiotics in the therapy of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut.* 2008 Dec
28. **Hillila M.T., Siivola M.T., Farkkila M.A.** – Comorbidity and use of health-care services among irritable bowel syndrome sufferers. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42:799-806
29. **Martin H. Floch, Adam S. Kim** – Probiotics – A Clinical Guide, 2010/ ISBN:978-1-55642-909-5