

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANA KORENČAN

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2018

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANA KORENČAN

**KROVNI SISTEMATIČNI PREGLED VPLIVA JEMANJA
PROBIOTIKOV NA ZDRAVLJENJE ALI PREPREČEVANJE
DIAREJE**

**AN UMBRELLA REVIEW OF PROBIOTICS INTAKE AND
PREVENTION OR TREATMENT OF DIARRHEA**

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2018

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom izr. prof. dr. Igorja Locatellija, mag. farm.

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorju Igorju Locatelliju za priložnost, potrpežljivost, strokovno pomoč pri pisanju in za čas, ki mi ga je posvetil.

Posebno zahvalo namenjam svojim staršem in bratu Roku, ker so me skozi leta študija stalno spodbujali in mi bili v neizmerno podporo.

Iskrena hvala podjetju Krka, d. d. za štipendiranje, motivacijo in dragocene izkušnje.

Zahvaljujem se tudi sošolcem Bojanu, Mojci, Petri, Maji, Moniki, Tanji in Mancu ter fantu Davidu, ker so vztrajali z menoj in z medsebojno spodbudo prispevali k mojemu uspehu.

IZJAVA

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom izr. prof. dr. Igorja Locatellija, mag. farm.

Ljubljana, 2018

Ana Korenčan

Predsednik komisije: izr. prof. dr. Janez Ilaš

Mentor: izr. prof. dr. Igor Locatelli

Članica komisije: asist. dr. Marija Nika Lovšin

Lektorirala: Alenka Žabkar, prof. slov. jezika in univ. dipl. lit. komp.

KAZALO VSEBINE

KAZALO VSEBINE	I
KAZALO PREGLEDNIC.....	IV
KAZALO SLIK.....	IV
POVZETEK.....	V
ABSTRACT.....	VII
ABECEDNI SEZNAM OKRAJŠAV	IX
1. UVOD	1
1.1. Z dokazi podprta medicina.....	1
1.1.1. Sistematični pregled in meta-analiza.....	2
1.1.2. Težave z dokazi podprte medicine.....	2
1.2. Krovni pregled.....	3
1.2.1. Razvoj in uporaba vprašalnikov za vrednotenje sistematičnih pregledov.....	3
1.2.1.1. PRISMA	3
1.2.1.2. AMSTAR.....	5
1.2.1.3. Druge metode.....	5
1.3. Vsebina krovnega pregleda.....	6
1.3.1. Probiotiki.....	7
1.3.1.1. Uporaba in lastnosti probiotikov.....	7
1.3.2. Vpliv probiotikov na zdravljenje in preprečevanje diareje.....	8
1.3.2.1. Z antibiotiki povzročena diareja.....	9
1.3.2.2. Okužba s <i>Clostridium difficile</i>	9
1.3.2.3. Akutna diareja.....	10
2. NAMEN DELA	11
3. METODE.....	12
3.1. Krovni pregled.....	12
3.1.1. Potek sistematičnega iskanja objavljenih sistematičnih pregledov in vključitveni kriteriji	12
3.1.2. Zbiranje podatkov.....	13
3.1.3. Vrednotenje kakovosti sistematičnih pregledov in meta-analiz	14
3.1.3.1. Vprašalnik PRISMA.....	14
3.1.3.2. Vprašalnik AMSTAR.....	15
3.1.4. Obdelava rezultatov	15

3.1.4.1.	Kakovost obravnavanih sistematičnih pregledov in meta-analiz	15
3.1.4.1.1.	Opredelitev kriterijev za uspešnost	17
3.1.4.1.1.	Parni t-test.....	17
3.2.	Skupni povzetek vsebinskega dela vključenih sistematičnih pregledov	18
3.2.1.	Kvantitativni pristop	18
3.2.2.	Kvalitativni pristop	19
4.	REZULTATI IN RAZPRAVA.....	20
4.1.	Rezultati sistematičnega pregleda	20
4.1.1.	Pregled podatkovne baze MEDLINE.....	20
4.1.2.	Rezultati zbiranja podatkov iz vključenih sistematičnih pregledov	21
4.1.3.	Razdelitev sistematičnih pregledov glede na populacijo in izide	22
4.1.3.1.	Razdelitev sistematičnih pregledov glede na populacijo	26
4.1.3.2.	Razdelitev sistematičnih pregledov glede na izide.....	27
4.2.	Kakovostna obravnava sistematičnih pregledov in meta-analiz.....	28
4.2.1.	Vprašalnik PRISMA	28
4.2.1.1.	Delež pozitivnih odgovorov po posameznem sistematičnem pregledu.....	28
4.2.1.2.	Delež pozitivnih odgovorov po posameznem vprašanju (brez vprašanja 2).....	29
4.2.1.3.	Delež pozitivnih odgovorov na PRISMA vprašanje 2.....	30
4.2.2.	Vprašalnik AMSTAR.....	30
4.2.2.1.	Delež pozitivnih odgovorov po posameznem sistematičnem pregledu.....	30
4.2.2.2.	Delež pozitivnih odgovorov po posameznem vprašanju	31
4.2.3.	Primerjava PRISMA in AMSTAR	32
4.2.3.1.	Delež pozitivnih odgovorov po posameznem sistematičnem pregledu.....	32
4.2.3.1.1.	Primerjava s parnim t-testom	35
4.2.3.2.	Delež pozitivnih odgovorov posameznega vprašanja.....	36
4.3.	Skupni povzetek vsebinskega dela vključenih sistematičnih pregledov	36
4.3.1.	Kvantitativni pristop	36
4.3.1.1.	Vpliv starostne populacije (PRISMA).....	37
4.3.1.2.	Vpliv starostne populacije (AMSTAR).....	37
4.3.2.	Kvalitativni pristop	38
4.3.2.1.	Vpliv jemanja probiotikov na preprečevanje infekcije s <i>C. difficile</i>	38
4.3.2.1.1.	Učinkovitost probiotičnih sevov	39
4.3.2.1.2.	Učinkovitost probiotikov po starostnih populacijah.....	41
4.3.2.1.3.	Vpliv financiranja.....	42
4.3.2.1.4.	Splošni zaključki	43

4.3.2.2.	Vpliv probiotikov na zdravljenje ali preprečevanje diareje, povezane z jemanjem antibiotikov	45
4.3.2.2.1.	Učinkovitost probiotičnih sevov	45
4.3.2.2.2.	Učinkovitost probiotikov po starostnih populacijah.....	47
4.3.2.2.3.	Vpliv financiranja.....	48
4.3.2.2.4.	Splošni zaključki	48
4.3.2.3.	Vpliv probiotikov na zdravljenje ali preprečevanje diareje, povezane z jemanjem antibiotikov, in preprečevanje infekcije s <i>C. difficile</i>	50
4.3.2.3.1.	Učinkovitost probiotičnih sevov	50
4.3.2.3.2.	Učinkovitost probiotikov po starostnih populacijah.....	52
4.3.2.3.3.	Vpliv financiranja.....	53
4.3.2.3.4.	Splošni zaključki	53
4.3.2.4.	Vpliv probiotikov na zdravljenje ali preprečevanje akutne diareje	54
4.3.2.4.1.	Učinkovitost probiotičnih sevov	54
4.3.2.4.2.	Vpliv financiranja.....	56
4.3.2.4.3.	Splošni zaključki	56
5.	SKLEP.....	60
6.	LITERATURA	62
7.	PRILOGE	73
	PRILOGA A: PRISMA VPRAŠALNIK	73
	PRILOGA B: AMSTAR VPRAŠALNIK.....	75
	PRILOGA C: 1) Predstavitev rezultatov PRISMA glede na vprašanja in sistematične preglede	76
	2) Predstavitev rezultatov PRISMA glede na vprašanje 2 in sistematične preglede .	77
	PRILOGA D: Predstavitev rezultatov AMSTAR glede na vprašanja in sistematične preglede.....	77
	PRILOGA E: Preglednica s podatki o sistematičnih pregledih, ki so preučevali vpliv probiotikov na preprečevanje infekcije s <i>C. difficile</i>	78
	PRILOGA F: Preglednica s podatki o sistematičnih pregledih, ki so preučevali vpliv probiotikov na zdravljenje ali preprečevanje diareje, povezane z jemanjem antibiotikov	80
	PRILOGA G: Preglednica s podatki o sistematičnih pregledih, ki so preučevali vpliv probiotikov na zdravljenje ali preprečevanje diareje, povezane z jemanjem antibiotikov, in preprečevanje infekcije s <i>C. difficile</i>	82
	PRILOGA H: Preglednica s podatki o sistematičnih pregledih, ki so preučevali vpliv probiotikov na zdravljenje ali preprečevanje akutne diareje.....	83

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Prikaz pogosto uporabljenih sevov iz družine laktobacilov in bifidobakterij.	8
Preglednica II: PRISMA vprašalnik – vseh 27 elementov:.....	16
Preglednica III: AMSTAR vprašalnik – vseh 11 vprašanj:.....	16
Preglednica IV: Prikaz kriterijev uspešnosti za vrednotenje.	18
Preglednica V: Splošen opis vključenih sistematičnih pregledov (n = 19).	23
Preglednica VI: Razdelitev glede na populacijo z zaporednimi števili člankov.	26
Preglednica VII: Razdelitev glede na izide.	27
Preglednica VIII: Predstavitev rezultatov sistematičnih pregledov glede na definirane kriterije uspešnosti.	33
Preglednica IX: Rezultati primerjave rezultatov PRISMA in AMSTAR.....	35
Preglednica X: Prikaz rezultatov testa enofaktorske ANOVA za rezultate PRISMA.	37
Preglednica XI: Prikaz rezultatov testa enofaktorske ANOVA za rezultate AMSTAR.	38

KAZALO SLIK

<i>Slika 1: Hierarhična struktura glede na vrste raziskav (povzeto po Park 2011(5))</i>	<i>1</i>
<i>Slika 2: Prikaz povezave med RCT, sistematičnim pregledom in krovnim pregledom</i>	<i>4</i>
<i>Slika 3: Prikaz zasnove preglednice s splošnimi informacijami vseh vključenih člankov.....</i>	<i>13</i>
<i>Slika 4: Prikaz zasnove preglednice za vsako od treh skupin preučevanih diarej.....</i>	<i>19</i>
<i>Slika 5: Potek iskanja sistematičnih pregledov</i>	<i>22</i>
<i>Slika 6: Primerjava deležev pozitivnih odgovorov posameznega sistematičnega pregleda glede na PRISMA in AMSTAR (dobro ujemanje je zajemalo vrednosti manjše od 6 odstotnih točk in slabo ujemanje vrednosti večje od 30 odstotnih točk)</i>	<i>33</i>

POVZETEK

Ozadje: Dnevno se na spletnih podatkovnih bazah pojavi več sto novih sistematičnih pregledov in meta-analiz, katerih kvaliteta ni nujno zadovoljiva svojemu namenu. V ta namen so razvili različne vprašalnike, s katerimi se lahko ovrednoti kvaliteta sistematičnega pregleda in izvede krovni pregled. Ena izmed pogosto obravnavanih tematik so probiotiki, ki so žive in nepatogene bakterije ali kvasovke, ki v ustrezno zaužiti količini delujejo dobrodejno na človeški organizem. Velik pomen imajo pri obnovitvi porušene človeške flore zaradi jemanja antibiotikov, pri preprečevanju nadaljnje okužbe s *Clostridium difficile* ter pri zdravljenju akutne diareje.

Namen: Izvedba krovnega pregleda na temo vpliva jemanja probiotikov na zdravljenje in preprečevanje treh tipov diarej ter ovrednotenje ustreznosti obravnavanih sistematičnih pregledov.

Metode: Pregledali smo spletno podatkovno bazo MEDLINE, kjer smo definirali iskalni profil, s katerim smo poiskali sistematične preglede, ki so preučevali probiotike v povezavi z diarejo. Osredotočili smo se na akutno diarejo, diarejo, povzročeno zaradi jemanja antibiotikov, in na preprečevanje okužbe s *Clostridium difficile*. S pomočjo vprašalnikov PRISMA in AMSTAR smo ovrednotili ustreznost sistematičnih pregledov in pripravili vsebinski povzetek ter interpretacijo obravnavanih sistematičnih pregledov.

Rezultati: V krovni pregled smo vključili 19 sistematičnih pregledov in meta-analiz. Delež popolnih odgovorov je bil pri PRISMA 84 % in pri AMSTAR 67 %. Glede na AMSTAR sta se 2 sistematična pregleda razvrstila kot *nesprejemljive* kvalitete, 10 kot *sprejemljive* in 7 kot *dobre*. V primeru PRISMA pa se jih je 7 izkazalo kot *sprejemljivih* in 12 kot *dobrih*. Pri preučevanju vpliva probiotikov na preprečevanje okužbe s *Clostridium difficile*, na zdravljenje ali preprečevanje diareje zaradi antibiotikov ter akutne diareje je največjo učinkovitost pokazal *Saccharomyces boulardii* ter različni sevi iz rodu *Lactobacillus*.

Sklepi: Kriterij, definiran za vprašalnik AMSTAR, ni najboljše prenosljiv na PRISMA. Najboljši raziskavi sta bila dva Cochranova sistematična pregleda avtorjev Goldenberg in sod. (60, 30) ter sistematični pregled avtorjev Shen in sod. (55). Probiotiki pomagajo v vseh primerih obravnavanih težav tako pri odraslih kot pri otrocih, vendar so potrebne nadaljnje raziskave za poenotenje dokazov o odmerku in sevu probiotika.

Ključne besede: kakovost sistematičnih pregledov, PRISMA, AMSTAR, probiotiki, diareja, krovni sistematični pregled

ABSTRACT

Background: Hundreds of new systematic reviews and meta-analyses of varying quality appear daily in internet databases. For that reason different questionnaires have been developed to evaluate quality of systematic reviews and perform umbrella reviews. One of the most discussed subjects are probiotics which are live and non-pathogenic bacteria or yeast and have a beneficial effect on human organism when consumed in adequate doses. They are very important for restoring intestinal microbiota, for example, after their balance is disrupted by antibiotics.

Aim: To perform an umbrella review of the use of probiotics for treatment and prevention of three types of diarrhea and to assess adequacy and quality of the included systematic reviews.

Methods: Internet database MEDLINE was examined with a search profile consisting of probiotics and diarrhoea, to search for relevant systematic reviews and meta-analyses. We focused mainly on acute diarrhea, diarrhea caused by antibiotics, and methods for preventing an infection with *Clostridium difficile*. The adequacy of the studies was assessed with two different questionnaires, PRISMA and AMSTAR. In addition, a summary and an interpretation of the contents were created for each of the reviewed studies.

Results: Nineteen systematic reviews and meta-analyses were included in the umbrella review. In total, 84% and 67% responses from all systematic reviews were found to be adequate with PRISMA and AMSTAR questionnaire, respectively. Two systematic reviews were classified as unacceptable, 10 as acceptable, and 7 as good with the AMSTAR questionnaire. With PRISMA 7 systematic reviews were classified as acceptable and 12 as good. Several strains of *Lactobacillus* and *Saccharomyces boulardii* have shown the biggest efficacy for preventing infections with *Clostridium difficile*, treating and preventing diarrhea caused by antibiotics, and for treating acute diarrhea.

Conclusions: Criteria defined for the AMSTAR questionnaire are not transferable to the PRISMA questionnaire. The best studies found were Cochrane's systematic reviews by Goldenberg et al. (60, 30) and the systematic review by Shen et al. (55). Such intervention helps preventing further infections with *Clostridium difficile* and treating acute diarrhea. Further researches are required to determine the optimal dose and strain of probiotic.

Key words: quality of systematic reviews, PRISMA, AMSTAR, probiotics, diarrhea, umbrella review

ABECEDNI SEZNAM OKRAJŠAV

AAD: z antibiotiki povzročena diareja (ang. AAD, Antibiotic-Associated Diarrhea)

CDAD: diareja zaradi okužbe s *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile*-associated diarrhea)

CDI: okužba s *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile* Infection)

CI: interval zaupanja (ang. Confidence Interval)

CrI: Bayesov interval zaupanja (ang. Credible Interval)

EBM: z dokazi podprta medicina (ang. Evidence based medicine)

MEDLINE: Spletna biomedicinska bibliografska baza (ang. Medical Literature Analysis and Retrieval System Online)

RCT: kontrolirana klinična raziskava (ang. Randomized controlled trial)

SZO: svetovna zdravstvena organizacija (ang. WHO, World Health Organization)

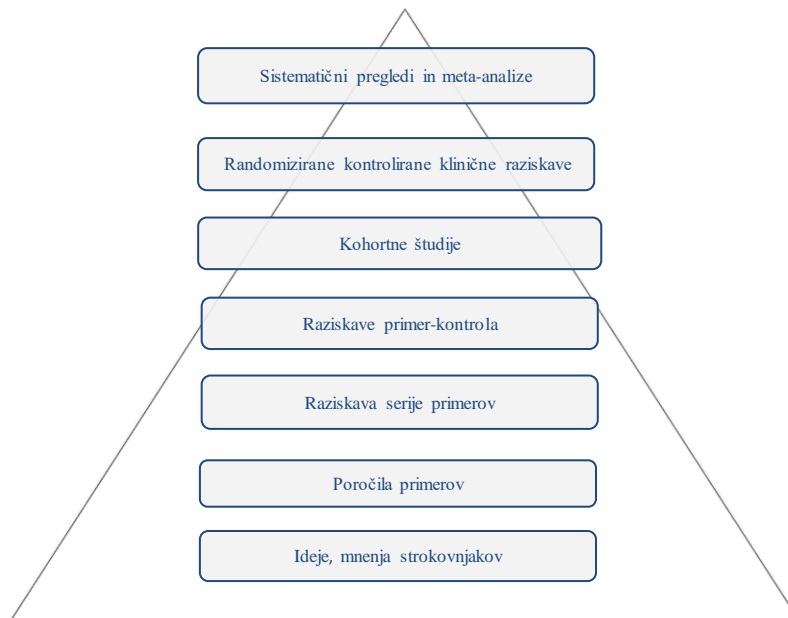
WGO: svetovno združenje gastroenterologov (ang. World Gastroenterology Organization)

1. UVOD

1.1. Z dokazi podprta medicina

Z dokazi podprta medicina (ang. Evidence based medicine, krajše EBM) temelji na uporabi najnovejših raziskovalno-kliničnih dognanj pri odločitvah o praktični oskrbi pacientov (1). V literaturi se izraz EBM uporablja od leta 1990, ko sta njegov koncept razvila avtorja Guyatt in Sackett (2). Njen namen je oblikovanje kliničnih smernic, klinične prakse in diagnostike na najboljših, veljavnih in aktualnih dokazih iz raziskav (3). Zato se EBM deli na *Z dokazi podprte klinične smernice* (ang. Evidence based guidelines), ki zajemajo oblikovanje smernic in vključitev EBM v zakonodajo, drugi vidik EBM pa vključuje *Z dokazi podprto individualno sprejemanje odločitev* (ang. Evidence based individual decision making), ki pa se osredotoča na praktično uporabo EBM posameznih zdravstvenih delavcev in njihovo odločanje (4).

Podajanje rezultatov in dognanj na podlagi medicinskih raziskav ima svojo hierarhično strukturo glede na moč raziskave, vključenost pristranskosti in odsotnost napak. Struktura piramide dokazov je predstavljena pod sliko 1 (5). Sistematični pregledi in meta-analize imajo najvišjo zanesljivost dokazov in so na vrhu hierarhične piramide, saj v svoji vsebini zajemajo, pojasnjujejo in analizirajo veliko študij, kar pa zmanjša verjetnost pristranskosti in napak (6).



Slika 1: Hierarhična struktura glede na vrste raziskav (povzeto po Park 2011(5))

1.1.1. Sistematični pregled in meta-analiza

Sistematični pregled združuje najboljše vrste dokazov, ki so na voljo na določeno raziskovalno vprašanje. Postopek izvedbe sistematičnega pregleda je podan vnaprej, kar mu zagotovi ponovljivost izvedbe. Imeti mora točno definirane vključitvene kriterije, strategijo iskanja študij s podrobnimi postopki izvedbe, analizo dobljenih rezultatov in razpravo o rezultatih, njihov protokol pa mora biti pred začetkom izvedbe sistematičnega pregleda registriran. Primeri registracijskih baz so PROSPERO, Cochrane Library in JBI podatkovna baza. Izid sistematičnega pregleda sestoji iz rezultatov obravnavanih študij. Študije, ki jih vključuje, so običajno randomizirane kontrolirane klinične raziskave (ang. Randomized controlled trials, krajše RCT). Z namenom, da se rezultate vključenih študij lažje primerja in združuje, se jim preverjata kvaliteta in možnost pristranskosti (7).

Meta-analiza vključuje metode statistike za obdelavo rezultatov vključenih študij in predstavitev skupnega kvantitativnega rezultata (8). Predstavlja torej statistični povzetek izidov neomejenega števila študij (9). Običajno je izvedena v sklopu sistematičnega pregleda.

1.1.2. Težave z dokazi podprte medicine

Sistematični pregledi in meta-analize predstavljajo zlati standard nabora dokazov za vrednotenje prednosti ter slabosti določenih intervencij in posledično imajo velik vpliv na oblikovanje klinične prakse in smernic (10). EBM se je razvil zaradi tovrstnih potreb po racionalnih odločitvah, ki temeljijo na kliničnih dokazih. Zato izsledki sistematičnih pregledov in meta-analiz postajajo vedno bolj pomembni za varovanje zdravja ljudi. Zdravniki in drugo zdravniško osebje mora vestno spremljati rezultate le-teh za svoje področje in v smislu pridobivanja znanja o najnovejših raziskavah. Hkrati pa je vedno prisotna potreba po posodabljanju kliničnih smernic za poenoteno zdravljenje ljudi (11).

Razvoj tehnologije, metod in računalniške industrije nas je pripeljal v dobo, ko se vseh dognanj, izsledkov, člankov, raziskav in razvijajočih se postopkov ne more slediti sproti. Na podatkovnih bazah, kot je na primer MEDLINE, se letno pojavi tudi več kot 2500 novih sistematičnih pregledov in meta-analiz (12). Razvoj in eksponentna rast objav pa sta s sabo prinesla nov problem vprašljive kvalitete člankov. Sama izdelava kvalitetnega sistematičnega pregleda ali meta-analize terja svoj čas, ki ga dostikrat prehitita potreba po rezultatih za ustrezno zdravljenje ljudi. Časovna omejitev, ki jo imajo raziskovalci za izdelavo ustreznih sistematičnih pregledov, torej lahko prinaša pomanjkljivost informacij v

objavljanju novega članka, neopravljene dodatne teste za občutljivost, kredibilnost ter heterogenost, preveliko sklicevanje na rezultate predhodnih raziskav in zaključke s potrebami za nadaljnje raziskovanje. Tako imajo, kot vsa objavljena literatura, precej variabilno zanesljivost in kvaliteto (13). Drug problem pa zajema dejstvo, da bi zdravniško osebje moralo dnevno prebrati do 20 člankov z namenom sprotnega pridobivanja znanja o najnovejših dognanjih. To pa današnji časovni tempo ob množičnem objavljanju redko dopušča (14).

Sodobni trend tako rekoč hitro nastajajočih raziskav, med drugim tudi sistematičnih pregledov z vprašljivo kakovostjo, daje potrebo po pregledovanju same relevantnosti objav za nadaljnjo uporabo rezultatov le-teh. Naslednji izziv je torej oblikovanje metode za hitro in učinkovito preverjanje kakovosti ter oblikovanje povzetkov sistematičnih pregledov in meta-analiz, izvedenih na enako tematiko, kar bi bralcem prihranilo veliko časa. Eden od že znanih postopkov je krovni pregled.

1.2. Krovni pregled

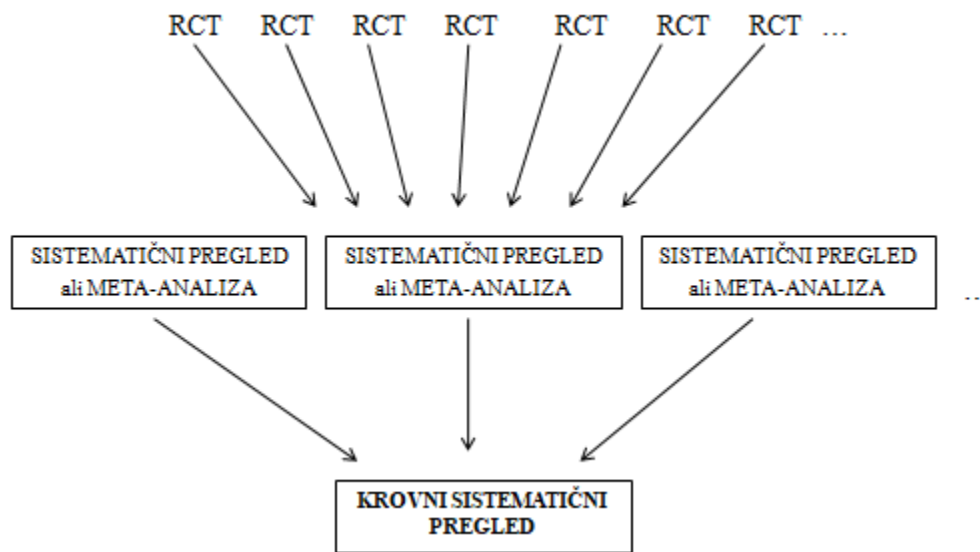
Krovni pregled zajema obravnavo vsebine in kvalitetno ovrednotenje vnaprej izbranih sistematičnih pregledov in meta-analiz, izvedenih na določeno temo. Podobno kot sistematični pregled združuje rezultate RCT študij, krovni pregled preučuje in povzema ključne rezultate sistematičnih pregledov ter meta-analiz in jih združuje v skupen zaključek. Okviren prikaz se nahaja pod sliko 2. Namen je, da predstavi podatke, ki so bili ugotovljeni in preučeni iz vključenih sistematičnih pregledov ter primerja njihova navzkrižja in ujemanja rezultatov. Bralcu omogoča hiter pregled znanih informacij na določeno tematiko in tako mu ni potrebna individualna analiza posameznega sistematičnega pregleda (15). S kvalitetnim ovrednotenjem omogoča presojo, kateri sistematični pregledi so zadovoljive kakovosti, in usmerja k ustrezni uporabi njihovih izsledkov. Hkrati poudarja, kje so slabosti izvedenih sistematičnih pregledov in vpliva na kvalitetnejšo zasnovo le-teh v bodoče.

1.2.1. Razvoj in uporaba vprašalnikov za vrednotenje sistematičnih pregledov

1.2.1.1. PRISMA

Pomanjkljivo poročanje v sistematičnih pregledih in meta-analizah je vodilo v razvoj različnih vprašalnikov, kriterijev ter smernic za izvedbo sistematičnega pregleda. Eden izmed prvih naborov smernic je bil *The Quality of Reporting of Meta-analyses* (krajše

QUOROM), ki je bil razvit leta 1996 in podrobneje objavljen leta 1999. Vsebinsko se je bolj nanašal na poročanje meta-analiz o RCT študijah. Skozi leta so se pokazale potrebe po izboljšavi smernic in po navedbi vrednotenja pristranskosti, kar pa se bolj navezuje na poročanje znotraj sistematičnih pregledov. Zato so leta 2009 QUOROM posodobili in ga preimenovali v enega izmed danes najpogosteje uporabljenih vprašalnikov za vsebinsko in metodološko izvedbo sistematičnih pregledov in meta-analiz *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* (krajše PRISMA) (12).



Slika 2: Prikaz povezave med RCT, sistematičnim pregledom in krovnim pregledom

PRISMA podaja 27 podrobno definiranih trditvev, ki sistematično vodijo ocenjevalca skozi članek, ki ga vrednoti. Njen namen ni le ocenjevanje sistematičnih pregledov, temveč tudi usmeritev avtorjev, ki izvajajo sistematični pregled in meta-analizo. Ta usmeritev jih vodi, da oblikujejo članek sistematičnega pregleda v smiselno razčlenjeno in definirano strukturo (16). Hkrati pa mora članek podajati vse informacije na jasn in razumljiv način ter biti opremljen z vsemi potrebnimi grafi in analizami, ki se zahtevajo za sistematični pregled in meta-analizo. Vseh 27 trditvev je razdeljenih na 7 podpoglavij, in sicer na: naslov, povzetek, uvod, metode, rezultati, diskusija in sponzorstvo (12). S trditvami, ki jih podaja PRISMA, ocenjevalec preverja, ali so vsebine trditvev navedene v članku, ki poroča o sistematičnem pregledu. Torej s tem posredno odgovarja nanje z DA ali NE, odvisno od tega, ali je vsebina trditve zajeta v članku, ki ga vrednoti. Ocenjevanje je olajšano zaradi možnosti sprotnega beleženja števila strani, kjer je določen element poročan. Več kot ima

obravnnavani sistematični pregled pritrtilnih odgovorov, bolj je kvaliteten. Poleg osnovnega vprašalnika PRISMA so razvili razne podvrste, ki so usmerjene bolj specifično, in sicer: PRISMA for Abstracts, PRISMA Equity, PRISMA Harms (for reviews including Harm outcomes), PRISMA Individual Patient Data, PRISMA for Network Meta-Analyses in PRISMA for Protocols. Razvoj drugih različnih podtipov pa še vedno poteka (17).

1.2.1.2. AMSTAR

Drugi najpogosteje uporabljan vprašalnik, ki vodi avtorje ali ocenjevalce sistematičnih pregledov in meta-analiz, je *The Assessment of Multiple Systematic Reviews* (krajše AMSTAR). Danes je na voljo ogromno vprašalnikov za vrednotenje sistematičnih pregledov in uporaba mnogih je omejena zaradi dolžine in kompleksnosti uporabe le-teh. Cilj avtorjev je bil razviti uporaben, jedrnat in praktičen vprašalnik (14). Tako so leta 2007 objavili novonastali vprašalnik AMSTAR (18).

AMSTAR predstavlja instrument, s katerim se vrednoti metodološka kvaliteta sistematičnih pregledov. Ocenjevalcu omogoča, da razišče strukturno in vsebinsko ustreznost sistematičnih pregledov ali meta-analiz, izvedenih na podlagi RCT študij. Avtorjem sistematičnih pregledov pa nudi priporočila, kako se lotiti kvalitetnega poročanja o sistematičnem pregledu (19). AMSTAR podaja 11 vprašanj, ki sistematično vodijo ocenjevalca skozi članek. Vsako vprašanje zajema širši nabor informacij, saj je vprašanj manj kot npr. v primeru PRISMA. Ocenjevalec lahko na vsako vprašanje odgovori z naslednjimi odgovori: DA, NE, NI MOGOČE ODGOVORITI ali NI PRIMERNEGA ODGOVORA (18). Več kot ima pritrtilnih odgovorov, bolj kvaliteten je obravnnavani sistematični pregled.

V septembru 2017 so objavili novo različico vprašalnika, in sicer AMSTAR 2, ki sestoji iz 16 vprašanj. Njegova največja pridobitev je vrednotenje sistematičnih pregledov in meta-analiz, narejenih na podlagi RCT in tudi ne-RCT študij (20). To je zelo pomembno, saj v današnjem času hitro nastajajočih sistematičnih pregledov pogosto vključujejo vse podatke, ki so na voljo, in ne le kliničnih študij.

1.2.1.3. Druge metode

Obstaja vsaj 51 različnih vprašalnikov in smernic za preverjanje kvalitete sistematičnih pregledov in meta-analiz (21). Med najpogosteje uporabljenimi sta zgoraj opisana PRISMA in AMSTAR. Sledi jima eden izmed najnovejših vprašalnikov ROBIS, ki so ga

objavili leta 2016. ROBIS je razdeljen na 3 faze – prva zajema vrednotenje ustreznosti, druga se osredotoča na postopke, povezane s pregledom literature, identifikacijo, izbor sistematičnih pregledov, zaključke in sintezo rezultatov, tretja pa se navezuje na oceno tveganja za pristranskost (22).

Overview Quality Assessment Questionnaire (krajše OQAQ) je bil razvit leta 1991 in sestoji iz 9 vprašanj. Njegova avtorja sta bila Oxman in Guyatt, slednji je tudi prispeval k razvoju temeljev EBM. Avtorja sta k vprašalniku dodala še 10. vprašanje, ki zajema kriterije uspešnosti od 1 do 7 in nakazuje, kako kakovosten je vrednoten sistematični pregled. Vrednost 1 in 2 predstavljata slabo, 3 in 4 omejeno, 5 in 6 zadovoljivo ter 7 dobro kakovost. Je eden od redkih vprašalnikov, ki je za svoja vprašanja definiral numerično skalo, po kateri ocenjuje članek (23).

Med dokaj pogosto uporabljenimi se pojavlja tudi The Newcastle-Ottawa Scale (krajše NOS), ki se osredotoča na vrednotenje raziskav primer-kontrola in kohortnih študij. Tudi NOS je razdeljen na 3 dele, in sicer prvi del vključuje iskanje in izbor študij, drugi del primerljivost skupin in tretji del ugotovitve oziroma rezultate. Pri vrednotenju študij uporablja sistem zvezdic (ang. star system), in sicer lahko dodeli največ eno zvezdico pri prvem in tretjem delu ter največ dve zvezdici pri primerljivosti skupin. Glede na skupno število zvezdic potem določijo, kolikšno mero kakovosti je določena raziskava dosegla (24).

Med druge vprašalnike se uvrščajo tudi *Critical Appraisal Skills Programme* (krajše CASP) vprašalnik, vprašalnik skupine *Effective Public Health Practice Project*, vprašalnik *COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INSTRUMENTS* (krajše COSMIN) ter še mnogi drugi. Razlikujejo se po pristopih do vrednotenja, vrstah raziskav, na katere se osredotočajo, številu poglavij in vprašanj ter po načinu ocenjevanja rezultatov.

1.3. Vsebina krovnega pregleda

Krovni pregled omogoča medsebojno primerjavo različnih sistematičnih pregledov in meta-analiz, ki med raziskavo skušajo odgovoriti na enako ali podobno raziskovalno vprašanje ter skuša oblikovati skupen zaključek. Tema našega krovnega pregleda so probiotiki in njihov vpliv na zdravljenje ali preprečevanje diareje.

1.3.1. Probiotiki

Probiotiki so živi nepatogeni mikroorganizmi in zaužiti v pravšnji meri izkazujejo blagodejne učinke na zdravje gostitelja (25). Med probiotike prištevamo tudi nekatere kvasovke. Izraz *probiotik* izhaja iz grške besede »bios«, ki naj bi pomenila »za življenje« (26).

Gastrointestinalni trakt ima pomembno vlogo med gostiteljem in okoljem. Okoli 10 bilijonov mikrobov kolonizira človeško črevesje (27). Kolonizacija našega črevesja se začne takoj po rojstvu (28). Prisotnost mikrobov pa ni le v gastrointestinalnem traktu, temveč tudi na vaginalni in ustni sluznici. V človeškem telesu opravljajo veliko nalog, kot so dokončna prebava hrane, absorpcija hranil, varovanje pred naselitvijo patogenih organizmov, stimulacija imunskega odziva ter lajšanje alergijskih reakcij (29). Ob porušenju naravne človeške črevesne flore probiotiki pomagajo vzpostaviti ravnovesje (30).

1.3.1.1. Uporaba in lastnosti probiotikov

Dejstvo, da imajo probiotiki pozitivne učinke na zdravljenje in preprečevanje bolezni, ni novo. Vendar so v zadnjih nekaj letih zabeležili velik porast uporabe probiotikov za različne indikacije (31). V ospredju so gastrointestinalne težave, vendar se probiotiki vedno bolj uporabljajo tudi za druge motnje, kot na primer: alergije, bakterijske vaginoze, infekcije urinarnega trakta, preventiva pri kariesu zob, respiratorne infekcije, virusne okužbe, bolezni jeter in drugo (27). Veliko drugih učinkov probiotikov pa je še vedno stvar raziskav. Na trgu se probiotične kulture pojavljajo v obliki funkcionalne hrane, zdravil in prehranskih dopolnil (32). V prehrani so prisotni v raznih jogurtih in kefirjih (33). Zdravila in prehranska dopolnila pa ponujajo probiotike v obliki peroralnih kapljic, praškov, tablet in kapsul (27).

Probiotiki so prisotni v različnih sevih in v literaturi se omenjajo razlike v učinkovitosti posameznih sevov (31). Kot najboljši probiotični sevi so poročani *Bifidobacterium*, *Saccharomyces boulardii* in *Lactobacillus casei* ter *Lactobacillus rhamnosus* (LGG). Bifidobakterije in laktobacili prihajajo iz rodu gram pozitivnih bakterij, *S. boulardii* pa spada med kvasovke. V preglednici I so prikazani pogosto uporabljeni probiotiki (28). Velikokrat so v uporabi tudi enterokoki, med katere spadata *Enterococcus faecalis* in *Enterococcus faecium*, in so prav tako gram pozitivne bakterije (34).

Preglednica I: Prikaz pogosto uporabljenih sevov iz družine laktobacilov in bifidobakterij.

<i>Bifidobacterium</i> <i>spp.</i>	<i>B. bifidum, B. breve, B. infantis, B. longum, B. animalis, B. adolescentis, B. thermophilus</i>
<i>Lactobacillus</i> <i>spp.</i>	<i>L. acidophilus, L. bulgaricus, L. casei, L. rhamnosus GG, L. plantarum</i>

1.3.2. Vpliv probiotikov na zdravljenje in preprečevanje diareje

Diareja je definirana kot vsaj trikrat dnevno odvajanje vodenega oziroma tekočega blata (definicija Svetovne zdravstvene organizacije, krajše SZO, ang. World Health Organization). Beseda *diareja* izhaja iz grške besede *diarrhoia* in v prevodu pomeni »teči skozi« (35). Običajno sama po sebi ni bolezen, temveč posledica oziroma simptom drugega problema (36). Vzroki za diarejo so različnega izvora in sicer gre za infekcije, podhranjenost, okužbo z blatom preko umazane vode, povišano količino osmotsko aktivnih snovi v črevesju in povečano gibljivost peristaltike. Diareja za sabo prinese tudi nemalo posledic, kot so pomanjkanje elektrolitov, dehidracija, nezadostna absorpcija hranil in splošna izčrpanost (37).

Preventivni ukrepi za preprečitev pojava diareje vključujejo striktno osebno higieno, pitje neoporečne pitne vode, skrb za uravnoteženo prehrano, dojenje v prvih šestih mesecih življenja, izobraževanje na temo zdravja in cepljenje (npr. proti rotavirusu). Preprečevanje ali pojav diareje ter njene učinke na organizem pa lahko blažimo z dodajanjem rehidracijskih soli, prehranskih dopolnil s cinkom, raznolikostjo prehranjevanja in uživanja hranilnih snovi, vitaminov in mineralov v zadostni količini (37), veliko raziskav pa podpira dejstvo, da pomaga tudi dodajanje probiotikov za vzpostavitev bakterijskega ravnovesja v črevesju (35). Probiotiki ne pomagajo le obnoviti naravne flore, ampak v določeni meri tudi preprečujejo razrast patogenih bakterij, kot so *Salmonella*, *Shigella*, enterotoksične *E. coli*, *Vibrio cholerae* (35) ter *Clostridium difficile* (38).

Jemanje probiotikov za lajšanje različnih težav narašča, pri čemer so v ospredju še vedno gastrointestinalne težave, kot so na primer različne vrste diarej (potovalna diareja, z antibiotiki povzročena diareja in okužba s *Clostridium difficile*, infekcijska diareja), razni gastroenteritisi, zaprtje, sindrom razdražljivega črevesja, vnetne črevesne bolezni, alergije na hrano in določene vrste raka (39).

V sklopu tega magistrskega dela smo se osredotočili na vpliv jemanja probiotikov na zdravljenje in preprečevanje akutne diareje, diareje, povzročene z antibiotiki, in/ali na preprečevanje okužbe s *Clostridium difficile*.

1.3.2.1. Z antibiotiki povzročena diareja

V našem črevesju živi v ravnovesju z našim organizmom več kot 400 različnih vrst mikrobov in vnos antibiotikov lahko poruši to ravnovesje, kar se najpogosteje izrazi kot diareja, ki jo zato imenujemo z *antibiotiki povzročena diareja* (ang. Antibiotic-Associated Diarrhea, krajše AAD). Stopnja zapletov variira od neizraženih simptomov, blage diareje do elektrolitskega neravnovesja, popolne izpraznitve črevesja, psevdomembranskega kolitisa, toksičnega megakolona in v redkih primerih tudi do smrti (30). Najpogostejši antibiotiki ali kemoterapevtiki (v nadaljevanju besedila uporaba le besede antibiotik), ki povzročijo porušenje ravnovesja, so aminopenicilini, cefalosporini, klindamicin in antibiotiki, ki delujejo proti anaerobnim bakterijam, kar pa ne izključuje ostalih antibiotikov. Velikega pomena je previdno ravnanje z antibiotiki. Jemanje mora biti samo namensko, v pravih količinah in samo predpisan čas (40). Ker so antibiotiki pogosto predpisana zdravila, je spremljanje pacienta pomembno, saj se diareja lahko pojavi tudi po nekaj tednih po prenehanju jemanja antibiotikov (41). Porušenje mikrobnega ravnovesja pa lahko vodi v razrast patogenih bakterij. Izvaja se vse več raziskav na temo preprečevanja z antibiotiki povzročene diareje in nadaljnjih patogenih okužb in zapletov. Patogene okužbe običajno zahtevajo ponovno zdravljenje le-teh z antibiotiki. Pojavlja se vedno več raziskav z rezultati, ki kažejo na pozitiven vpliv probiotikov na vzpostavitev normalnega ravnovesja in posledično preprečitev zapletov, ki jih porušenje ravnovesja lahko povzroči (30).

1.3.2.2. Okužba s *Clostridium difficile*

Clostridium difficile je anaerobna bakterija in je nevarna, ko kolonizira gastrointestinalni trakt ljudi in živali (42). Izloča namreč različne toksine, ki so odgovorni za bolezenske znake (43). Okužba s *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile* Infection, krajše CDI) se lahko izrazi kot vodena driska, krvava driska in v obliki psevdomembranoznega kolitisa, posledice kolitisa pa lahko vodijo v perforacijo črevesa (38). Dejavniki tveganja za CDI so starost, oslabljen imunski sistem, zdravljenje v bolnišnici in črevesne bolezni (43). Kolonizacija črevesja s *C. difficile* pa se najpogosteje pojavi ob zdravljenju z antibiotiki in ob kemoterapiji, ko je porušena naravna človeška gastrointestinalna flora (38). Njene

vegetativne celice lahko tvorijo spore, ki so odporne na temperaturo, sušo, kemične reagente, kot so razne dezinfekcijske snovi in tudi na določene antibiotike (42). Zaradi svoje odpornosti spada poleg MRSA (na meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*) in VRE (na vankomicin rezistentni *Enterococcus*) med najpogostejše bolnišnične okužbe (43). CDI pogosto zdravijo z antibiotiki, kot sta vankomicin in metronidazol, vendar le-ti lahko vodijo do porušanja naravne flore in do ponovitve okužbe (38). Zato vloga probiotikov za preprečevanje CDI postaja vedno bolj pomembna, ker ti ob zdravljenju z antibiotiki in ob kemoterapiji pomagajo sproti obnovljati črevesno floro, kar zmanjša možnost kolonizacije s patogenimi bakterijami.

1.3.2.3. Akutna diareja

Akutna diareja je definirana kot diareja, ki se začne nenadoma in običajno traja od nekaj ur do manj kot 14 dni. Če traja dlje kot 14 dni gre za kronično diarejo (44). Glede na vzrok akutno diarejo delimo na dve skupini: akutna diareja, ki ni posledica vnetja in je običajno posledica virusne okužbe ter je milejša, in akutna diareja, povezana z vnetjem, za katero je značilna hujša oblika, ki je posledica delovanja bakterijskih toksinov (45). Tudi gastroenteritis je lahko vzrok za nevnetno akutno diarejo. Zajema vnetje želodca in črevesa ter povzroča akutne prebavne motnje (36). Za razliko od kronične diareje je akutna diareja pogosta in se z njo vsaj enkrat v življenju soočijo skoraj vsi ljudje. Navadno se umiri brez zdravljenja, kronična diareja pa mora biti stvar zdravniške preiskave, saj je običajno posledica resnih črevesnih bolezni. Kljub temu pa akutna diareja ostaja resen problem v državah tretjega sveta in predstavlja velik vzrok za umrljivost ljudi, predvsem otrok. Kljub hitro razvijajoči skrbi za varovanje zdravja jih še vedno veliko zbolijo s simptomi akutne diareje in gastroenteritisa in se pogosto zdravijo v bolnišnici. Prizadene namreč več kot milijardo otrok letno, od tega jih dober milijon zaradi dehidracije in infekcij zapleta ne preživi (46). Najpogostejši vzrok za akutno diarejo je zastrupitev s hrano, kar v običajnih primerih nakazuje na kontaminacijo s *Staphylococcus*, *Salmonella*, *Clostridium difficile*, *Campylobacter*, *Shigella* ali rotavirusom. Poleg porušene naravne človeške flore diarejo pogosto povzroča tudi navadno prisotna bakterija *Escherichia coli*. Poleg kontaminirane hrane in porušenega črevesnega ravnovesja pa sta vzroka za akutno diarejo lahko tudi intoleranca na hrano in neželeni učinki zdravil (36). Ogrožena populacija pri akutni diareji so predvsem otroci in izvedenih je bilo nemalo študij, sistematičnih pregledov in meta-analiz na temo zdravljenja akutne infekcijske diareje z različnimi pristopi.

2. NAMEN DELA

Namen našega raziskovalnega dela bo izvesti **krovni pregled** na podlagi vnaprej izbranih sistematičnih pregledov in meta-analiz z enako tematiko. Pri tem ne bomo ponavljali raziskav, temveč bomo ocenili primernost sistematičnih pregledov ter naredili vsebinski povzetek.

Dnevno se na spletnih podatkovnih bazah pojavi več 100 novih sistematičnih pregledov in meta-analiz, katerih kvaliteta ni nujno zadovoljiva uporabnikom, zato bo naš *prvotni cilj vrednotiti kvaliteto zasnove* le-teh. Pregledali bomo spletno biomedicinsko bibliografsko bazo MEDLINE, kjer bomo definirali iskalni profil na temo probiotikov in navedenih diarej. Z uporabo **dveh različnih vprašalnikov PRISMA in AMSTAR** bomo preverili kakovost sistematičnih pregledov, nato pa raziskali (morebitne) razlike in ujemanja med njima. Primerjali bomo rezultate in izračunali delež popolnih odgovorov za vsakega od uporabljenih vprašalnikov.

Drugi cilj bo interpretacija vsebine in oblikovanje **vsebinskih zaključkov** na temo uporabe probiotikov za preprečevanje ali zdravljenje AAD, diareje zaradi CDI in akutne diareje. K interpretaciji vsebine bomo pristopili kvalitativno in z opisnimi tehnikami prikazali vsebinske povzetke in zaključke.

3. METODE

Naše raziskovalno delo je obsegalo oblikovanje vključitvenih kriterijev, na podlagi katerih smo se lotili iskanja ustreznih sistematičnih pregledov in meta-analiz. Pregledali smo podatkovno bazo MEDLINE (iskalnik PubMed) in izbrane članke sistematično obravnavali z izvedbo krovnega pregleda (ang. Umbrella review). Za krovni pregled smo uporabili vprašalnika PRISMA in AMSTAR, s katerima smo ocenili kvaliteto posameznih sistematičnih pregledov in meta-analiz, hkrati pa smo oblikovali skupni povzetek in izpostavili ključne zaključke.

3.1. Krovni pregled

Metoda krovnega pregleda nudi visokokakovostne povzetke sistematičnih pregledov in meta-analiz. Sledi vnaprej postavljenemu raziskovalnemu vprašanju, in sicer smo se v našem primeru namenili raziskati vpliv jemanja probiotikov na zdravljenje in preprečevanje diareje. Na podlagi vključitvenih kriterijev smo se odločili zbrati ustrezne sistematične preglede in meta-analize ter na podlagi le-teh narediti tudi analizo kakovosti.

3.1.1. Potek sistematičnega iskanja objavljenih sistematičnih pregledov in vključitveni kriteriji

Preden smo začeli sistematični pregled na spletni podatkovni bazi MEDLINE, smo oblikovali iskalni profil in določili vključitvene kriterije, na podlagi katerih smo nato začeli iskati ustrezne članke. Naš iskalni profil je bil »((probiotic*) AND diarrhea) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])«. Za oblikovanje vključitvenih kriterijev smo sledili principu PICOS. Princip PICOS vključuje 5 komponent, ki nam pomagajo pri oblikovanju raziskovalnega vprašanja, in sicer: populacija udeležencev (ang. Population), intervencija ali dejavnik (ang. Intervention), primerjava ali alternativa (ang. Comparison), izid (ang. Outcome) in načrt klinične raziskave (ang. Study design) (47). Osredotočili smo se na iskanje sistematičnih pregledov in meta-analiz.

Naši vključitveni kriteriji za izbor sistematičnih pregledov in meta-analiz po principu PICOS so bili:

- *Populacija udeležencev*: Otroci, odrasli in starejši ljudje, ki imajo akutno diarejo, AAD in/ali diarejo, ki je posledica CDI.

- *Intervencija*: Preventiva ali terapija s probiotiki.
- *Primerjava*: Druga aktivna primerjava, placebo ali brez primerjave.
- *Izid*: Pojavnost diareje.
- *Načrt klinične raziskave*: Paralelni načrt.

Dodali smo kriterij, da se vključi le sistematične preglede iz zadnjih 5 let, z namenom preprečiti preveliko ponavljanje študij. Zadnje iskanje smo izvedli konec marca 2017.

Izključili smo vse sistematične preglede in meta-analize, ki niso bile v angleškem jeziku. Izključitveni kriteriji so zajemali tudi vse sistematične preglede in meta-analize, ki so vključevale raziskave na živalih ali celičnih linijah. Izključili smo tudi vse vsebinsko neustrezne članke – če strukturno ni bil sistematični pregled ali meta-analiza; če ni zajemal probiotičnega pristopa k zdravljenju ali preprečevanju diareje; če je obravnaval probiotično zdravljenje ali preventivo diarej, nastalih iz drugačnih razlogov, ali za obravnavo drugih bolezenskih stanj; če je zajemal populacije ljudi s specifičnimi boleznimi in če je indikacija vsebovala tudi prebiotike in sinbiotike. Izključili smo tudi sistematične preglede, kjer so bili probiotiki uporabljeni kot podporna terapija pri določeni motnji ali bolezni.

V naš nabor sistematičnih pregledov za krovni pregled smo dodali tudi magistrsko delo Vesne Košnik z naslovom: »Sistematični pregled in metaanaliza vpliva probiotikov na izboljšanje simptomov in preprečitev pojava diareje pri pacientih, zdravljenih z antibiotiki« (48). To magistrsko delo je napisano v slovenskem jeziku.

3.1.2. Zbiranje podatkov

Ko smo zbrali vse ustrezne članke, smo jih razvrstili v preglednico ter izpisali: avtorja, leto objave, naslov, namen, vrsto raziskave (sistematični pregled ali meta-analiza), število vključenih RCT študij v sistematičnem pregledu ali meta-analizi, vse podatkovne baze, na katerih so bile RCT najdene, in datum zadnjega iskanja študij. Zasnova preglednice je prikazana pod sliko 3.

AVTOR	LETO	SISTEMATIČNI PREGLED/META-ANALIZA	NAMEN	VRSTA RAZISKAVE	ŠTEVILO ŠTUDIJ	PODATKOVNE BAZE IN DATUMI ZADNJEGA ISKANJA
-------	------	-----------------------------------	-------	-----------------	----------------	--

Slika 3: Prikaz zasnove preglednice s splošnimi informacijami vseh vključenih člankov

Vključene sistematične preglede in meta-analize smo razdelili glede na preučevano populacijo in glede na izide, ki so jih preučevali. Glede na populacijo smo jih razdelili na:

- **otroke,**
- **odrasle,**
- **starejše od 65 let,**
- **celotno populacijo.**

Glede na izide pa smo vključene sistematične preglede in meta-analize razdelili v štiri skupine glede na vzrok diareje, in sicer:

- sistematični pregledi, ki so preučevali vpliv probiotikov na zdravljenje ali preprečevanje **diareje, povezane z jemanjem antibiotikov (AAD),**
- sistematični pregledi, ki so preučevali vpliv probiotikov na zdravljenje ali preprečevanje **infekcije s *C. difficile* (CDI),**
- sistematični pregledi, ki so preučevali vpliv probiotikov na zdravljenje ali preprečevanje **diareje, povezane z jemanjem antibiotikov in preprečevanje infekcije s *C. difficile* (AAD in CDI),**
- sistematični pregledi, ki so preučevali vpliv probiotikov na zdravljenje ali preprečevanje **akutne diareje.**

3.1.3. Vrednotenje kakovosti sistematičnih pregledov in meta-analiz

Preverjanje kakovosti sistematičnih pregledov in meta-analiz je postal nujen korak pri iskanju podatkov in oblikovanju verodostojnih zaključkov. To je vodilo v oblikovanje vprašalnikov, s katerimi se preverja vsebinska in strukturna ustreznost sistematičnih pregledov in meta-analiz (49). V našem raziskovalnem delu smo uporabili dva najpogosteje uporabljena vprašalnika, in sicer PRISMA in AMSTAR.

3.1.3.1. Vprašalnik PRISMA

Za delo z vprašalnikom PRISMA smo se odločili zato, ker je preverjen, ustrezno razčlenjen in daje verodostojne rezultate (50). S trditvami, ki jih podaja PRISMA, smo preverili ustreznost vsebine in metodologije zbranih sistematičnih pregledov in meta-analiz. Vprašalnik PRISMA smo razdelili na dva dela, in sicer smo trditve 2 obravnavali ločeno od ostalih. Razlog za to odločitev je razčlenjenost te trditve na 9 podenot, na katere smo lahko odgovarjali z različnimi odgovori. Vse vključene sistematične preglede smo natančno pregledali in jih točkovali. Vsakega smo preverjali dvakrat. Vsak pozitiven odgovor je prinesel 1 točko in vsak negativen 0 točk. Prisotne so bile tudi dvoumne

situacije, kjer bi lahko odgovor bil tako DA kot tudi NE. Takšne primere smo zabeležili in jih obravnavali še tretjič. Kjer se problema ni dalo razrešiti, smo vprašanje točkovali z 0. Prevod vprašalnika je prikazan v preglednici II.

V sklopu našega vrednotenja smo preverjali tudi, ali so v posameznem sistematičnem pregledu navedli uporabo smernic PRISMA in dobljene podatke pri obdelavi obravnavali ločeno. Z vrednotenjem smo končali konec junija 2017. Sledili sta kvalitativna in kvantitativna analiza rezultatov. Rezultate smo primerjali z rezultati, dobljenimi po metodi AMSTAR.

3.1.3.2. Vprašalnik AMSTAR

Za vrednotenje po vprašalniku AMSTAR smo se odločili zato, da povečamo kredibilnost rezultatov našega vrednotenja kvalitete sistematičnih pregledov. Obravnavali smo ga enakovredno kot PRISMA. Ker je AMSTAR poleg PRISMA najpogosteje uporabljen vprašalnik, je tudi to vplivalo na izbor (13). Tudi v primeru AMSTAR smo vsak sistematični pregled ocenjevali dvakrat. Kot pozitiven rezultat smo upoštevali le odgovor DA ter ga točkovali z 1 točko. Ostale odgovore smo točkovali z 0 točkami. V dvomnih situacijah smo članek pregledali še tretjič. Takšne situacije je bilo v primeru AMSTAR lažje razrešiti zaradi opcije odgovora: NI PRIMERNEGA ODGOVORA. Z vrednotenjem smo končali konec junija 2017. Sledili sta kvalitativna in kvantitativna analiza rezultatov. Prevod AMSTAR je prikazan v preglednici III.

3.1.4. Obdelava rezultatov

Naše raziskovalno delo se je osredotočalo na reševanje dveh zastavljenih ciljev, in sicer nas je zanimala sama kakovost vključenih sistematičnih pregledov in meta-analiz ter skupni vsebinski povzetek le-teh, zato smo rezultate predstavili ločeno.

3.1.4.1. Kakovost obravnavanih sistematičnih pregledov in meta-analiz

Kakovost sistematičnih pregledov in meta-analiz smo preverjali kvantitativno, in sicer glede na delež uspešnosti po vrednotenju s PRISMA in AMSTAR. Za vsak sistematični pregled smo izračunali delež pozitivnih odgovorov in povprečni delež uspešnosti iz točk, dobljenih v posameznem uporabljenem vprašalniku. Rezultate vrednotenja s PRISMA in AMSTAR smo obravnavali na dva načina: prvi se nanaša na **delež pozitivnih odgovorov po posameznem sistematičnem pregledu** in to nam pove, kako kvalitetno je

Preglednica II: **PRISMA vprašalnik** – vseh 27 elementov:

Zaporedno število	Odstavki	Elementi
1	Naslov	Naslov sistematičnega pregleda
2	Povzetek	Razčlenjen povzetek
3	Namen	Razlogi za sistematični pregled
4		Cilji
5	Metode	Protokol in registracija sistematičnega pregleda
6		Navedba kriterijev za izbor študij
7		Viri iskanja informacij
8		Iskalni profil in strategije iskanja
9		Izbor študij
10		Zbiranje rezultatov
11		Iskane informacije
12		Ocena tveganja za pristranskost v posamezni študiji
13		Povprečje merjenih spremenljivk
14		Sinteza rezultatov
15		Ocena tveganja za pristranskost v vseh študijah
16		Dodatne analize
17		Rezultati
18	Značilnosti študij	
19	Tveganje pristranskosti v posamezni študiji	
20	Rezultati vseh izidov	
21	Sinteza rezultatov	
22	Tveganje pristranskosti v vseh študijah	
23	Dodatne analize	
24	Razprava	Povzetek dobljenih ugotovitev
25		Omejitve sistematičnega pregleda
26		Zaključki sistematičnega pregleda
27	Sponsorstvo	Sponsorstvo sistematičnega pregleda

Preglednica III: **AMSTAR vprašalnik** – vseh 11 vprašanj:

Zaporedno število	Vprašanje
1	Ali je bil vnaprej podan protokol sistematičnega pregleda?
2	Ali sta (vsaj) dva raziskovalca neodvisno sodelovala pri izboru študij in zbiranju podatkov?
3	Ali so izvedli popoln pregled literature?
4	Ali so vključili pregled sive literature?
5	Ali so objavili seznam vključenih in izključenih študij?
6	Ali so prikazali značilnosti vključenih študij?
7	Ali so vrednotili in dokumentirali kvaliteto vključenih študij?
8	Ali so kvaliteto vključenih študij upoštevali ob oblikovanju zaključkov?
9	Ali so bile metode za sintezo rezultatov primerne?
10	Ali so vrednotili morebitno tveganje pristranskosti?
11	Ali je bilo prisotno nasprotje interesov?

bil izveden posamezni sistematični pregled oziroma meta-analiza, drugi način pa nam pove **delež pozitivnih odgovorov po posameznem vprašanju** v vseh člankih skupaj in nam prikaže, kolikšne so največje skupne prednosti in pomankljivosti vseh sistematičnih pregledov. Pri obravnavi kvalitete (deleža pozitivnih odgovorov na vsa vprašanja v posameznem članku) smo se odločili, da rezultate vprašalnikov opredelimo glede na kriterije ustreznosti vprašalnika OQAQ. Končno pa smo s statistično metodo parnega t-testa preverili, ali obstaja statistično značilna razlika med rezultati vrednotenja sistematičnih pregledov s PRISMA in AMSTAR. Deleže pozitivnih odgovorov posameznega vprašanja v vseh člankih skupaj smo prikazali grafično in v razpravi poiskovali najti vzporednice med pomankljivostmi in prednostmi med obema vprašalnikoma ter s splošno zasnovano sistematičnih pregledov.

3.1.4.1.1. Opredelitev kriterijev za uspešnost

Braga in sod. (51) so v svojem članku uporabili kriterij uspešnosti, po katerem so opredelili svoje rezultate, ki so jih dobili po vrednotenju z vprašalnikom AMSTAR. Kot osnovo so uporabili kriterij vprašalnika OQAQ, ki sta ga razvila Oxman in Guyatt (51). Čeprav OQAQ zajema 10 vprašanj, se je kriterij lahko prenesel na AMSTAR, ki ima 11 vprašanj. Kot kazalec ustreznosti in kakovosti sistematičnih pregledov smo tudi mi uporabili ta kriterij uspešnosti in slednjo hkrati spremenili tudi v deleže (v %), da smo lahko preverili tudi, kakšne rezultate nam daje vrednotenje po vprašalniku PRISMA.

Kot dobri sistematični pregledi, vrednoteni po AMSTAR, so bili definirani tisti, ki so imeli 9 točk ali več. Kot sprejemljive rezultate so Braga in sod. (51) definirali območje med 5 in 8 točkami. Pod nesprejemljive sistematične preglede pa so uvrstili takšne, ki so imeli rezultat 4 točke ali manj. Da smo v našem primeru dobili deleže, smo število točk iz vrednotenja po AMSTAR delili z največjim možnim številom točk – to je 11. Za interval deležev 5–8 pa smo uporabili deleže med 36,1 % in 81,9 %. Z definiranimi intervali deležev smo z rezultati PRISMA lahko podprli rezultate AMSTAR. Prikaz kriterijev uspešnosti in deležev je prikazan v preglednici IV.

3.1.4.1.1. Parni t-test

T-test se uporablja, ko raziskovalec želi najti razlike med različnimi skupinami v določeni značilnosti (52). Parni t-test se osredotoča na odvisne vzorce, torej se z njim preverja, ali

Preglednica IV: Prikaz kriterijev uspešnosti za vrednotenje.

Število točk iz vrednotenja z AMSTAR (11 vprašanj)	Intervali deležev	Izračun točk za vrednotenje po PRISMA (26 vprašanj)	Opredelitev
0-4	0 – 36 %	0-9	NESPREJEMLJIVO
5-8	36,1 – 81,9 %	10-21	SPREJEMLJIVO
9-11	82 – 100 %	22-26	DOBRO

obstaja statistično pomembna razlika med dvema odvisnima skupinama (53). V našem raziskovalnem delu smo ta test uporabili, da smo preverili, ali obstaja statistično značilna razlika v rezultatih sistematičnih pregledov, ki smo jih pri vrednotenju dobili z dvema različnima vprašalnikoma – PRISMA in AMSTAR. Navezuje se na področje deležev pozitivnih odgovorov vsa vprašanja v posameznem članku. Ker ima AMSTAR 11 vprašanj in PRISMA 26, smo namesto pravih točk uporabili deleže pozitivnih odgovorov glede na celotno število možnih točk. Torej smo v primeru AMSTAR vse dobljene točke delili z 11 in v primeru PRISMA s 26.

3.2. Skupni povzetek vsebinskega dela vključenih sistematičnih pregledov

Naš drugi cilj se je nanašal na vsebinski del sistematičnih pregledov in meta-analiz, kjer smo se osredotočili na skupne zaključke. *Skupnega vsebinskega povzetka* smo se lotili na dva načina: **kvantitativno** s statistično obdelavo rezultatov in **kvalitativno** za interpretacijo vsebine vključenih sistematičnih pregledov ter oblikovanje skupnega povzetka in zaključka.

3.2.1. Kvantitativni pristop

Zanimalo nas je, ali obstaja statistična povezava med starostno skupino in uspešnostjo vrednotenja s posameznim vprašalnikom. Sistematične preglede smo ločili na štiri skupine glede na starostno populacijo, in sicer na odrasle, otroke, starejše od 65 let in celotno populacijo. V programu SPSS smo z enofaktorsko analizo variance (ANOVA) preverili vpliv starostne populacije na rezultate kakovosti izbranih raziskav, pridobljenih z uporabo PRISMA in AMSTAR.

3.2.2. Kvalitativni pristop

Določenih stvari v našem magistrskem delu nismo mogli obravnavati in obdelati numerično, zato je bilo v tem primeru najbolj smiselno, da smo k zadevi pristopili kvalitativno. Kvalitativni pristop zahteva dobro poznavanje tematike, predhodno izobraževanje o njej in razumevanje. Tematiko preučuje in predstavlja opisno, daje vpogled v problem ali skuša predstaviti ideje ali hipoteze za morebitne nadaljnje kvantitativne/numerične raziskave (54). V našem primeru smo se osredotočili na oblikovanje skupnega povzetka vseh izbranih sistematičnih pregledov in meta-analiz ter predstavitev najboljših izsledkov, najpomembnejših skupnih ugotovitev, vidikov, opažanj in izstopanj, ki smo jih izluščili iz vključenih raziskav.

Glede na definirane vzroke diareje smo preučili vpliv demografskih lastnosti, kot sta spol in starost, na pojav posameznih vrst diarej ter vpliv na uspešnost zdravljenja s probiotiki. Za vsako od štirih skupin glede na vzrok diareje smo pripravili preglednice, ki so vsebovale naslednje informacije: avtorja, populacijo, intervencijo, namen intervencije (preventiva ali zdravljenje), primerjavo, vrste izidov, glavni rezultat, uporabljen statistični model v meta-analizi (model stalnih učinkov ali model naključnih učinkov), podatek o heterogenosti raziskav, izvedene sub-analize in sklepe. Dodali smo tudi rezultate, ki smo jih pridobili z vrednotenjem z vprašalnikoma PRISMA in AMSTAR. Prikaz zasnove preglednice je prikazan pod sliko 4.

AVTOR	POPULACIJA	INTERVENCIJA	NAMEN INTERVENCIJE: PREVENTIVA ALI ZDRAVLJENJE	PRIMERJAVA	VRSTE IZIDOV	
GLAVNI REZULTAT	MODEL STALNIH UČINKOV ALI MODEL NAKLJUČNIH UČINKOV	HETEROGENOST RAZISKAV	SUBANALIZE	SKLEPI	PRISMA	AMSTAR

Slika 4: Prikaz zasnove preglednice za vsako od treh skupin preučevanih diarej

Raziskali smo tudi, kateri sevi ali kombinacije sevov po učinkovitosti na posamezno vrsto diareje prevladujejo, ali ima morebiti financiranje izražen vpliv na rezultate ter preučili splošne zaključke raziskav.

4. REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1. Rezultati sistematičnega pregleda

Prvi del rezultatov se nanaša na iskanje sistematičnih pregledov v spletni podatkovni bazi MEDLINE. Hkrati pa smo vključili tudi magistrsko delo V. Košnik (48), ki je prav tako opravljala magistrsko delo pod mentorstvom doc. dr. Igorja Locatellija.

4.1.1. Pregled podatkovne baze MEDLINE

Število zadetkov ob vpisu iskalnega profila v podatkovno bazo MEDLINE z dodatnim kriterijem iskanja sistematičnih pregledov objavljenih v zadnjih 5 letih, je bilo 94. Vse članke smo najprej pregledali po naslovih in po povzetkih ter nazadnje še po vsebini.

Po pregledu naslovov in povzetkov smo izključili 66 člankov. Ostalo nam je 28 člankov. Lotili smo se pregleda celotne vsebine in odstranili še 10 člankov. Tako smo pridobili 18 ustreznih sistematičnih pregledov in meta-analiz.

Izključene članke smo razdelili glede na skupine vzrokov: članki, ki niso na voljo v angleškem jeziku ($n = 2$), podvojeni članki ($n = 1$), članki, ki niso bili sistematični pregled ali meta-analiza ($n = 23$), študije na živalih ($n = 5$), raziskave, ki se vsebinsko niso osredotočale na vpliv jemanja probiotikov na zdravljenje ali preprečevanje akutne diareje, AAD in na preprečevanje CDI ($n = 60$), raziskave, ki so poleg intervencije s probiotiki vsebovale tudi sinbiotike in prebiotike ($n = 8$), in raziskave, ki so vključevale zdravljenje na specifičnih populacijah ljudi ($n = 1$). V večini primerov je izključen članek vseboval več razlogov za izključitev, zato vsota n -jev presega število 76, kolikor smo imeli izključenih člankov.

Raziskave, ki se niso osredotočale na probiotično zdravljenje po vključitvenih kriterijih definiranih diarej ($n = 60$), smo razdelili naprej v skupine: raziskave, ki se tematsko niso navezoval na probiotično intervencijo oziroma glavni poudarek ni bil na probiotikih ($n = 14$), raziskave, ki poročajo o različnih smernicah, priporočilih in protokolih ($n = 9$), raziskave, ki so spremljale različne izide in ne le po naših kriterijih definirane diareje ($n = 13$), ter raziskave, ki so obravnavale vpliv probiotikov na zdravljenje ali preprečevanje drugih motenj in bolezni ($n = 28$). Zadnjo skupino smo razdelili glede na motnje in bolezni: radiacija ob kemoterapiji ($n = 6$), rak na črevesju ($n = 2$), sindrom razdražljivega črevesja ($n = 5$), izboljšanje mikrobiote ($n = 2$), okužba z virusom HIV ($n = 2$), urinarna infekcija ($n = 1$), pljučnica ($n = 1$), podporna terapija pri okužbi s *Helicobacter pylori* ($n =$

7), vpliv na gensko ekspresijo (n = 1), mikroskopski kolitis (n = 1). 4 raziskave se med seboj prekrivajo v izključitvenih kriterijih. Enega sistematičnega pregleda od vseh 60 znotraj skupine raziskav, ki se niso osredotočale na probiotično zdravljenje po vključitvenih kriterijih, nismo razvrstili v nobeno od skupin, saj je vseboval le intervencijo z jogurtom. Lahko bi jo obravnavali kot vključen sistematični pregled, vendar smo na tej točki dodali dodaten kriterij – vključili smo vse sistematične preglede in meta-analize, ki vsebujejo definirane seve probiotikov in način odmerjanja. Izključili smo sistematične preglede, ki so preučevali samo vpliv jogurta kot intervencijo. Vseeno pa so ostali vključeni tisti, ki so preučevali probiotike v farmacevtskih pripravkih ter dodatno poleg teh tudi vpliv jogurta in kefirja. Torej nam je znova ostalo 18 sistematičnih pregledov.

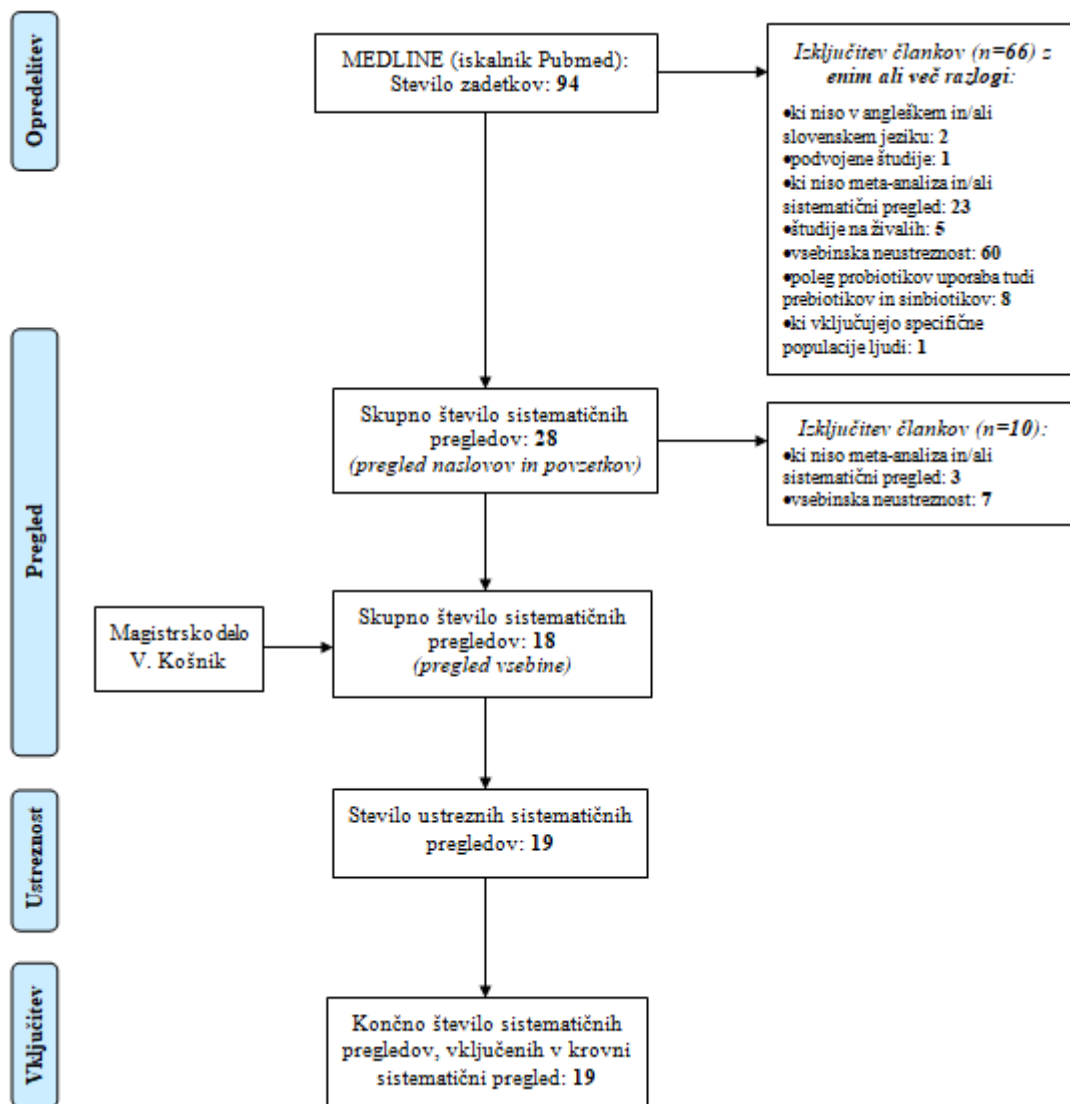
Ustreznim člankom, dobljenim na podatkovni bazi MEDLINE, smo dodali magistrsko delo V. Košnik (48), ki je prav tako ustrezalo našim vključitvenim kriterijem. Tako smo skupaj dobili 19 člankov, ki smo jih vključili v krovni pregled.

Podatke od opredelitve do pregleda, preverjanja ustreznosti in vključitve sistematičnih pregledov smo zbrali v obliki prikaza pregleda člankov na podatkovni bazi MEDLINE pod sliko 5.

4.1.2. Rezultati zbiranja podatkov iz vključenih sistematičnih pregledov

Po izboru sistematičnih pregledov na podatkovni bazi MEDLINE in dodatku magistrske naloge V. Košnik smo dobili 19 sistematičnih pregledov, primernih za vključitev v krovni pregled. Vse vključene raziskave so bile izključno le sistematični pregled in/ali meta-analiza. Glede starosti, geografske lege izvedbe in števila RCT študij, zajetih v sistematični pregled, ter glede sevov probiotikov nismo postavili posebnih kriterijev. Število RCT študij, vključenih v sistematični pregled, je variiralo od 4 pa do 63, povprečje iz vseh vključenih člankov pa je 22,05 RCT. Skupno število udeležencev v RCT študijah, ki so jih vključili v meta-analize, je bilo od 304 pa vse do 8014. Tudi število vključenih sevov ni bilo enako. Nekateri izmed sistematičnih pregledov so preučevali vpliv jemanja le enega seva probiotika, nekateri pa veliko sevov, ki so jih razdelili v podskupine za izvedbo subanaliz. Dodatnih kriterijev glede definicije diareje, njenega trajanja, obdobja spremljanja pacientov nismo postavljali, zato se sistematični pregledi in meta-analize glede na vključitvene kriterije za RCT in interpretacija rezultatov razlikujejo. Prav tako na vključitev sistematičnih pregledov ni imel vpliva izbor računskega modela za meta-analizo, zato imamo v našem naboru prisotno tudi eno meta-analizo, izvedeno po

Bayesovem modelu. Vse ostale meta-analize pa so izvedene po frekvenističnem modelu. Sistematični pregledi in meta-analize so podrobneje predstavljeni v preglednici V.



Slika 5: Potek iskanja sistematičnih pregledov

4.1.3. Razdelitev sistematičnih pregledov glede na populacijo in izide

Naši vključitveni kriteriji so zajemali preučevanje vpliva jemanja probiotikov na zdravljenje in preprečevanje AAD, akutne diareje in na preprečevanje CDI. Po zaključenem pregledu smo članke pregledali in jih razvrstili glede na populacijo, ki so jih sistematični pregledi preučevali, in glede na izide, ki so jih dobili.

Preglednica V: Splošen opis vključenih sistematičnih pregledov (n = 19).

	AVTOR	LETO	SISTEMATIČNI PREGLED/ META-ANALIZA	NAMEN	VRSTA RAZISKAVE	REGISTRACIJA	ŠTEVILO ŠTUDIJ	PODATKOVNE BAZE IN DATUMI ZADNJEGA ISKANJA
1 (55)	Shen, Maw, Tmanova, Pino, Ancy, Crawford, Simon, Evans	9. 2. 2017	Timely use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents Clostridium difficile Infection: a Systematic Review with Meta-Regression Analysis.	Sistematični pregled z MA* – da bi se ocenila učinkovitost probiotikov pri preprečevanju pojava okužbe s <i>C. difficile</i> ob zdravljenju z antibiotiki.	Sistematični pregled z MA* na osnovi RCT**.	PROSPERO	19 RCT	Ovid MEDLINE, the Cochrane Library, Ovid EMBASE (zadnje iskanje – 22. 4. 2016), ProQuest Research Library database (2010 – 2014), World Cat (2006 – 2009), International Clinical Trials Registry Platform.
2 (56)	Sinclair, Xie, Saab, Dendukuri	24. 11. 2016	Lactobacillus probiotics in the prevention of diarrhea associated with Clostridium difficile: a systematic review and Bayesian hierarchical meta-analysis.	Sistematični pregled z MA* – da bi se ocenila učinkovitost probiotičnega seva <i>Lactobacillus spp.</i> pri preprečevanju pojava okužbe s <i>C. difficile</i> .	Sistematični pregled z MA* na osnovi RCT**.	/	12 RCT	PubMed, Embase, the Cochrane Library, CINAHL in ClinicalTrials.gov (zadnje iskanje – 20. 12. 2015).
3 (57)	Lau, Chamberlain	22. 2. 2016	Probiotics are effective at preventing Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis.	MA* – da bi se ponovno ocenila učinkovitost probiotikov pri preprečevanju pojava okužbe s <i>C. difficile</i> .	Sistematični pregled z MA* na osnovi RCT**.	/	26 RCT	PubMed, Cochrane Central Registry of Controlled Trials in Google Scholar (zadnje iskanje – 10. 10. 2015).
4 (58)	McFarland	13. 4. 2015	Probiotics for the Primary and Secondary Prevention of C. difficile Infections: A Meta-analysis and Systematic Review.	Sistematični pregled z MA* – da bi se ocenila učinkovitost probiotikov pri preprečevanju pojava in ponovitve okužbe s <i>C. difficile</i> .	Sistematični pregled z MA* na osnovi RCT**.	/	21 RCT + 4 RCT	PubMed, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, ISI Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled trials, MetaRegister of Controlled Trials in National Institutes of Health (zadnje iskanje – do leta 2015).
5 (59)	Pattani, Palda, Hwang, Shah	28. 5. 2013	Probiotics for the prevention of antibiotic – associated diarrhea and Clostridium difficile infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis.	Sistematični pregled z MA* – da bi se ocenila učinkovitost probiotikov pri preprečevanju pojava okužbe s <i>C. difficile</i> ob zdravljenju z antibiotiki.	Sistematični pregled z MA* na osnovi RCT**.	/	16 RCT	MEDLINE, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (zadnje iskanje – maj 2012).
6 (60)	Goldenberg, Ma, Saxton, Martzen, Vandvik, Thorlund, Guyatt, Johnston	31. 5. 2013	Probiotics for the prevention of Clostridium difficile – associated diarrhea in adults and children.	Sistematični pregled z MA* – da bi se ocenila učinkovitost probiotikov pri preprečevanju pojava okužbe s <i>C. difficile</i> .	Sistematični pregled z MA* na osnovi RCT**.	Cochrane Database of Systematic Reviews	31 RCT	Pubmed, EMBASE, CENTRAL, CINAHL, Web of Science, AMED, BIOSIS, Dissertation Abstracts (Proquest's Theses in Dissertations Full Text), Google Scholar, metaRegister of controlled trials, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, McGill University Health Centre, Technology Assessment Unit, the Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Review Group's specialized trials register, TRIP Database, Highwire Press (zadnje iskanje – 21. 2. 2013).

	AVTOR	LETO	SISTEMATIČNI PREGLED/ META-ANALIZA	NAMEN	VRSTA RAZISKAVE	REGISTRACIJA	ŠTEVILO ŠTUDIJ	PODATKOVNE BAZE IN DATUMI ZADNJEGA ISKANJA
7 (61)	Johnston, Ma, Goldenberg, Thorlund, Vandvik, Loeb, Guyatt	18. 12. 2012	Probiotics for the prevention of <i>Clostridium difficile</i> – associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis.	Sistematični pregled z MA* – da bi se ocenila učinkovitost probiotikov pri preprečevanju pojava okužbe s <i>C. difficile</i> ob zdravljenju z antibiotiki.	Sistematični pregled z MA* na osnovi RCT**.	/	20 RCT	The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Allied and Complementary Medicine Database, Web of Science, BIOSIS Previews, Canadian Agency for Drugs and Technology in Health, Dissertation Abstracts, Google Scholar, British Society of Gastroenterology Annual General Meeting, McGill University Technology Assessment Unit, IBD/FBD Group Specialized Register, the Turning Research Into Practice database in HighWire (zadnje iskanje – junij 2012).
8 (30)	Goldenberg, Lytvyn, Sturich, Parkin, Mahant, Johnston	22. 12. 2015	Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic – associated diarrhea.	Sistematični pregled z MA* – da bi se ocenila učinkovitost probiotikov pri preprečevanju pojava diareje ob zdravljenju z antibiotiki (AAD).	Sistematični pregled z MA* na osnovi RCT**.	Cochrane Database of Systematic Reviews	23 RCT	The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) on the Cochrane Library, the trial registers of the Cochrane IBD/FBD Review Group, the Cochrane Complementary Medicine Field's Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, Web of Science, ClinicalTrials.gov, NICE Evidence Services, the International Standard Randomized Controlled Trial Number Register (zadnje iskanje – november 2014).
9 (62)	Jafarnejad, Shab-Bidar, Speakman, Parastui, Danesi- Maskooni, Djafarian	29. 4. 2016	Probiotics Reduce the Risk of Antibiotic – Associated Diarrhea in Adults (18–64 Years) but Not the Elderly (65 Years): A Meta-Analysis.	Sistematični pregled z MA* – da bi se ocenila učinkovitost probiotikov pri zdravljenju diareje ob zdravljenju z antibiotiki (AAD).	Sistematični pregled z MA* na osnovi RCT**.	/	30 RCT	PubMed, SCOPUS in Google Scholar (zadnje iskanje – oktober 2014).
10 (63)	Allen, Martinez, Gregorio, Dans	10. 11. 2010	Probiotics for treating acute infectious diarrhoea (Review)	Sistematični pregled z MA* – da bi se ocenila učinkovitost probiotikov pri zdravljenju akutne diareje.	Sistematični pregled z MA* na osnovi RCT**.	Cochrane Database of Systematic Reviews	63 RCT	The Cochrane Infectious Diseases Group's trials register, Cochrane Controlled Trials Register, MEDLINE in EMBASE (zadnje iskanje – 1. 6. 2010).
11 (64)	Szajewska, Kołodziej	13. 9. 2013	Systematic review with meta-analysis: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults.	Sistematični pregled z MA* – da bi se ocenila učinkovitost probiotičnega seva <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG pri preprečevanju pojava diareje ob zdravljenju z antibiotiki (AAD).	Sistematični pregled z MA* na osnovi RCT**.	/	12 RCT	The Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, www.clinicaltrials.gov in www.clinicaltrialsregister.eu (zadnje iskanje – julij 2015).
12 (65)	Szajewska, Kołodziej	27. 7. 2015	Systematic review with meta-analysis: <i>Saccharomyces boulardii</i> in the prevention of antibiotic – associated diarrhoea.	Sistematični pregled z MA* – da bi se ponovno ocenila učinkovitost probiotičnega seva <i>S. boulardii</i> pri preprečevanju pojava diareje ob zdravljenju z antibiotiki (AAD).	Sistematični pregled z MA* na osnovi RCT**.	/	21 RCT	The Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, www.clinicaltrials.gov in www.clinicaltrialsregister.eu (zadnje iskanje – maj 2015).

	AVTOR	LETO	SISTEMATIČNI PREGLED/META-ANALIZA	NAMEN	VRSTA RAZISKAVE	REGISTRACIJA	ŠTEVILO ŠTUDIJ	PODATKOVNE BAZE IN DATUMI ZADNJEGA ISKANJA
13 (66)	Vernaya, McAdam, Hampton	januar 2017	Effectiveness of probiotics in reducing the incidence of Clostridium difficile – associated diarrhea in elderly patients: a systematic review.	Sistematični pregled z MA* – da bi se ocenila učinkovitost probiotikov pri preprečevanju pojava okužbe s <i>C. difficile</i> .	Sistematični pregled z MA* na osnovi RCT**.	JB Database of Systematic Reviews and Implementation Reports	5 RCT	PubMed, Embase, CINAHL, Google Scholar, ProQuest Nursing and Allied Health Source (zadnje iskanje – november 2015).
14 (67)	Vidlock EJ, Cremonini F.	24. 4. 2012	Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea.	Sistematični pregled z MA* – da bi se ocenila učinkovitost probiotikov pri preprečevanju diareje ob zdravljenju z antibiotiki (AAD).	Sistematični pregled z MA* na osnovi RCT**.	/	34 RCT	MEDLINE, Cochrane Controlled Trial Register in EMBASE databases (zadnje iskanje – do leta 2011).
15 (46)	Dinleyici, Eren, Ozen, Yargic, Vandenplas	16. 2. 2012	Effectiveness and safety of Saccharomyces boulardii for acute infectious diarrhea.	Sistematični pregled z MA* – da bi se ocenila učinkovitost probiotičnega seva <i>S. boulardii</i> pri zdravljenju akutne diareje.	Sistematični pregled z MA* na osnovi RCT**.	/	19 RCT	PubMed, Embase, Scopus, Google Scholar, the Cochrane Controlled Trials Library in ClinicalTrials.gov (zadnje iskanje – oktober 2011).
16 (68)	Ahmadi, Alizadeh-Navaei, Rezai	20. 5. 2015	Efficacy of probiotic use in acute rotavirus diarrhea in children: A systematic review and meta-analysis.	Sistematični pregled z MA* – da bi se ocenila učinkovitost probiotikov na trajanje diareje.	Sistematični pregled z MA* na osnovi RCT**.	/	14 RCT	PubMed, Cochrane Controlled Trial Register (CCTR) in Ovid (Wolters Kluwer Health) (zadnje iskanje – 15. 6. 2013).
17 (69)	Szajewska, Ruszczyński, Kolaček	20. 12. 2013	Meta-analysis shows limited evidence for using Lactobacillus acidophilus LB to treat acute gastroenteritis in children.	Sistematični pregled z MA* – da bi se ocenila učinkovitost probiotičnega seva <i>Lactobacillus acidophilus LB</i> pri zdravljenju akutne diareje.	Sistematični pregled z MA* na osnovi RCT**.	/	4 RCT	The Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE in EMBASE, The ClinicalTrials.gov in EU Clinical Trials Register (zadnje iskanje – avgust 2013).
18 (70)	Szajewska, Skórka, Ruszczyński, Gieruszczak-Białek	10. 7. 2013	Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute gastroenteritis in children – updated analysis of randomised controlled trials.	Sistematični pregled z MA* – da bi se ponovno ocenila učinkovitost probiotičnega seva <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> pri zdravljenju akutne diareje.	Sistematični pregled z MA* na osnovi RCT**.	/	15 RCT	The Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE in ClinicalTrials.gov (zadnje iskanje – maj 2013).
19 (48)	Košnik	2016	Sistematični pregled in meta-analiza vpliva probiotikov na izboljšanje simptomov in preprečitev pojava diareje pri pacientih, zdravljenih z antibiotiki	Sistematični pregled z MA* – da bi se ocenila učinkovitost probiotikov pri preprečevanju pojava diareje ob zdravljenju z antibiotiki (AAD), trajanje diareje in preprečitvi nadaljne okužbe s <i>C. difficile</i> .	Sistematični pregled z MA* na osnovi RCT**.	/	30 RCT	PubMed, EU Clinical Trials Register in ClinicalTrials.gov (zadnje iskanje – februar 2016).

*MA = meta-analiza, **RCT = randomizirana klinična raziskava

4.1.3.1. Razdelitev sistematičnih pregledov glede na populacijo

Glede na populacijo smo jih razdelili v skupine: otroci, odrasli, starejši in celotna populacija. Štirje sistematični pregledi so bili izvedeni samo na otroški populaciji, štirje samo na odrasli, eden samo na starejših ljudeh in deset sistematičnih pregledov na celotni populaciji. Razdelitev je predstavljena v preglednici VI.

Preglednica VI: Razdelitev glede na populacijo z zaporednimi števili člankov.

POPULACIJA	ZAPOREDNO ŠTEVILO SISTEMATIČNIH PREGLEDOV IZ preglednice V:
<i>Otroci</i>	8, 16, 17, 18
<i>Odrasli</i>	1, 2, 5, 9
<i>Starejši od 65 let</i>	13
<i>Celotna populacija</i>	3, 4, 6, 7, 10, 11, 12, 14, 15, 19

Sistematične preglede, izvedene na otroški populaciji, bi lahko razdelili na dve podskupini glede na vzrok diareje. Goldenberg in sod. (30) so v svoji raziskavi preverjali vpliv jemanja probiotikov na preventivo AAD. Od preostalih treh sistematičnih pregledov pa se razlikuje tudi po starosti otrok, vključenih v raziskavo. Med vsemi so definirali najširši starostni interval, in sicer starost od 0 do 18 let. Sistematični pregledi avtorjev Ahmadi in sod. (68), Szajewske in sod. (69) in Szajewske in sod. (70) pa so raziskovali vpliv jemanja probiotikov na akutno diarejo. Sistematični pregled na temo akutne diareje smo zasledili le v teh treh primerih. Ta vrsta diareje je bolj pogosta pri otrocih, starih do 5 let (71). Da je starost povezana z zapletom akutne diareje, se vidi tudi iz starostnega profila udeležencev v raziskavah, ki so preučevale akutno diarejo. Ahmadi in sod. (68) so kot vključitveni kriterij postavili starost od 1 pa do 72 mesecev. Szajewska in sod. pa so v sistematični pregled (69) vključili otroke, stare od 1 do 48 mesecev. V drugem (70) pa starostnega intervala niso definirali, vendar so pojasnili, da je njihov namen posodobiti meta-analizo, ki jo je skupina glavne avtorice Szajewske naredila leta 2007 na enako tematiko. To meta-analizo smo poiskali in jo pregledali ter v njej našli podatek, da je upoštevala starost od 1 do 36 mesecev (72). Sistematičnih pregledov na temo vpliva jemanja probiotikov na zdravljenje ali preprečevanje akutne diareje samo pri odrasli populaciji v našem obsegu pregledovanja člankov nismo našli. Verjetno je relevantnost izvajanja le-teh boljša na

otroški populaciji, ki je bolj ogrožena skupina in ker problem akutne diareje pri otrocih, posebej v državah tretjega sveta, še vedno ostaja nerazrešen.

4.1.3.2. Razdelitev sistematičnih pregledov glede na izide

Glede na izide smo sistematične preglede razdelili v 4 skupine: zdravljenje ali preprečevanje AAD, preprečevanje CDI, zdravljenje ali preprečevanje akutne diareje ter primarno zdravljenje ali preprečevanje AAD in hkrati sekundarno preprečevanje CDI. Razdelitev je predstavljena v preglednici VII.

Preglednica VII: Razdelitev glede na izide.

IZID	ZAPOREDNO ŠTEVILO SISTEMATIČNIH PREGLEDOV IZ preglednice V:
<i>CDI</i>	1, 2, 3, 4, 6, 7, 13
<i>AAD</i>	8, 9, 11, 12, 14
<i>AAD IN CDI</i>	5, 19
<i>Akutna diareja</i>	10, 15, 16, 17, 18

Pri razdelitvi glede na različne izide smo ločili sistematične preglede, ki so preučevali samo AAD in samo preventivo CDI, od sistematičnih pregledov, ki so preučevali oba zapleta. S tovrstno razdelitvijo smo preprečili ponavljanje sistematičnih pregledov in omogočili nadaljnjo analizo podatkov, čeprav je takšna delitev zmanjšala samo število člankov v skupinah AAD in CDI. V skupinah AAD in akutna diareja imamo razvrščenih po 5 sistematičnih pregledov, v skupini AAD IN CDI 2 ter v skupini CDI 7 sistematičnih pregledov. Če bi naredili delitev le na 3 skupine: AAD, CDI in akutno diarejo, bi imeli v skupini CDI 9 sistematičnih pregledov in v skupini AAD 7. Za delitev na 4 skupine smo se odločili glede na glavne izide, ki so jih posamezni sistematični pregledi preučevali. Na primer: četudi je bilo v skupino CDI vključena populacija ljudi, ki je jemala antibiotike, smo se osredotočili na glavni cilj raziskave, ki je bila v tem primeru lahko preventiva CDI oziroma preventiva pojava diareje zaradi okužbe s *C. difficile* (krajše CDAD, ang. *Clostridium difficile*-associated diarrhea).

4.2. Kakovostna obravnava sistematičnih pregledov in meta-analiz

Vključenim sistematičnim pregledom in meta-analizam smo ovrednotili kakovost in strukturno ustreznost. V ta namen smo uporabili dva različna vprašalnika PRISMA in AMSTAR. Z ocenjevanjem po obeh vprašalnikih smo lahko obravnavali rezultate glede na dve različni področji, in sicer kaj nam pove **delež pozitivnih odgovorov po posameznem sistematičnem pregledu** in kaj lahko zaključimo na podlagi **deleža pozitivnih odgovorov po posameznem vprašanju** v vseh sistematičnih pregledih skupaj. Slednji nam prikazuje, kje so največje pomankljivosti vključenih sistematičnih pregledov in meta-analiz, vzporedno pa kaže, kje so na splošno najbolj zastavljeni. Za rezultate nismo imeli posebej definiranih kriterijev. Ker se število vprašanj med obema vprašalnikoma razlikuje, smo ju v tem primeru obravnavali ločeno in enakovredno. Delež pozitivnih odgovorov na vsa vprašanja v posameznem sistematičnem pregledu pa nam prikazuje, kako dobro je ocenjen posamezni sistematični pregled.

4.2.1. Vprašalnik PRISMA

Rezultate ocenjevanja z vprašalnikom PRISMA smo prikazali v razpredelnici v prilogi C, kjer smo vodoravno navedli zaporedna števila vključenih sistematičnih pregledov in meta-analiz iz preglednice V, navpično pa trditve iz vprašalnika PRISMA in zaporedne številke trditve. Prikazali smo tudi deleže pozitivnih odgovorov posameznih sistematičnih pregledov in posameznega vprašanja. V tej preglednici smo izpustili trditev 2, saj smo jo obravnavali posebej in rezultate prikazali v razpredelnici v prilogi D. Ločena obravnava je bila nujna, saj je vprašanje fragmentirano na več podvprašanj in odgovorov le-teh ne moremo združiti v neko številko, ki bi predstavljala število točk vprašanja 2.

4.2.1.1. Delež pozitivnih odgovorov po posameznem sistematičnem pregledu

Čeprav je vseh vprašanj 27, je v tem primeru možnih pozitivnih odgovorov posameznih sistematičnih pregledov 26, ker smo vprašanje 2 obravnavali posebej. Vrednosti pozitivnih odgovorov so variirale od 14 do 26. Povprečje je bilo 21,94. Prikaz rezultatov se nahaja v prilogi C 1).

Shen in sod. (55) so v tej kategoriji imeli vse odgovore pozitivne in je zato najbolj vrednoten sistematični pregled po vprašalniku PRISMA. Večina sistematičnih pregledov in meta-analiz se je razvrstila pod kategorijo dobrih raziskav. Sedem sistematičnih pregledov se je glede na definirane kriterije razvrstilo med raziskave s sprejemljivim rezultatom. Trije

izmed njih so prejeli manj kot 20 točk. Gre za sistematične preglede avtorjev Lau in Chamberlain (57) z 18 točkami, McFarland (58) z 19 točkami in Dinleyici in sod. (46) s 14 točkami. Njihove skupne pomanjkljivosti se kažejo na področju natančnega definiranja iskalnega profila, kot to zahteva PRISMA, saj brez točnih postopkov sistematični pregled ne more biti ponovljiv. Noben od teh treh sistematičnih pregledov ni poročal o rezultatih ocen tveganja za pristranskost znotraj posameznih raziskav. Vsem trem pa manjka tudi najslabše vrednoteno vprašanje, in sicer registracija sistematičnega pregleda ter protokol. Čeprav ima sistematični pregled avtorice McFarland (58) med navedenimi največ točk po PRISMA vprašalniku, je struktura njenega članka drugačna, saj ne poroča o raziskavi na način kot ostali članki, temveč kratkemu uvodu sledijo rezultati in diskusija, šele nato poroča o metodah in le-tem sledi zaključek. Drugačen vrstni red poročanja gre najverjetneje pripisati oblikovni zahtevi revije, v kateri je bil članek objavljen.

4.2.1.2. Delež pozitivnih odgovorov po posameznem vprašanju (brez vprašanja 2)

Možnih pozitivnih odgovorov je 19, saj imamo toliko sistematičnih pregledov. Število pozitivnih odgovorov je variiralo od 5 do 19. Povprečje vseh znaša 16,04. Prikaz rezultatov se nahaja v prilogi C 1).

Najnižji rezultat, to je vrednost pozitivnih odgovorov 5, nam je dalo vprašanje 5, ki zahteva poročanje o protokolu sistematičnega pregleda in o njegovi registraciji. Le 5 sistematičnih pregledov je poročalo o registraciji in protokolu (30, 55, 60, 63, 66). Shen in sod. (55) so navedli prijavo na spletnem registru PROSPERO. Glavna avtorica Goldenberg in sod. (30, 60) ter Allen in sod. (63) so protokole za svoje članke prijavi na Cochrane podatkovni bazi, Vernaya in sod. (66) pa na JBI podatkovni bazi. Drugi sistematični pregledi in meta-analize o protokolih niso poročali, niti jih nismo našli ob pregledu registrov. To vprašanje smo želeli izključiti iz našega ocenjevalnega lista, saj ne poroča o strukturi ustreznosti vrednotenega sistematičnega pregleda, temveč le, če je bil članek predhodno prijavljen. Delež pozitivnih odgovorov bi brez vprašanja 5 narasel na 16,48. Ker je razlika manjša, kot jo da vrednost enega vprašanja, in ker je nekaj sistematičnih pregledov le dalo pozitiven odgovor na to vprašanje, smo se odločili, da ga vseeno upoštevamo.

Pritrdilne odgovore v vseh sistematičnih pregledih (vseh 19 možnih točk) pa smo dobili na 8 vprašanj pod zaporednimi številkami 3, 9, 13, 14, 20, 21, 24 in 26. To nam pove, da so v

vseh vključenih sistematičnih pregledih natančno poročali o razlogih za izvedbo sistematičnega pregleda in meta-analize, poročali so tudi, kako so študije izbirali (vse faze od opredelitve do vključitve v sistematični pregled), opisali metodološki pristop, kaj in kako bodo merili in nato podatke obdelali ter v obliki rezultatov poročali o spremenljivkah in sintezi dobljenih podatkov. Vključili so tudi natančen zaključek z diskusijo in to povezali z nasveti za morebitne raziskave v bodoče na enako tematiko.

4.2.1.3. Delež pozitivnih odgovorov na PRISMA vprašanje 2

Vprašanje 2 se nanaša na *Razčlenjen povzetek* in smo ga obravnavali posebej, saj je razdeljen na več podvprašanj. Na vsako podvprašanje je prav tako možnih 19 odgovorov. Število pozitivnih odgovorov je variiralo od 2 do 19. Povprečje znaša 12,2. Prikaz rezultatov se nahaja v prilogi C 2).

4.2.2. Vprašalnik AMSTAR

Z uporabo AMSTAR vprašalnika je bil cilj enak, in sicer raziskati, kaj nam pove delež pozitivnih odgovorov posameznega sistematičnega pregleda in kaj nam pove delež pozitivnih odgovorov posameznega vprašanja. Rezultate ocenjevanja smo prikazali v razpredelnici v prilogi G, kjer smo vodoravno navedli zaporedna števila sistematičnih pregledov iz preglednice I, navpično pa trditve iz vprašalnika AMSTAR in zaporedne številke trditve. V preglednici smo prikazali tudi deleže pozitivnih odgovorov posameznega sistematičnega pregleda in posameznega vprašanja. V sklopu negativnih rezultatov smo upoštevali odgovore NO, CAN'T ANSWER in NOT APPLICABLE.

4.2.2.1. Delež pozitivnih odgovorov po posameznem sistematičnem pregledu

Vseh vprašanj je 11 in toliko je bilo možnih doseženih točk po vrednotenju z vprašalnikom AMSTAR. Število pritrdilnih odgovorov je variiralo med 3 in 11. Povprečje je znašalo 7,36. Prikaz rezultatov se nahaja v prilogi D.

Dva sistematična pregleda sta dosegla 11 točk, kar je največje možno število. Gre za deli iste glavne avtorice, in sicer Goldenberg in sod. (30, 60), ki sta bili izvedeni in objavljeni po priporočilih Cochrane Library. Poleg del Goldenberg in sod. (30, 60) so trije sistematični pregledi dosegli 10 točk, in sicer so to bile raziskave Shen in sod. (55), Allen in sod. (63) in Szajewska in sod. (70). Dva sistematična pregleda pa sta dosegli 9 točk in sta bila delo istih avtorjev Szajewske in Kołodziej (64, 65). V našem naboru sistematičnih

pregledov imamo 4, ki avtorsko pripadajo Szajewski in sod., 3 od 4 so rangirani kot dobri sistematični pregledi. Skupaj pa imamo torej 7 sistematičnih pregledov in meta-analiz, ki se glede na definiran kriterij uvrstijo v razred dobro izvedenih sistematičnih pregledov.

Dva sistematična pregleda sta se uvrstila kot nesprejemljiva, saj sta dosegla 4 točke ali manj. Gre za delo avtorjev Lau in Chamberlain (57) s 3 točkami in delo avtorjev Dinleyici in sod. (46) s 4 točkami. Skupne pomanjkljivosti so se pokazale na področjih prikaza seznama vključenih in izključenih študij, vrednotenja kvalitete vključenih študij v sistematični pregled in posledično upoštevanje le-te pri oblikovanju zaključkov sistematičnega pregleda, ni bilo poročanja o prisotnosti nasprotij interesov in ponovno niso pojasnili ničesar glede registracije sistematičnega pregleda in protokola. V obeh primerih sistematična pregleda nista poročala o pristopu dveh neodvisnih raziskovalcev pri izboru študij in zbiranju podatkov. Dva izmed štirih sistematičnih pregledov pa nista poročala o vključitvi sive literature pri izbiranju študij. Lau in Chamberlain (57) nista naredila popolnega pregleda literature in sta izpustila tudi vključitev sive literature. Dinleyici in sod. (46) pa niso upoštevali morebitne prisotnosti pristranskosti.

4.2.2.2. Delež pozitivnih odgovorov po posameznem vprašanju

Postopek je enak kot pri vprašalniku PRISMA. Možnih pozitivnih odgovorov je 19, saj imamo toliko sistematičnih pregledov. Število pozitivnih odgovorov je tudi pri vprašalniku AMSTAR variiralo od 5 do 19. Povprečje vseh pa znaša 12,73. Prikaz rezultatov se nahaja v prilogi D.

Najnižji rezultat smo zopet beležili pri vprašanju, ki zahteva poročanje o protokolu sistematičnega pregleda in je tematsko razširjen tudi na etiko raziskovanja. O tem nas je spraševalo vprašanje 1. Pozitiven odgovor nanj so dali isti sistematični pregledi kot pri vprašalniku PRISMA. Delež pozitivnih rezultatov bi v primeru izpustitve tega vprašanja iz vrednotenja po vprašalniku AMSTAR naraslo na 13,50.

Pritrdilne odgovore v vseh sistematičnih pregledih (vseh 19 možnih točk) smo dobili le na eno vprašanje, in sicer na vprašanje 9, ki nas je spraševalo po ustreznosti izbranih metod za sintezo rezultatov. Torej se to vprašanje dotakne teme o poročanju heterogenosti med RCT študijami in kako je ta vplivala na oblikovanje zaključkov.

Dve vprašanji sta dosegli 18 točk, in sicer vprašanji 3 in 6. Vprašanje 3 se navezuje na pregled literature, in sicer AMSTAR za pritrtilen odgovor zahteva vsaj 2 različna vira in eno dodatno strategijo iskanja (npr. siva literatura). Sistematični pregled, ki je izpustil

vklučitev sive literature, je delo avtorjev Lau in Chamberlain (57), ki je hkrati tudi najslabše vrednotena raziskava glede na delež pozitivnih odgovorov posameznega sistematičnega pregleda. Vprašanje 6 pa se navezuje na prikaz značilnosti vključenih študij. To je pomembno, saj na tak način spoznamo profil študij in osnovna dejstva o njih. Prikaza nismo našli v sistematičnem pregledu avtorjev Sinclair in sod. (56), ki se s svojimi 6 točkami glede na delež pozitivnih odgovorov razvrsti med sistematične preglede sprejemljive kvalitete.

4.2.3. Primerjava PRISMA in AMSTAR

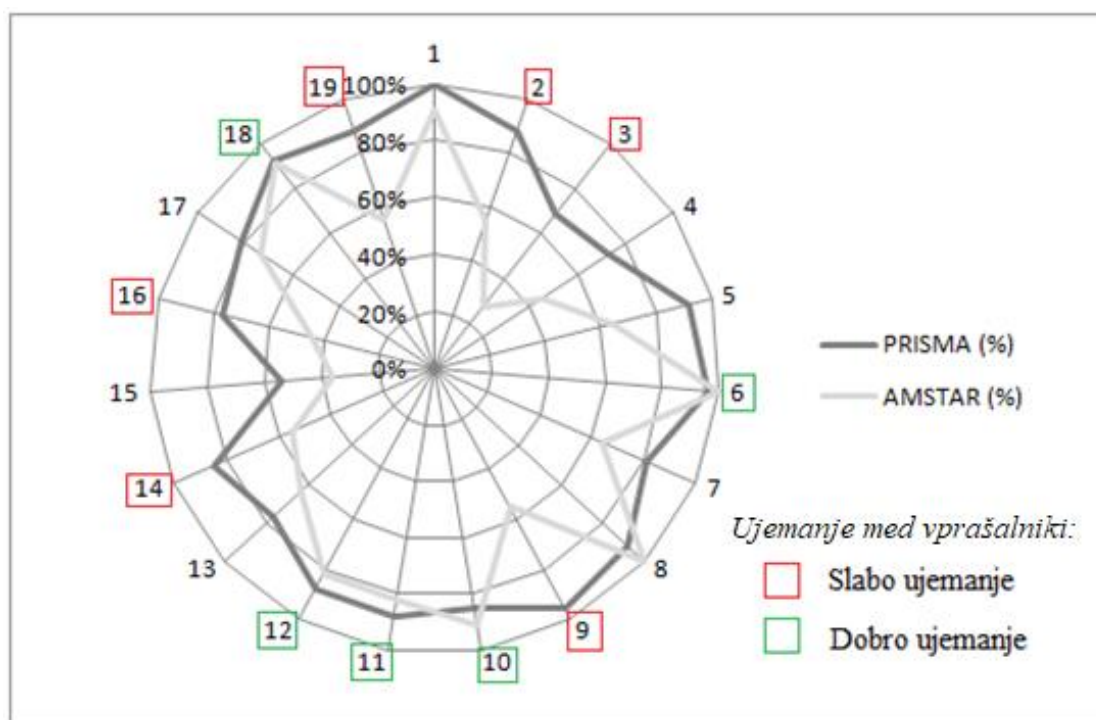
V prikazu posameznih rezultatov PRISMA in AMSTAR se vidi že marsikateri faktor, ki bo izpostavljen v tem delu. Prikazali bomo primerjavo PRISMA in AMSTAR glede na delež pozitivnih odgovorov posameznega sistematičnega pregleda in glede na delež pozitivnih odgovorov posameznega vprašanja ter v tem delu namenili večji del razprave dobljenim rezultatom glede vrednotenja kvalitete obravnavanih sistematičnih pregledov.

4.2.3.1. Delež pozitivnih odgovorov po posameznem sistematičnem pregledu

Grafično je uspešnost vseh vključenih sistematičnih pregledov glede na oba uporabljena vprašalnika prikazana pod sliko 6. Največje ujemanje rezultatov kot posledica najmanjših razlik pri deležu pozitivnih odgovorov glede na oba vprašalnika so dali sistematični pregledi avtorjev Goldenberg in sod. (60) s 4 % razlike, Allen in sod. (63) in sistematična pregleda Szajewske in Kołodzieja (64, 65) s 6 % razlike ter sistematični pregled Szajewske in sod. (70) z 1 % razlike. Na grafu so označene z zeleno barvo. Največje razlike v odstotkih pa smo dobili pri vrednotenju člankov avtorjev Videlock in Cremonini (67), ki je dal 30 % razlike, Ahmadi in sod. (68) z 32 % razlike in člankov avtorjev Sinclair in sod. (56) ter Košnik (48), ki sta dala 33 % razlike. Največjo razliko pa sta dala članka avtorjev Jafarnejad in sod. (62) z 41 % in avtorjev Lau in Chamberlain (57) z 42 % razlike. Na grafu so označeni z rdečo barvo.

Najvišje število točk po AMSTAR sta dobila sistematična pregleda iste glavne avtorice Goldenberg (30, 60), po PRISMA vrednotenju pa sta dosegla 25 in 24 točk. Največ točk po PRISMA je prejela Shen in sod. (55), po AMSTAR pa je ta sistematični pregled prejel 10 točk. Najmanjše število točk sta glede na oba vprašalnika dobila sistematična pregleda avtorjev Lau in Chamberlain (57) in avtorjev Dinleyici in sod. (46). V primeru PRISMA je nizko število točk dobil tudi sistematični pregled avtorice McFarland (58) zaradi

drugačnega sosledja poglavij v članku. Kljub ujemanju v določenih rezultatih pa ob skupnem pregledu povprečja in načina, kako so se vsi sistematični pregledi razvrstili, vidimo, da PRISMA izkazuje bistveno višje vrednosti rezultatov. Kriterije, ki so namenjeni vrednotenju rezultatov po AMSTAR, smo preračunali v deleže in jih prenesli na PRISMA. Rezultate obeh vrednotenj smo razvrstili glede na definirane kriterije uspešnosti in izpisali, v katero skupino se je razvrstil posamezen sistematični pregled iz preglednice V. Prikaz je podan v preglednici VIII.



Slika 6: Primerjava deležev pozitivnih odgovorov posameznega sistematičnega pregleda glede na PRISMA in AMSTAR (dobro ujemanje je zajemalo vrednosti manjše od 6 odstotnih točk in slabo ujemanje vrednosti večje od 30 odstotnih točk)

Preglednica VIII: Predstavitev rezultatov sistematičnih pregledov glede na definirane kriterije uspešnosti.

Intervali deležev	Opredelitev	Vrednotenje po AMSTAR	Skupno število sistematičnih pregledov	Vrednotenje po PRISMA	Skupno število sistematičnih pregledov
0–36 %	NESPREJEMLJIVO	3., 15.	2	/	0
36,1–81,9 %	SPREJEMLJIVO	2., 4., 5., 7., 9., 13., 14., 16., 17., 19.	10	3., 4., 7., 13., 15., 16., 17.	7
82–100 %	DOBRO	1., 6., 8., 10., 11., 12., 18.	7	1., 2., 5., 6., 8., 9., 10., 11., 12., 14., 18., 19.	12

Glede na definirane kriterije sta se po vrednotenju z AMSTAR 2 sistematična pregleda uvrstila kot *nesprejemljiva* in sta dosegla manj kot 4 točke oziroma manj kot 36 %. Največ sistematičnih pregledov in sicer 10 je bilo *sprejemljive* vrednosti. V tej skupini so štirje sistematični pregledi prejeli 6 točk, trije po 7 točk, dva po 5 točk, eden pa je dobil 8 točk. Oznako *dober* sistematičen pregled je dobilo 7 študij. Trije sistematični pregledi so dosegli 10 točk, dva po 9 in dva po 11. Glede na PRISMA pa se noben od sistematičnih pregledov ni izkazal kot *nesprejemljiv*. 7 sistematičnih pregledov se je uvrstilo kot *sprejemljivih*. V tej skupini sta dva sistematična pregleda prejela 21 točk in dva 20 točk. Eden je prejel 19 točk, eden 18 točk, najmanjše število točk v tej skupini pa je prejel en sistematični pregled s 14 točkami. Največ je bilo sistematičnih pregledov *dobre* kvalitete, in sicer jih je bilo 12. Eden je prejel vse točke, in sicer 26, dva sta prejela 25 točk, trije 24 točk, štirje 23 točk in dva 22 točk.

Dejstvo, da se je 16 od 19 vključenih sistematičnih pregledov glede na vprašalnik PRISMA razvrstilo v kategorijo *dobrih* sistematičnih pregledov, nam pove, da postavljeno merilo, izračunano na podlagi kriterijev uspešnosti, ki so jo definirali za AMSTAR, ni najbolje prenosljivo na PRISMA, saj večino rezultatov zajame kot *dobre*. Rezultati PRISMA in AMSTAR glede na definirani kriterij niso primerljivi. Sistematična pregleda avtorjev Lau in Chamberlain (57) in avtorjev Dinleyici in sod. (46), ki sta po obeh vprašalnikih dobila relativno nizko število točk, se glede na PRISMA kriterij razvrščata kot *sprejemljiva* in glede na AMSTAR kot *nesprejemljiva*. Noben od sistematičnih pregledov se glede na PRISMA kriterij ni razvrstil kot *nesprejemljiv*. Sedem sistematičnih pregledov se je razvrstilo kot *sprejemljivih*, od tega sta dva sistematična pregleda dosegla po 20 točk in dva po 21 točk, eden 19, eden 18 in eden 14, kar je bilo najnižje število doseženih točk pri točkovanju s PRISMA. Dvanajst sistematičnih pregledov se je razvrstilo kot *dobrih*. En sistematični pregled je dosegel 26 točk, dva 25, trije 24, štirje 23 in dva 22.

Sistematični pregled avtorice McFarland (58) je nekaj točk izgubil zaradi poročanja metod na koncu članka, vendar se glede na kriterij po obeh vprašalnikih razvršča kot *sprejemljiv*. Glede AMSTAR je ta razvrstitev prikaz ene izmed pomanjkljivosti vprašalnika AMSTAR, ki bi moral definirati tudi, kakšna mora biti pravilna struktura sistematičnega pregleda, kakor to definira PRISMA. Glede na PRISMA je ta članek dobil nizko število točk, saj PRISMA v svojih podpoglavjih zahteva tudi ustrezno obliko članka po poglavjih. Vendar pa se ta sistematični pregled zaradi slabe prenosljivosti kriterija na PRISMA prav tako razvršča kot *sprejemljiv*. Če bi bilo upoštevanje takšnega kriterija za PRISMA splošno

uveljavljeno, bi bili nastajajoči sistematični pregledi vprašljive kakovosti, z več pomankljivostmi, navzven pa bi jih kriterij razvrstil kot dobre. Zato je nujno potreben razvoj kriterija za vprašalnik PRISMA, da bi dobljeni rezultati po teh metodah dobili še statistični pomen. Druga razlaga za dobre rezultate po vrednotenju z vprašalnikom PRISMA pa je, da so večinoma vključeni sistematični pregledi dobre kakovosti, saj ne gre za »rapid reviews« (hitro nastajajoče sistematične preglede). Tovrstni sistematični pregledi ponavadi zaradi časovne omejenosti popuščajo pri vključevanju določenih elementov sistematičnih pregledov in celostnega zagotavljanja kvalitete izvedbe.

4.2.3.1.1. Primerjava s parnim t-testom

Za primerjavo rezultatov smo naredili statistično analizo s parnim t-testom odvisnih vzorcev v programu SPSS. Rezultate pozitivnih odgovorov posameznega sistematičnega pregleda glede na PRISMA in glede na AMSTAR smo spremenili v deleže, iz njih pa v povprečja, da smo jih lahko potem tudi primerjali med seboj. Rezultati so prikazani v preglednici IX.

Preglednica IX: Rezultati primerjave rezultatov PRISMA in AMSTAR.

Statistika o parnem t-testu odvisnih vzorcev (Paired-Samples Statistics)				
	Povprečje deležev	N	Standardni odklon	Standardna napaka povprečja
PRISMA deleži	0,8441	19	0,11064	0,02538
AMSTAR deleži	0,6699	19	0,21685	0,04975
Parni t-test odvisnih vzorcev (Paired-Samples Test)				
	Parne razlike glede na 95 % interval zaupanja	t	Stopnje prostosti	Statistična značilnost
PRISMA deleži – AMSTAR deleži	0,25156	4,737	18	≤ 0,0005

Primerjali smo, kako uspešno so se izkazali sistematični pregledi glede na vrednotenje po AMSTAR in PRISMA. Zaznali smo statistično značilno razliko, saj je vrednost dvostranske signifikantnosti manjša od 0,05. Lahko rečemo, da so sistematični pregledi imeli statistično značilno višji rezultat v primerjavi z rezultatom, dobljenim po AMSTAR. Najverjetneje na takšen rezultat vpliva nižje število vprašanj vprašalnika AMSTAR, zaradi česar vsako od vprašanj zajame širša področja, ki pa so bila v primeru PRISMA razdeljena

na posamezna vprašanja. Ker AMSTAR zahteva striktno izpolnitev vseh zahtev, je bilo manj vprašanj odgovorjenih z odgovorom DA in več z NE, NI MOGOČE ODGOVORITI ali NI PRIMERNEGA ODGOVORA, ki pa smo jih točkovali z 0 točkami. V tem primeru je sicer odgovarjanje lažje, zaradi več opcij odgovorov. Vendar pa je v primeru PRISMA lažje presoditi, ker so vsa pričakovanja, ki naj bi jih sistematični pregled izpolnil, razdeljena na svoje vprašanje.

4.2.3.2. Delež pozitivnih odgovorov posameznega vprašanja

Pri preverjanju, kako uspešno so se odrezala posamezna vprašanja posameznega vprašalnika, smo imeli pri obeh vprašalnikih na voljo maksimalno 19 točk, saj smo imeli toliko sistematičnih pregledov. Zanimalo nas je torej, katera vprašanja so bila med vsemi sistematičnimi pregledi najboljše odgovarjana in katera najslabše. Pri PRISMA smo dobili povprečni rezultat 16,04 oziroma 84 % in pri AMSTAR 12,73 oziroma 67 %. Razlog za nižji rezultat v primeru AMSTAR je verjetno enak kot v zgornjem primeru parnega t-testa zaradi potrebe po izpolnitvi različnih zahtev znotraj enega vprašanja za pozitiven odgovor, čeprav tu primerjamo rezultate posameznih vprašanj.

4.3. Skupni povzetek vsebinskega dela vključenih sistematičnih pregledov

V prvem delu skupnega povzetka, ki se nanaša na kvantitativni pristop, se še vedno navezujemo na rezultate iz prejšnjega odstavka, saj smo ločeno preverjali vpliv starostne populacije na uspešnost vrednotenja po PRISMA in AMSTAR. Za to smo uporabili analizo enofaktorske ANOVA, ki smo jo izvedli v programu SPSS. V drugem delu, ki se nanaša na kvalitativni pristop, pa smo predstavili vsebine sistematičnih pregledov in skupne izsledke ter povezave informacij s predhodno objavljenimi raziskavami.

4.3.1. Kvantitativni pristop

V postopku kvantitativne analize smo preverjali povezavo med starostnimi skupinami in uspešnostjo vrednotenja. Glede na starostno populacijo smo v preglednici VI razdelili sistematične preglede na: odrasle, otroke, starejše in celotno populacijo. Ker je bil samo en sistematični pregled izveden na starejši populaciji, smo ga v tej analizi upoštevali skupaj z odraslo populacijo. Z izvedbo enofaktorske analize variance (ANOVA) smo preverili vpliv starostne skupine na rezultate, pridobljene z uporabo PRISMA in AMSTAR.

4.3.1.1. Vpliv starostne populacije (PRISMA)

Zanimalo nas je, ali je kakovost sistematičnih pregledov, ki zajemajo različne starostne populacije (otroci, odrasli in celotna populacija), različna glede na rezultate vrednotenja po PRISMA in AMSTAR. To smo preverili z enofaktorskim testom ANOVA. Analiza, narejena v programu SPSS, je predstavljena v preglednici X.

V prvem delu preglednice je predstavljena opisna statistika v ANOVA test vključenih sistematičnih pregledov, v drugem delu preglednice pa se nahajajo podatki testa. Najbolj pomembna informacija v tem delu je signifikantnost. Pove nam, ali obstaja med povprečji vrednotenju statistično značilna razlika. Ker vrednost le-te znaša 0,261, kar je več kot 0,05, razlika ni statistično značilna. To bi bil lahko odraz majhne heterogenosti raziskav ali pa premajhno število vključenih sistematičnih pregledov.

Preglednica X: Prikaz rezultatov testa enofaktorske ANOVA za rezultate PRISMA.

Opisna statistika (Descriptives)					
	Število sistematičnih pregledov	Povprečje točk	Standardna deviacija	Najmanjši rezultat	Največji rezultat
Otroci	4	22,25	2,06155	20	24
Odrasli	5	23,60	2,30217	20	26
Celotna	10	21,00	3,19722	14	25
Skupaj	19	21,95	2,87660	14	26
Enofaktorska ANOVA (One-way ANOVA)					
	Statistična značilnost				
Med skupinami	0,261				

4.3.1.2. Vpliv starostne populacije (AMSTAR)

V primeru rezultatov AMSTAR smo ravnali enako ter preverili, ali je imela starostna populacija vpliv na vrednotenje. Izvedli smo test enofaktorske ANOVA in rezultate prikazali v preglednici XI.

Tudi v tem primeru statistično značilne razlike med povprečji rezultatov nismo zaznali. Prav tako s testom številnih primerjav nismo zaznali nobene razlike med skupinami, zato tudi v tem primeru ne moremo reči, da ima heterogenost raziskav vpliv na točkovanje. Eden od razlogov za statistično neznačilne rezultate je najverjetneje ponovno posledica točkovanja vprašalnika AMSTAR, ki zahteva za pozitiven odgovor več izpolnjenih zahtev

in so zato v tem primeru vse študije ovrednotene z manj točkami. Razlog za statistično neznačilen rezultat pa bi prav tako lahko bilo premajhno število vključenih sistematičnih pregledov.

Preglednica XI: Prikaz rezultatov testa enofaktorske ANOVA za rezultate AMSTAR.

Opisna statistika (Descriptives)					
	Število študij	Povprečje točk	Standardna deviacija	Najmanjši rezultat	Največji rezultat
Otroci	4	8,50	2,64575	5	11
Odrasli	5	7,20	1,64317	6	10
Celotna	10	7,00	2,66667	3	11
Skupaj	19	7,37	2,38538	3	11
Eofaktorski ANOVA test (One-way ANOVA)					
	Statistična značilnost				
Med skupinami	0,586				

4.3.2. Kvalitativni pristop

Za vsako od štirih skupin smo pripravili skupne povzetke in razlago, kaj nam sistematični pregledi povedo. Osnovne informacije smo predstavili v preglednicah, ki so v prilogah. V preglednici, ki se nahaja v prilogi E, so zbrane informacije o sistematičnih pregledih, ki so preučevali vpliv jemanja probiotikov na preprečevanje CDI, v preglednici v prilogi F so informacije o sistematičnih pregledih, ki obravnavajo vpliv probiotikov na zdravljenje in preprečevanje AAD, v preglednici v prilogi G smo zbrali informacije o sistematičnih pregledih, ki so preučevali vpliv probiotikov na zdravljenje in preprečevanje AAD in hkrati tudi preprečevanje CDI. V preglednici v prilogi H pa smo zbrali informacije o sistematičnih pregledih na temo akutne diareje. Te preglednice dopolnjujejo preglednico V. V preglednici V najdemo bolj splošne podatke, v ostalih pa smo se opredelili bolj na specifične.

4.3.2.1. Vpliv jemanja probiotikov na preprečevanje infekcije s *C. difficile*

Vsi sistematični pregledi, ki so preučevali vpliv jemanja probiotikov na preprečevanje CDI, so predstavljeni v preglednici, ki se nahaja v prilogi F. Zbrani članki na to temo so obravnavali samo preventivo CDI ali pojava CDAD, noben pa zdravljenja. Starostne

populacije so zajemale odraslo in celotno populacijo. Sevi, ki so jih uporabili za intervencijo preprečevanja CDI, so bili različni. Sinclair in sod. (56) in Shen in sod. (55) so obravnavali odraslo populacijo. Vsi ostali sistematični pregledi avtorjev Lau in Chamberlain (57), McFarland (58), Goldenberg in sod. (60) ter Johnston in sod. (61) so obravnavali celotno populacijo, torej odrasle in otroke.

4.3.2.1.1. Učinkovitost probiotičnih sevov

Shen in sod. (55) so preiskovali vpliv štirih sevov (*Lactobacillus*, *Saccharomyces*, *Bifidobacterium* in *Streptococcus* – samih ali v kombinaciji) na incidenco CDI. Skupno relativno tveganje je znašalo 0,42 (95 % interval zaupanja (krajše CI, ang. Confidence Interval) 0,30–0,57; $p < 0,001$). V sub-analizi posameznih sevov in kombinacij pa niso dobili nobene statistično značilne razlike. Kljub temu pa je največjo učinkovitost pokazal sev *Lactobacillus* – sam in v kombinaciji.

Sinclair in sod. (56) so se lotili preučevanja vpliva seva *Lactobacillus* na preprečevanje CDAD s pridobljeno okužbo v bolnišnici z Bayesovo metodo meta-analize. Za primerjavo pa so izvedli tudi klasično meta-analizo s frekvenističnim pristopom. Ugotovili so, da ima *Lactobacillus* na splošno preventivni učinek na CDI. Z Bayesovo metodo so dobili srednjo vrednost skupnega relativnega tveganja 0,25 (95 % Bayesov interval zaupanja (krajše CrI, ang. Credible Interval) 0,08–0,47). To pomeni, da je verjetnost za CDI v skupini s placebom 4-krat večja kot v skupinah, ki so prejemale probiotike. V primeru frekventističnega modela pa je bila srednja vrednost skupnega relativnega tveganja 0,42 (95 % CI 0,29–0,59).

Lau in Chamberlain (57) sta preučevala različne seve probiotikov in njihove kombinacije. Vključila sta *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium* in *Saccharomyces*. Z meta-analizo sta dokazala, da probiotiki bistveno zmanjšajo tveganje za pojav diareje, povezane s CDI, in sicer je bilo relativno tveganje 0,395 (95 % CI 0,294–0,531; $p < 0,001$). Pri subanalizah sta raziskala, da imajo *Lactobacillus spp.*, *Saccharomyces* in mešanice probiotikov dobre učenje na zmanjšanje CDAD. Pri preučevanju seva *Lactobacillus spp.* sta dobila relativno tveganje 0,363 (95 % CI 0,225–0,585; $p < 0,001$), za *Saccharomyces* sta dobila 0,415 (95 % CI 0,217–0,796; $p = 0,008$) in za **mešanico probiotikov** 0,418 (95 % CI 0,263–0,664; $p < 0,001$).

McFarland (58) se je osredotočila na preučitev primarne preventive CDI, sekundarno pa je bil njen namen raziskati vpliv probiotikov na ponovitev okužbe, zato je v to raziskavo

vključila paciente, ki so si opomogli od vsaj ene epizode CDI. Pri preventivi okužbe je pacientom dajala posamezne seve probiotikov *S. boulardii*, *L. rhamnosus* GG, *L. casei* in kombinaciji *L. acidophilus* in *Bifidobacterium bifidum* ter *L. acidophilus* in *L. casei* in *L. rhamnosus*. Štiri od preiskovanih skupin so statistično značilno izboljšale preventivo CDI, in sicer sta bila to seva *S. boulardii* z relativnim tveganjem 0,50 (95 % CI 0,29–0,85) in *L. casei* z relativnim tveganjem 0,07 (95 % CI 0,01–0,55) ter obe uporabljeni kombinaciji – *L. acidophilus* + *Bifidobacterium* z relativnim tveganjem 0,41 (95 % CI 0,21–0,80) ter *L. acidophilus* + *L. casei* + *L. rhamnosus* z relativnim tveganjem 0,21 (95 % CI 0,11–0,40). Skupni rezultat vseh probiotikov pa je imel relativno tveganje 0,36 (95 % CI 0,27–0,48).

Goldenberg in sod. (60) so v svoji raziskavi primerjali kombinacijo *L. acidophilus* in *L. casei* s sevom *L. rhamnosus* in med njimi zabeležili statistično značilno razliko. Večji potencial je pokazal *L. rhamnosus*. Relativno tveganje za kombinacijo je bilo 0,21 (95 % CI 0,11–0,42), za sev *L. rhamnosus* pa so dobili relativno tveganje 0,63 (95 % CI 0,30–1,33).

Johnston in sod. (61) so v svoji raziskavi preučevali vpliv probiotikov *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* spp., *Saccharomyces* in *Streptococcus*. Ugotovili so, da probiotiki zmanjšajo pojavnost CDAD, in sicer je bilo relativno tveganje 0,34 (95 % CI 0,24–0,49). Pri preučevanju kombinacij sevov s posameznimi vrstami so ugotovili, da imajo večji vpliv **kombinacije** (relativno tveganje je 0,25; 95 % CI 0,15–0,41) kot pa posamezni sevi (relativno tveganje 0,50; 95 % CI 0,29–0,84).

Skupni rezultat vseh sistematičnih pregledov, ki so preverjali učinkovitost sevov, v štirih primerih nakazuje, da so probiotiki najbolj učinkoviti v kombinacijah. *Lactobacillus* spp. se je v dveh primerih izkazal za učinkovitega. En primer pa nakazuje na učinkovitost seva *S. boulardii*, drugi na *L. casei* in tretji na *L. rhamnosus*. Vsi probiotiki, ki so se v našem pregledu izkazali kot učinkoviti, imajo podporno in tudi nasprotujočo literaturo. Največ raziskav je narejenih na temo učinkovitosti seva *S. boulardii* in ta ima nemalo podporne literature glede svojih pozitivnih učinkov na preprečevanje CDAD in CDI. CDI pogosto zdravijo tudi z antibiotiki, kot sta metronidazol in vankomicin, vse več pa je znanega o hkratni podporni terapiji s *S. boulardii*. Študija avtorice Surawitz (73) je v svoji raziskavi dokazala statistično značilno zmanjšanje števila ponovitev diareje zaradi CDI, ko so pacientom dajali poleg omenjenih antibiotikov tudi *S. boulardii*. Njegovo uporabo za preprečitev ponovitve CDI podpira tudi sistematični pregled avtorjev Tung in sod. (74), za preprečevanje samega pojava pa meta-analiza avtorice McFarland iz leta 2006 (75). V

dveh raziskavah na živalih (76, 77) s CDI pa so sevu *S. boulardii* uspeli dokazati njegovo sposobnost spodbujanja gostiteljevega imunskega sistema, da le-ta izloča imunoglobuline A, ki so pravzaprav antitoksini A in tako zavira razširjanje okužbe. Nekaj je raziskav, ki poročajo o učinkovitosti sevov iz rodu *Lactobacillus* pri preprečevanju CDI. Večina pa jih poroča o učinkovitosti kombinacij sevov iz rodu *Lactobacillus*. Dve starejši meta-analizi, ki nista bili vključeni v naš krovni pregled, sta poročali o učinkovitosti kombinacij *L. acidophilus* in *L. casei* pri preprečevanju CDAD. Pri meta-analizi avtorjev Wu in sod. (78) je bilo relativno tveganje 0,05 (95 % CI 0,01–0,36), v primeru meta-analize Johnstron in sod. (79) iz leta 2012 pa so dobili relativno tveganje 0,39 (95 % CI 0,19–0,79). Da je *Lactobacillus* uspešen v kombinaciji, podpira tudi študija avtorjev Hickson in sod. (80), in sicer so dobili pozitiven rezultat pri preučevanju kombinacije *L. casei*, *L. bulgaricus* in *S. thermophilus*. Uporabo *S. boulardii*, kombinaciji *L. acidophilus* in *L. casei*, kombinacijo *L. casei*, *L. bulgaricus* in *S. thermophilus* poleg dodatnih priporočil o jemanju kombinacije *L. rhamnosus* in *L. acidophilus* ter *Bifidobacterium bifidum* ter *L. acidophilus* najdemo v priporočilih smernic Svetovnega združenja gastroenterologov (ang. World Gastroenterology Organization, krajše WGO) za preprečevanje CDI (32).

Glede na naše rezultate in literaturno podporo vidimo, da imajo najboljšo učinkovitost pri preprečevanju CDI izraženo *S. boulardii*, kombinaciji *L. acidophilus* in *L. casei* in kombinacija *L. casei*, *L. bulgaricus* in *S. thermophilus*.

4.3.2.1.2. Učinkovitost probiotikov po starostnih populacijah

Lau in Chamberlain (57) sta pri ločitvi na odraslo in otroško populacijo pri odrasli skupini dobila relativno tveganje 0,405 (95 % CI, 0,294–0,556) in pri otroški 0,341 (95 % CI 0,153–0,759), kar kaže, da imajo probiotiki na obe starostni skupini pozitiven učinek. Razlika je bila statistično neznačilna.

McFarland (58) je z izvedbo sub-analiz želela raziskati vpliv starostne skupine ter odmerka, vendar so bili rezultati statistično neznačilni, torej je statistično značilne rezultate dobila le pri preučevanju sevov probiotikov.

Goldenberg in sod. (60) so prav tako izvedli sub-analizo za primerjavo odrasle in otroške populacije glede na pojav diareje, povezane z jemanjem antibiotikov. Razlika med odraslo in otroško populacijo je bila statistično značilna, in sicer je bilo za otroško populacijo relativno tveganje 0,37 (95 % CI 0,23–0,60) in za odraslo 0,63 (95 % CI 0,51–0,76).

Johnston in sod. (61) so pri ločitvi na odraslo in otroško populacijo pri obeh zaznali pozitivne učinke jemanja probiotikov. Pri odraslih so dobili relativno tveganje 0,22 (95 % CI 0,23–0,49) in pri otrocih 0,40 (95 % CI 0,17–0,96), razlika pa je bila statistično neznačilna.

V vseh štirih sistematičnih pregledih, ki so primerjali razlike v učinku probiotikov glede na starost, ni bilo prisotne primerjave s starejšo populacijo, temveč le primerjava pediatrične in odrasle populacije. V treh primerih je bilo mnenje enotno, in sicer da probiotiki pozitivno vplivajo na preprečevanje CDI in nadaljnjo diarejo pri odrasli in otroški populaciji. Le en sistematični pregled je med otroško in odraslo populacijo zaznal statistično značilno razliko, in sicer da so probiotiki bolj učinkoviti pri otrocih. Na tovrstne razlike med starostnimi generacijami lahko vplivajo sama definicija pediatrične populacije in starost, ki jo zajema, druge prisotne motnje ter vrste antibiotikov. Na pediatrično populacijo vplivajo tudi vrtci in drugi varstveni centri, na odrasle pa dodatna jemanja zdravil. Za pediatrično populacijo je tudi značilno, da je manjša pojavnost ponovitev CDI. Razlikujeta pa se tudi v sami epidemiologiji, saj je incidenca pojava okužbe pri odraslih 10/10000, pri otrocih pa 31/10000 (81). Od naših sistematičnih pregledov ni nobena preverjala vpliva na starejše, vendar smo našli sistematični pregled, ki je preučeval vpliv sevov iz rodu *Lactobacillus* in zaznal pozitiven rezultat na preprečevanje CDAD pri starejših, in sicer je bilo relativno tveganje 0,05 (95 % CI 0,01–0,36) (78).

4.3.2.1.3. Vpliv financiranja

V tej skupini so bili financirani naslednji sistematični pregledi: Shen in sod. (55), Goldenberg in sod. (60), Johnston in sod. (61) in Vernaya in sod. (66). Financiranje raziskav bi bilo v tem primeru lahko vzrok za dobro izvedbo raziskav in višjo kvaliteto članka zaradi dodatnih sredstev ter posledično boljši rezultat pri vrednotenju glede na PRISMA in AMSTAR. Sistematični pregled avtorice Shen in sod. (55) je po vrednotenju glede na PRISMA dobil vse točke in glede na AMSTAR 1 točko manj od možnih. Ravno obratno pa je sistematični pregled Goldenberg in sod. (60) zbral glede na AMSTAR vse točke in glede na PRISMA 1 manj kot vse. Po kvaliteti se oba uvrščata med najboljše članke, ki smo jih vključili v krovni pregled. Sistematična pregleda Johnston in sod. (61) ter Vernaya in sod. (66) po kvaliteti spadata med srednje dobre članke. Noben od sistematičnih pregledov pa ni vseboval nasprotja interesov in ni bil sponzoriran s strani farmacevtskih podjetij. Nasprotno pa sistematična pregleda Lau in Chamberlain (57) ter

McFarland (58) nista bila financirana in se glede na PRISMA in AMSTAR razvrščata med slabše izvedene v primerjavi z ostalimi sistematičnimi pregledi, vključenimi v krovni pregled.

4.3.2.1.4. Splošni zaključki

Shen in sod. (55) v sub-analizah so prišli do ugotovitve, da ima krajši časovni zamik začetka jemanja probiotikov glede na čas začetka antibiotične terapije vpliv na učinkovitost probiotikov na preprečevanje CDI. Primerjali so učinke probiotikov, ki so bili indicirani v manj kot 2 dneh, in učinke probiotikov, ki so bili indicirani v času več kot 2 dni po začetku antibiotične terapije. Relativno tveganje je za čas manj kot 2 dni znašalo RR 0,32 (95 % CI 0,22–0,48), za čas več kot 2 dni pa je bilo 0,70 (95 % CI 0,40–1,23), kar kaže na statistično značilno razliko. Sistematični pregled ocenjujejo kot zmerne kakovosti. Zaključujejo, da ima čas prve administracije probiotika vpliv na samo uspešnost probiotikov pri preprečevanju CDI.

Sinclair in sod. (56) so preučevali vpliv seva *Lactobacillus* na preprečevanje CDAD s pridobljeno okužbo v bolnišnici. Paciente so razdelili na eksperimentalno skupino, ki je prejela samo *Lactobacillus spp.* in *Lactobacillus spp.* v mešanici z drugimi probiotiki, ter na kontrolno skupino, ki je prejela placebo. Ugotovili so, da ima *Lactobacillus* na splošno preventivni učinek na CDI. Zaključujejo, da bodo nadaljnje raziskave morale upoštevati spreminjajoče se epidemiološke značilnosti CDI z namenom zmanjšanja hospitalizacije zaradi CDI. Z izvedbo Bayesove meta-analize so želeli preučiti vplive in vzroke na heterogenost, vendar glede tega niso odkrili nič, kar bi posebej izpostavili.

Lau in Chamberlain (57) sta z meta-analizo dokazala, da probiotiki bistveno zmanjšajo tveganje za pojav CDAD, in sicer je bilo relativno tveganje 0,395 (95 % CI 0,294–0,531). Zaradi številnih omejitev, ki jih ima ta sistematični pregled, avtorja zaključujeta, da je pri nadaljnjih raziskavah potrebno bolj poudariti varnost in učinkovitost probiotikov ter določiti optimalni odmerek in sev probiotika.

Kot smo poudarili že v prejšnjih poglavjih, je avtorica McFarland (58) po našem mnenju najslabše prikazala obliko članka, ker še članek ne drži vrstnega reda, ki ga zahteva vprašalnik PRISMA. Avtorica se je osredotočila na preučitev primarne preventive CDI in je v to raziskavo vključila paciente, ki se zdravijo z antibiotiki in nimajo simptomov diareje. Sekundarno pa je bil njen namen raziskati vpliv probiotikov na ponovitev okužbe in je v to raziskavo vključila paciente, ki so si opomogli od vsaj ene epizode CDI in nimajo

simptomov diareje. Od začetka intervencije pa do 1–2 meseca v času spremljanja pacienta naj ne bi bilo ponovitve okužbe. Skupni rezultat vseh probiotikov pa je imel relativno tveganje 0,36 (95 % CI 0,27–0,48). V primeru sekundarne analize o ponovitvi okužbe pa je bilo relativno tveganje 0,83 (95 % CI 0,63–1,08), kar kaže, da probiotiki ne vplivajo na preprečitev ponovitve CDI. Za primarno preventivo je avtorica vključila 21 RCT študij, za sekundarno pa je 4. Za statistično neznačilnost rezultatov v primeru sekundarne analize se avtorica opira na dejstvo, da je bilo vključenih premalo študij in da se jih premalo tudi izvaja na to temo. Pri svojih zaključkih pa prav tako napoveduje potrebo po nadaljnjih raziskavah.

Goldenberg in sod. (60) so v svoji raziskavi ugotovili, da je bila incidenca pojava CDAD 2 % v primerjavi s kontrolno skupino, ki je imela incidenco 5,5 %. Relativno tveganje je bilo 0,36 (95 % CI 0,26–0,51). Incidenca pojava CDI je bila 12,6 % v primerjavi s kontrolno skupino, ki je imela 12,7 %. Relativno tveganje je bilo 0,89 (95 % CI 0,64–1,24), kar pa ni statistično značilno. Zaključujejo, da imajo probiotiki velik vpliv na preventivo CDI, ne pa na zmanjšanje incidence pojava CDI. Dokazi o teh trditvah so zmerne kvalitete in napovedujejo, da so nadaljnje raziskave potrebne za zagotovitev verodostojnosti rezultatov.

Johnston in sod. (61) so ugotovili, da probiotiki zmanjšajo pojavnost CDAD. Relativno tveganje je bilo 0,34 (95 % CI 0,24–0,49), dokazi pa so zmerne kvalitete.

Vernaya in sod. (66) so preučevali vpliv probiotikov na preventivo CDAD. Relativno tveganje je znašalo 0,66 (95 % CI 0,26–1,66). Zaključujejo, da so potrebne dodatne nadaljnje raziskave, ki bi hkrati dale rezultat optimalnega odmerka, pogostosti jemanja, načina in časa administracije probiotikov in števila sevov.

Kot skupni rezultat torej vidimo, da je vsem raziskovalcem uspelo vsaj delno dokazati vpliv probiotikov na preprečevanje CDAD in preprečevanje same okužbe. Čeprav rezultati sistematičnih pregledov podpirajo uporabo probiotikov za lajšanje težav zaradi CDI, je še vedno prisotna precejšnja neenotnost glede vrste seva in odmerka. Zato skoraj pri vseh najdemo zaključke s potrebo po nadaljnjih raziskavah za optimizacijo odmerka, vrsto seva ter varnost probiotikov. Zaključek avtorice McFarland (58), da probiotiki ne pomagajo pri preprečevanju ponovitve CDI, in pojav novega biološkega zdravila bezlotoxumab (82), ki se uporablja v namen preprečevanja ponovne okužbe pri odraslih, bosta vodila v vse manjšo uporabo probiotikov. Nadaljnje raziskave o vplivu probiotikov na preprečevanje ponovitve CDI so vseeno potrebne, saj nekatere študije le kažejo na pozitiven vpliv

kombinacije probiotikov in antibiotikov (73, 83). Bezlotoxumab naj bi se prav tako jemal hkrati z antibiotiki, kot sta vankomicin in metronidazol.

4.3.2.2. Vpliv probiotikov na zdravljenje ali preprečevanje diareje, povezane z jemanjem antibiotikov

Vsi sistematični pregledi, ki so preučevali vpliv probiotikov na zdravljenje ali preprečevanje AAD, ne pa tudi CDI, so predstavljeni v preglednici, ki se nahaja v prilogi G. Trije sistematični pregledi so preučevali preventivo, eden zdravljenje, eden pa oboje. V štirih primerih je bila starostna populacija celostna in v enem le pediatrična. Trije so obravnavali različne probiotike, eden se je osredotočil le na *S. boulardii* in eden le na *L. rhamnosus GG*. Vsi vključeni sistematični pregledi v to skupino so vključevali klasično izvedbo meta-analize.

4.3.2.2.1. Učinkovitost probiotičnih sevov

Goldenberg in sod. (30) so preučevali rodove probiotičnih sevov *Lactobacilli spp.*, *Lactococcus spp.*, *Leuconostoc cremoris*, *Saccharomyces spp.*, *Streptococcus spp.* v različnih odmerkih. Rezultati seva *L. rhamnosus* so pokazali, da ima statistično značilen preventivni učinek na pojav AAD. Relativno tveganje je bilo 0,35 (95 % CI 0,22–0,56). Prav tako je statistično značilne rezultate dal sev *S. boulardii* z relativnim tveganjem 0,40 (95 % CI 0,17–0,96).

Jafarnejad in sod. (62) so raziskovali naslednje seve: *Lactobacilli (acidophilus, casei, reuteri, bulgaricus, paracasei, plantarum, rhamnosus, salivarius)*, *Bifidobacteria (bifidum, lactis, longum, breve, clausii, infantis)*, *Enterococci (faecium)*, *Streptococci (thermophiles)* in *S. boulardii* (sami ali v kombinaciji). V meta-analizo so vključili vse seve, vseh odmerkov in skupino s placebom ter dobili relativno tveganje 0,58 (95 % CI 0,48–0,71). Pri preučevanju, kateri sev je najbolj učinkovit, so za *Lactobacillus spp.* dobili relativno tveganje 0,66 (95 % CI 0,57–0,77), za *Bifidobacter spp.* 0,77 (95 % CI 0,65–0,92) in za *S. boulardii* 0,50 (95 % CI 0,38–0,64). Za slednjega navajajo, da je poleg *L. casei* in *L. acidophilus* najbolj učinkovit pri preprečevanju pojava diareje, povezane z jemanjem antibiotikov.

Szajewska in Kołodziej sta izvedla dve meta-analizi na temo preprečevanja diareje pri pacientih, ki se zdravijo z antibiotiki. V eni sta preučevala sev *L. rhamnosus GG* (64) in v drugi *S. boulardii* (65). Pri preučevanju *L. rhamnosus GG* je bil skupni rezultat relativnega

tveganja 0,49 (95 % CI 0,9–0,83). V sistematičnem pregledu, v katerem sta preučevala *S. boulardii*, sta dobila skupni rezultat relativnega tveganja 0,47 (95 % CI 0,38–0,57). Potrebno število zdravljenih bolnikov (NNT) je bilo 10, kar pomeni, da bi ob dnevnem jemanju probiotika *S. boulardii* od 10 ljudi le eden dobil diarejo. Avtorja na podlagi rezultatov zaključujeta, da tudi *S. boulardii* zmanjša tveganje za pojav AAD.

Zadnji sistematični pregled v tej skupini sta izvedla Videlock in Cremonini (67). V raziskavo sta vključila seve *Lactobacilli spp.*, *Bifidobacteria*, *Enterococci*, *Streptococci*, *S. boulardii* in kombinacije vseh navedenih. Z izvedbo meta-analize sta preverjala vpliv probiotikov na preventivo AAD in sta dobila skupni rezultat relativnega tveganja 0,53 (95 % CI 0,44–0,63). *Lactobacilli spp.* je bil najpogosteje uporabljen sev, prav tako *S. boulardii* in *Bifidobacteria*.

Tudi pri raziskovanju vpliva jemanja probiotikov na zdravljenje ali preprečevanje AAD se je najbolj izkazal *S. boulardii*, in sicer kar v treh sistematičnih pregledih. Prav tako to velja za *L. rhamnosus*. Svoje pozitivne učinke sta pokazala tudi *L. casei* in *L. acidophilus* ter bifidobakterije. Na uspešnost seva *S. boulardii* delno vpliva tudi dejstvo, da spada med kvasovke in zato ni občutljiva na antibiotike, saj moramo pri intervenciji z bakterijskimi probiotiki paziti, da jih ne vzamemo preblizu jemanja antibiotikov. Veliko raziskav s svojimi izsledki podpira jemanje *S. boulardii* za preventivo in zmanjšanje tveganja za pojav diareje, povezane z jemanjem antibiotikov (84, 85, 86, 87, 88). Poročajo tudi o zmanjšanju same pojavnosti diareje (89, 90, 91). Nekaj študij podpira tudi uporabo *L. rhamnosus* (92, 93), med drugim tudi eden izmed naših sistematičnih pregledov avtorice V. Košnik (48), oziroma uporabo *S. boulardii* in *L. rhamnosus* ter drugih probiotičnih mešanic (41, 75, 94).

Jemanje *L. rhamnosus*, *S. boulardii* in kombinacije *L. acidophilus* in *L. casei* za preprečevanje in zdravljenje diareje, nastale zaradi stranskih učinkov antibiotikov, podpirajo tudi priporočila WGO smernic. Poleg navedenih med priporočili najdemo tudi kombinacijo *L. casei*, *L. bulgaricus* in *S. thermophilus*, posamezen sev *L. reuteri*, kombinacijo *L. acidophilus*, *L. paracasei* in *Bifido. lactis* in kombinacijo *Bifido. Bifidum*, *B. lactis*, *B. longum*, *Enterococcus faecium*, *L. acidophilus*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus* in *L. salivarius*. Za otroško populacijo se najbolj priporoča LGG ali *S. boulardii* (32).

Glede na izsledke našega krovnega pregleda in literaturno podporo vidimo, da največjo učinkovitost pri preprečevanju AAD izkazujejo *L. rhamnosus*, *S. boulardii* in kombinacija

L. acidophilus in *L. casei*. Čeprav enotnega mnenja o sevih še ni na voljo, ne moremo zaključiti, da prihodnje raziskave ne bodo našle še močnejših dokazov o učinkovitosti posameznih sevov probiotikov pri preprečevanju diareje.

4.3.2.2. Učinkovitost probiotikov po starostnih populacijah

Goldenberg in sod. (30) so preučevali učinkovitost in varnost probiotikov pri preprečevanju AAD le na pediatrični populaciji. Avtorji zaključujejo, da čeprav so probiotiki pokazali učinkovitost, je nadaljnje preučevanje potrebno z namenom raziskave neželenih učinkov in zaradi možnosti pojava le-teh odsvetujejo intervencije s probiotiki na otroški populaciji.

Jafarnejad in sod. (62) so pri primerjavi odrasle populacije in starostnikov (nad 65 let) za odraslo populacijo dobili relativno tveganje 0,47 (95 % CI 0,4–0,56), kar kaže, da probiotiki zmanjšajo tveganje za pojav AAD. Za starostnike so dobili relativno tveganje 0,94 (95 % CI 0,76–1,15), kar pa ne kaže statistično značilnega zmanjšanja tveganja za pojav diareje.

Szajewska in Kołodziej sta izvedla dve meta-analizi na temo preprečevanja diareje pri odraslih in otrocih, ki se zdravijo z antibiotiki. V eni sta preučevala sev *L. rhamnosus GG* (64) in v drugi *S. boulardii* (65). V prvem primeru je bilo relativno tveganje za pediatrično populacijo 0,52 (95 % CI 0,25–1,05), kar kaže, da *L. rhamnosus GG* v tem primeru zmanjša tveganje za pojav AAD. Pri odrasli populaciji pa je bilo relativno tveganje 1,13 (95 % CI 0,64–1,99), kar daje statistično neznačilen rezultat, to pa pomeni, da *L. rhamnosus GG* ne zmanjša tveganja za pojav diareje. Pri otroški populaciji glede na intervencijo s *S. boulardii* je bilo relativno tveganje 0,36 (95 % CI 0,21–0,61), pri odrasli pa 0,52 (95 % CI 0,36–0,73).

Vidlock in Cremonini (67) sta posebej obravnavala odraslo populacijo in dobila relativno tveganje 0,53 (95 % CI 0,43–0,66) ter pediatrično populacijo z relativnim tveganjem 0,48 (95 % CI 0,35–0,65). Probiotiki torej na obeh skupinah izkazujejo pozitivne učinke pri preventivi AAD.

Goldenberg in sod. (30) so bili edini, ki so preverjali vpliv probiotikov le na pediatrični populaciji in ugotovili, da probiotiki pozitivno vplivajo na preprečevanje AAD. Szajewska in Kołodziej sta v obeh sistematičnih pregledih primerjala vpliv na odraslo in na otroško populacijo. V primeru seva *L. rhamnosus* (64) so zaznali pozitiven učinek probiotikov le na pediatrični populaciji, v primeru seva *S. boulardii* (65) pa na obeh populacijah. Prav

tako sta pozitiven učinek probiotikov na obeh populacijah dobila Videlock in Cremonini (67). Edini sistematični pregled, ki je primerjal vpliv probiotikov na odraslo in starejšo populacijo, pa je bilo delo avtorjev Jafarnejad in sod. (62). Pozitiven učinek probiotikov so zaznali le pri odrasli populaciji. Da pri starejših probiotiki ne zmanjšajo tveganja za diarejo, sta dognali tudi dve drugi raziskavi (95, 96). Ena izmed njiju predstavlja širšo raziskavo na starejših in je vključila skoraj 3000 pacientov, starejših od 65 let. 21 dni so jim dajali *L. acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* in *Bifidobacterium lactis*, vendar učinek v primerjavi s placebom ni bil statistično značilen (relativno tveganje je bilo 10,04, 95 % CI 0,84–1,28) (96). Starejši so tudi bolj dovzetni za obolenja, zato so nadaljnje raziskave potrebne. Upoštevati pa bi morali tudi drugačno sestavo mikroflore pri starejših, ki imajo glede na odraslo populacijo manj bifidobakterij in več enterobakterij, kar pa je tudi vzrok za spremembo samega odzivanja in hitrosti prebavljanja (97).

4.3.2.2.3. Vpliv financiranja

Financirani sistematični pregledi so bili: sistematični pregled avtorjev Goldenberg in sod. (30) ter oba sistematična pregleda Szajewske in Kołodzieja (64, 65). Slednja sta bila financirana s strani varšavske univerze, ki financira skoraj vse sistematične preglede, ki jih izvaja avtorica Szajewska. Noben izmed njih ni bil financiran s strani farmacevtskih podjetij, prav tako ni bilo prisotnih nasprotij interesov, ki bi lahko vplivali na zaključke sistematičnih pregledov. Vsi so se glede na PRISMA razvrstili kot dobro izvedeni. Glede na AMSTAR sta se dva razvrstila kot zadovoljive kvalitete, trije pa kot dobre kvalitete. Sistematični pregled avtorjev Goldenberg in sod. (30) je glede na vrednotenje PRISMA in AMSTAR dosegel dobre rezultate in se po kvaliteti uvršča med najboljše med vsemi vključenimi v krovni pregled. Drugi glede na kakovost niso posebej izstopajoči. V vseh treh primerih sistematičnih pregledov, ki so se razvrstili kot dobri po obeh vprašalnikih, je bilo prisotno dodatno financiranje, kar bi ponovno lahko bil pokazatelj, da finančna sredstva lahko zelo pripomorejo k izboljšanju urejenosti in preglednosti izvedbe raziskav.

4.3.2.2.4. Splošni zaključki

Goldenberg in sod. (30) so preučevali učinkovitost in varnost probiotikov pri preprečevanju AAD. Ugotovili so, da je incidenca pojava diareje pri jemanju probiotikov 8 % v primerjavi s kontrolno skupino, ki je imela incidenco 19 %. Relativno tveganje je bilo 0,46 (95 % CI 0,35–0,61). Pri preučevanju skrajšanja trajanja diareje so dobili skupno

povprečno vrednost skrajšanja trajanja diareje $-0,60$ dni (95 % CI $-1,18$ – $(-0,02)$ dni). Rezultati pogostosti odvajanja pa so pokazali skupno povprečno vrednost skrajšanja trajanja diareje $-0,30$ dni (95 % CI $-0,60$ – $(-0,00)$ dni). Zaradi prisotne heterogenosti in neskladnosti študij so oba rezultata označili kot slabe zanesljivosti. S sub-analizo, s katero so preučevali vpliv velikosti odmerka na incidenco AAD, so dobili rezultate, da ima skupina z večjim odmerkom (≥ 5 milijard CFU/dan) 8 % incidenco v primerjavi s placebo skupino, ki ima incidenco 24 %. Relativno tveganje je bilo 0,36 (95 % CI 0,26–0,51). Avtorji zaključujejo, da je nadaljnje preučevanje potrebno z namenom raziskave neželenih učinkov in zaradi možnosti pojava le-teh odsvetujejo intervencije s probiotiki na otroški populaciji.

Jafarnejad in sod. (62) so prav tako raziskovali učinkovitost probiotikov pri preprečevanju AAD. V meta-analizo so vključili vse seve, vseh odmerkov in skupino s placebom ter dobili relativno tveganje 0,58 (95 % CI 0,48–0,71). Primerjali so tudi skupino hospitaliziranih pacientov in skupino, ki je bila probiotične intervencije deležna izven bolnišnice. Med njima niso našli statistično značilne razlike. Zaključujejo, da imajo probiotiki dober učinek na preprečevanje AAD, vendar ne pri starostnikih.

Szajewska in Kołodziej sta izvedla dve meta-analizi na temo preprečevanja AAD. Pri preučevanju *L. rhamnosus GG* (64) je bil skupni rezultat relativnega tveganja 0,49 (95 % CI 0,9–0,83). Glede na vzrok diareje sta avtorja razdelila sistematična pregleda na dve skupini – na AAD, ki so namenjeni zdravljenju različnih infekcij, in AAD, ki so kot terapija za zdravljenje okužbe s *H. pylori*. Nato pa so razdelili skupini še na odraslo in otroško populacijo in tako dobili štiri skupine. Glede na rezultate avtorja zaključujeta, da *L. rhamnosus GG* pomaga pri zmanjšanju tveganja za pojav AAD, vendar so dokazi zmerne do nizke kakovosti. V primeru sistematičnega pregleda, v katerem sta preučevala *S. boulardii* (65), sta dobila skupni rezultat relativnega tveganja 0,47 (95 % CI 0,38–0,57). Razdelitev v skupine glede na vzrok in nato še glede na starost je potekala enako kot pri sevu *L. rhamnosus GG*. Hkrati pa sta avtorja v tem sistematičnem pregledu sekundarno preverjala preventivni vpliv probiotikov na pojav CDAD. Avtorja na podlagi rezultatov zmerne kakovosti zaključujeta, da *S. boulardii* zmanjša tveganje za pojav AAD.

Vidlock in Cremonini (67) sta z izvedbo meta-analize preverjala vpliv probiotikov na preventivo AAD in dobila skupni rezultat relativnega tveganja 0,53 (95 % CI 0,44–0,63). Zaključujeta, da imajo probiotiki preventivni učinek na pojav AAD.

Kot skupni rezultat torej sklepamo, da je vsem raziskovalcem uspelo vsaj delno dokazati vpliv probiotikov na preprečevanje AAD. Čeprav sistematični pregledi podpirajo uporabo probiotikov za lajšanje AAD, pa je tudi v tem primeru prisotna neskladnost glede sevov. Poleg tega Goldenberg in sod. (30) opozarjajo na morebitno prisotnost stranskih učinkov probiotikov in zaradi neskladnosti rezultatov s tega področja odsvetujejo rabo probiotikov pri otrocih kljub pozitivnim učinkom. Čeprav probiotiki ne kažejo posebne nevarnosti, se preiskovana varnost ene vrste probiotika ne more prenesti na drugo vrsto, področje varnosti probiotikov na otrocih pa ni dovolj raziskano, saj je treba pri vseh upoštevati vse zdravstvene pogoje (41). Nekaj študij o varnosti so naredili in te so pokazale, da otroci in novorojenčki dobro tolerirajo probiotike (98, 99, 100). Po nekaterih hipotezah lahko otroci zaradi probiotikov razvijejo alergije, atopijski dermatitis in celo avtoimunske motnje, kot je diabetes tipa 1 (101). Po mnenju mnogih raziskovalcev je torej treba v primeru pediatrične populacije ravnati pazljivo ter pretehtati prednosti in tveganja, dokler se ne izvede dodatnih raziskav.

4.3.2.3. Vpliv probiotikov na zdravljenje ali preprečevanje diareje, povezane z jemanjem antibiotikov, in preprečevanje infekcije s *C. difficile*

V tej skupini imamo najmanjše število sistematičnih pregledov, in sicer le dva. Preučevala sta vpliv probiotikov na zdravljenje ali preprečevanje AAD in preprečevanje CDI hkrati. Predstavljena sta v preglednici, ki se nahaja v prilogi H. Oba sistematična pregleda sta preučevala preventivo navedenih zapletov. V enem primeru smo imeli hospitalizirane odrasle pacietne, v drugem pa celotno populacijo. Oba sta obravnavala različne vrste probiotikov.

4.3.2.3.1. Učinkovitost probiotičnih sevov

Pattani in sod. (59) so ločeno preučevali vpliv probiotikov na preventivo AAD in preventivo CDI. V obeh primerih so naredili tudi sub-analize za sev *Lactobacillus* in kombinacije ter sev *S. Boulardii* in kombinacije. Za rod *Lactobacillus* so ugotovili statistično značilen vpliv na preventivo obeh izidov.

Košnik (48) je v okviru svojega magistrskega dela preučevala vpliv probiotikov na zmanjšanje pojavnosti diareje pri terapiji z antibiotiki in verjetnost nadaljnje okužbe z bakterijo *C. difficile*. Pri pojavnosti diareje je dobila statistično značilen učinek vpliva probiotikov, in sicer je bilo relativno tveganje 0,52 (95 % CI 0,42–0,65). V okviru sub-

analiz je raziskovala tudi, kako se učinek probiotikov spreminja glede na vrsto seva probiotikov. Največjo učinkovitost je pri pojavnosti diareje pokazal sev *Bacillus clausii*, prav tako je bil učinkovit *L. rhamnosus GG*. V primeru kombinacij pa je bila najboljša učinkovitost opažena v primeru bifidobakterij in laktobacilov ter različne kombinacije *Streptococcus thermophilus* z drugimi probiotičnimi sevi in *Lactobacillus acidophilus* z drugimi sevi. *S. boulardii* ni izkazal statistično značilnega rezultata. Pri analizi pojavnosti diareje po definiciji SZO je avtorica najboljšo učinkovitost zaznala pri naslednjih sevih: *L. rhamnosus* (sam), *Lactobacillus acidophilus* (v kombinaciji), *Streptococcus thermophilus* (v kombinaciji) in kombinacije bifidobakterij in laktobacilov. V primeru raziskovanja vpliva jemanja probiotikov na preprečevanje CDI sta največjo učinkovitost pokazali kombinaciji *Streptococcus thermophilus* z drugimi probiotičnimi sevi in kombinacija *Lactobacillus acidophilus* z drugimi sevi iz rodu laktobacilov. Posamezni sevi (*L. rhamnosus GG*, *S. boulardii*, *B. clausii*, *L. acidophilus*, *L. reuteri* in *L. plantarum*) niso izkazali statistično značilnega učinka.

V tem primeru sta sistematična pregleda preučevala vpliv probiotikov tako na pojavnost AAD kot tudi CDI. V primerih, ko smo preučevali le CDI, so se kot ugodni probiotiki izkazali *S. boulardii*, kombinacija *L. casei*, *L. bulgaricus* in *S. thermophilus* ter kombinacija *L. acidophilus* in *L. casei*, v primeru preučevanja le AAD pa so največjo učinkovitost izkazali *S. boulardii*, *L. rhamnosus* in kombinacija *L. acidophilus* in *L. casei*. Lahko torej potegnemo vzporednico in vidimo, da *S. boulardii* in kombinacija *L. acidophilus* in *L. casei* pomagata v obeh primerih. Pri preventivi pojavnosti AAD in pojavnosti diareje po definiciji SZO je tudi Košnik (48) med drugim v ospredje postavila *L. rhamnosus*, Pattani in sod. (59) pa rod *Lactobacillus* na splošno. Zanimiv pa je izid, da oba sistematična pregleda nista našla statistično značilnih učinkov za sev *S. boulardii*. Pregledali smo tudi izsledke raziskave delovne skupine Szajewske in sod., ki je na enako temo naredila podrobno analizo. V svojih zaključkih za preventivo AAD podpirajo jemanje seva *L. rhamnosus GG* ali seva *S. boulardii*, v primeru CDI pa le *S. boulardii* (41). Do enakih rezultatov je prišla tudi meta-analiza avtorice McFarland iz leta 2006 (75). Zato imamo glede *S. boulardii* deljena mnenja. Lahko pa sklepamo, da kombinacija *L. acidophilus* in *L. casei*, ki jo podpirajo zaključki iz skupin, ki so posamezno obravnavale AAD in CDI, pomagajo pri obeh vrstah težav. Pattani in sod. (59) ter Košnik (48) so pri preventivi AAD zaznali pozitiven učinek laktobacilov. Košnik (48) je pri pojavnosti diareje dobila najboljši rezultat za *L. rhamnosus GG*, laktobacile v kombinaciji z

bifidobakterijami in *L. acidophilus* v kombinacijah z drugimi probiotičnimi sevi. Pri preventivi pojavnosti diareje po definiciji SZO pa je prav tako dobila pozitivne rezultate za kombinacijo laktobacilov in bifidobakterij, še posebej za sev *L. acidophilus*. Kombinacije različnih laktobacilov so v ospredju tudi pri preventivi CDI. V vseh teh raziskovanih primerih pa je Košnik (48) dobila statistično značilne rezultate tudi za sev *S. thermophilus*. Uporabo *S. thermophilus* in laktobacilov podpira tudi RCT študija avtorjev Hickson in sod. (80), uporabo kombinacije laktobacilov pa študija avtorjev Gao in sod. (102). Zaključimo lahko torej, da je najbolj učinkovit sev pri preventivi AAD *L. rhamnosus* ter kombinacije s sevom *L. acidophilus*, še posebej iz istega rodu (*L. casei*). Za preprečevanje CDI pa ima največji vpliv vseeno izražen *S. boulardii* kljub nasprotujočim rezultatom, ki smo jih dobili pri pregledu sistematičnih pregledov avtorjev Pattani in sod. (59) ter avtorice Košnik (48).

4.3.2.3.2. Učinkovitost probiotikov po starostnih populacijah

Košnik (48) z analizo starostnih skupin v primeru probiotične preventive pri pojavnosti diareje ni zaznala razlik, vendar so bili probiotiki učinkoviti v obeh primerih – pri odrasli in pri otroški populaciji. Pri analizi pojavnosti diareje po definiciji SZO je bil pri analizi starosti v primeru otroške populacije viden večji pozitiven učinek probiotikov v primerjavi s placebom kot v primeru odrasle populacije. V primeru analize trajanja diareje je za odrasle dobila statistično značilno razliko, za otroško populacijo pa ne. Pri raziskovanju vpliva jemanja probiotikov na preprečevanje CDI je bila pri analizi starostnih skupin razlika statistično značilna le pri odrasli populaciji, pri otroški pa ne.

Raziskava avtorice Košnik (48) je edini od sistematičnih pregledov, vključenih v naš krovni pregled, ki je zaznal nezadosten učinek probiotikov na preprečevanje CDI pri otroški populaciji. Lau in Chamberlain (57) ter Johnston in sod. (61) so v svojih sistematičnih pregledih dobili statistično značilen učinek tako za odraslo kot za otroško populacijo, Goldenberg in sod. (60) pa celo boljši učinek probiotikov na otroško populacijo (relativno tveganje: 0,37, 95 % CI 0,23–0,60) kot na odraslo (relativno tveganje: 0,63, 95 % CI 0,51–0,76). Glede na neskladje raziskav lahko ponovno sklepamo, da na rezultat razlik med starostnimi populacijami lahko vpliva veliko dejavnikov, med drugim tudi sama črevesna flora, ki se spreminja vse od prvih bifidobakterij pri novorojenčku do razvoja otroka v odraslo osebo in nato samo staranje (97). Njihov odziv pa se spreminja tudi glede na odmere. Tudi sama prevalenca CDI pri otrocih ni konstantna. Največ primerov pri otrocih se zabeleži pri starosti 5 let, pri odraslih pa 67, kar že nakazuje bolj na starostnike.

Ovisno je tudi, ali je jemanje probiotikov potekalo v državah tretjega sveta, ali so ljudje doživljali prvo okužbo oziroma ali je šlo za ponovitev CDI. Za otroke je tudi značilen bolj hiter nastop simptomov AAD in CDI ter krajše trajanje bolezni, kar bi bil morda lahko vzrok, da nekatere od raziskav niso mogle dokazati vpliva probiotikov na preprečevanje zapletov pri otrocih. Za AAD torej lahko zaključimo, da imajo probiotiki pozitiven učinek pri preventivi in zdravljenju, pri CDI pa tega zaradi nasprotujočih si rezultatov ne moremo trditi.

4.3.2.3.3. Vpliv financiranja

Noben od sistematičnih pregledov ni prejemal dodatnih finančnih sredstev. Pattani in sod. (59) so sledili smernicam PRISMA, kar je verjetno tudi vzrok za dokaj visoko število doseženih točk. Oba sistematična pregleda sta glede na PRISMA in AMSTAR dosegla podobno število točk. Gibljeta se med zelo dobrimi do zmernimi študijami. Oba sta imela poglobljeno delo na področju glavnih izidov.

4.3.2.3.4. Splošni zaključki

Pattani in sod. (59) so ločeno preučevali vpliv probiotikov na preventivo AAD in preventivo CDI. V obeh primerih so dobili rezultat statistično značilnega vpliva na zmanjšanje tveganja obeh izidov. Relativno tveganje pri preventivi AAD je bilo 0,61 (95 % CI 0,47–0,79) in pri preventivi CDI 0,37 (95 % CI 0,22–0,61). Prav tako so preverjali kakovost in vpliv obdobja spremljanja pacientov (< 4 tedne ali ≥ 4 tedne). Za obdobje < 4 tedne je bil vpliv probiotikov statistično značilen, za obdobje ≥ 4 tedne pa je bil statistično značilen le v primeru AAD. Zaključujejo, da imajo probiotiki pozitiven vpliv na preprečevanje AAD in na preprečevanje CDI.

Košnik (48) je v okviru svojega magistrskega dela preučevala vpliv probiotikov na zmanjšanje pojavnosti diareje pri terapiji z antibiotiki. Prav tako je želela preučiti verjetnost nadaljnje okužbe z bakterijo *C. difficile*. Pri pojavnosti diareje je dobila statistično značilen učinek vpliva probiotikov, in sicer je bilo relativno tveganje 0,52 (95 % CI 0,42–0,65). Pri analizi pojavnosti diareje po definiciji SZO je avtorica prav tako dobila statistično značilno razliko, in sicer je bilo relativno tveganje 0,63 (95 % CI 0,49–0,79). V primeru raziskovanja vpliva jemanja probiotikov na preprečevanje CDI je bila razlika med intervencijo s probiotiki in placebom prav tako statistično značilna. Relativno tveganje je bilo 0,42 (95 % CI 0,27–0,68).

V obeh primerih so probiotiki pokazali statistično značilen vpliv na zdravljenje in preprečevanje AAD ter preprečevanje CDI. Pojava sta pogosto povezana, zato bi bilo dobro izvesti dodatne raziskave za obe vrsti težav skupaj z namenom pridobitve verodostojnejših dokazov o tem, kateri sev probiotika je naboljši, o višini odmerka ter varnosti. Običajno se namreč CDI razvije prav zaradi jemanja antibiotikov, kar pa lahko terja ponovno antibiotično zdravljenje okužbe, ki pa lahko za sabo prinese ponovno epizodo diareje.

4.3.2.4. Vpliv probiotikov na zdravljenje ali preprečevanje akutne diareje

Vsi sistematični pregledi, ki so preučevali vpliv probiotikov na zdravljenje ali preprečevanje akutne diareje, so predstavljeni v preglednici, ki se nahaja v prilogi I. Dva sistematična pregleda sta vključevala odraslo in pediatrično populacijo, trije pa le pediatrično populacijo. V vseh petih primerih so se avtorji osredotočali na vpliv jemanja probiotikov na zdravljenje akutne diareje, noben pa na preventivo. Dva sistematična pregleda sta vključevala vrste probiotikov na splošno, trije pa so se poglobili v posamezne seve, in sicer je eden preučeval sev *S. boulardii*, drugi *L. acidophilus LB* in tretji *Lactobacillus GG*.

4.3.2.4.1. Učinkovitost probiotičnih sevov

Allen in sod. (63) glede vprašanja, kateri sev bi bil najbolj učinkovit, z izvedbo sistematičnega pregleda niso našli enotne ugotovitve. Poročali so o različnih raziskavah, ki so našle statistično značilne izsledke glede različnih sevov. Ena je poročala o pozitivnem učinku seva *S. boulardii* na skrajšanje trajanja diareje, nastale zaradi okužbe z rotavirusom, druga je poročala o pozitivnem vplivu seva *Enterococcus LAB SF 68* na skrajšanje trajanja akutne diareje in tretja je našla pozitiven učinek seva *L. rhamnosus* na pogostost odvajanja blata. V eni izmed raziskav so preverjali vpliv *L. casei GG* na zdravljenje šigeloze, vendar je bil rezultat statistično neznačilen.

Dinleyici in sod. (46) so preiskovali učinkovitost seva *S. boulardii* na zdravljenje akutne infekcijske diareje. Z izvedbo meta-analize so dobili statistično značilen rezultat (WMD – 0,99 dni (95 % CI –1,40–(–0,58) dni). Preverili so, ali ima *S. boulardii* vpliv tudi na skrajšanje trajanja bolnišnične oskrbe, in so prav tako dobili statistično značilno razliko s placebom (povprečna vrednost skrajšanja trajanja diareje je bila –0,84 dni (95 % CI –1,14–(–0,54) dni).

Szajewska in sod. (69) so preiskovali učinkovitost probiotičnega seva *L. acidophilus* LB pri otrocih z akutnim gastroenteritisom. Z meta-analizo so preverjali, ali *L. acidophilus* statistično značilno skrajša trajanje diareje, kar so potrdili. Srednja razlika je znašala –21,57 ur (95 % CI –26,54–(–16,61) ur). Preverili so tudi, ali *L. acidophilus* pripomore k ozdravitvi na tretji dan po začetku jemanja tega probiotika, kar niso uspeli potrditi, dobili pa so statistično značilen rezultat v primeru ozdravitve na četrti dan po začetku jemanja probiotika, in sicer je bilo relativno tveganje 1,44 (95 % CI 1,20–1,73).

Zadnji obravnavani sistematični pregled je prav tako delo Szajewske in sod. (70). V tem delu so se osredotočili na posodobitev dognanj, ki so jih dobili leta 2007 v sistematičnem pregledu in meta-analizi z naslovom »Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute diarrhea in children (72).« V slednji so dobili sledeče rezultate: statistično značilen vpliv *Lactobacillus GG* s povprečno vrednostjo skrajšanja trajanja diareje –1,1 dneva (95 % CI –1,9–(–0,3)). V primeru rotavirusne diareje so našli statistično značilno razliko med LGG in placebom, povprečna vrednost skrajšanja trajanja diareje pa je bila –2,1 dni (95 % CI –3,6–(–0,6)), v primeru invazivne diareje pa niso našli statistično značilnih razlik med placebom in LGG. Sklep meta-analize iz leta 2007 je torej bil, da LGG skrajša trajanje rotavirusne diareje, ne pa tudi enteropatogene in diareje neznanega vzroka. Leta 2013 so objavili posodobljeno verzijo (70), v kateri pa je bila srednja razlika –1,05 dni (95 % CI –1,7–(–0,4)).

Učinkovitost je v dveh primerih izkazal sev *S. boulardii*, v enem *Lactobacillus GG*, v drugem *L. acidophilus*, v tretjem *L. rhamnosus* in v četrtem *Enterococcus LAB SF 68*. Uporabo sevov *S. boulardii* in *L. rhamnosus GG* za preprečevanje akutne diareje priporoča tudi delovna skupina The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ang. ESPGHAN) (103). Odsvetujejo pa uporabo *Enterococcus faecium* zaradi stranskih učinkov in vprašljive varnosti. Pozitivne učinke *S. boulardii* na skrajšanje trajanja akutne diareje in čas hospitalizacije je ugotovila tudi marsikatera druga študija ali meta-analiza (104, 105), med drugim tudi raziskava skupine glavnega avtorja Dinleyici in sod. (106). Eni od študij je uspelo dokazati, da *S. boulardii* kar v 76 % primerih pacientov na tretji dan zdravljenja spremeni konsistenco blata v normalno (107). Nekaj študij podpira tudi jemanje probiotičnega seva *L. reuteri*, za katerega so ugotovili, da skrajša trajanje vodene diareje in katerega kolonizacijo po intervenciji so dokazali z analizami blata (88, 108, 109). Prav tako so avtorji Van Niel in sod. v svoji meta-analizi ugotovili pozitivne učinke na področjih varnosti in učinkovitosti različnih laktobacilov (110). Dve študiji sta

ugotovili podobne učinke samo o sevu *Lactobacillus GG* (88, 98), ki je imel pozitiven vpliv na čas trajanja diareje, čas hospitalizacije ter na zmanjšanje verjetnosti dolgotrajnejšega zdravljenja zaradi zapletov akutne diareje. Smernice WGO za zdravljenje akutnega gastroenteritisa prav tako priporočajo jemanje *S. boulardii* (sam ali v kombinaciji s *S. cerevisis*), *L. reuteri*, *L. acidophilus* ter kombinacijo *L. acidophilus* in *Bifido. bifidum*, kombinacijo *L. acidophilus* in *L. rhamnosus* ter kombinacijo *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *Bifido. longum* in *S. boulardii* (32).

Glede na naše rezultate in literaturne podatke vidimo, da imajo pri zdravljenju akutne diareje pomembno vlogo sev *S. boulardii* ter različni sevi iz rodu *Lactobacillus*, še posebej *L. rhamnosus*, *L. acidophilus* in LGG.

4.3.2.4.2. Vpliv financiranja

Nabor sistematičnih pregledov, ki so obravnavali vpliv jemanja probiotikov na akutno diarejo, je vključeval dva članka, ki sta bila financirana, in sicer sistematična pregleda iste glavne avtorice Szajewske (69, 70). Slednjo financira varšavska univerza, zato tudi v tem primeru ni prisotnih nasprotij interesov in sponzorstva s strani farmacevtskih podjetij. Poleg pregleda Allen in sod. (63) sta v tem naboru med boljšimi. Allen in sod. (63) je pri vrednotenju z vprašalnikom AMSTAR dosegel 10 točk, s PRISMA pa 22 točk. Deset točk po AMSTAR so dobili tudi Szajewska in sod. (70), po PRISMA pa 24. Drugi sistematični pregled avtorjev Szajewske in sod. (69) pa je pri AMSTAR dobil 8 točk in pri PRISMA 21. Ahmadi in sod. (68) so se odrezali slabše, in sicer so pri AMSTAR dobili 5 točk, kar še vedno spada pod oznako sprejemljiva kvaliteta. V tem sklopu pa smo imeli vključenega tudi enega izmed najslabših sistematičnih pregledov avtorjev Dinleyici in sod. (46), ki so glede na AMSTAR dobili 4 točke in zato spadajo med sistematične preglede nesprejemljive kvalitete.

4.3.2.4.3. Splošni zaključki

Allen in sod. (63) so primarno raziskovali diarejo, ki traja ≥ 4 dni, in kakšna je bila pogostost odvajanja drugi dan po vpeljavi intervencije s probiotiki. Rezultat, ki so ga dobili, je bila vrednost srednje razlike 24,76 ur (95 % CI 15,9–33,6 ur). Razmerje tveganja je znašalo 0,41 (95 % CI 0,32–0,53), odvajanje na drugi dan po začetku jemanja probiotikov pa je dalo rezultat srednje razlike 0,80 (95 % CI 0,45–1,14). Zaznali so heterogenost. Sekundarno pa jih je zanimala diareja, ki je trajala ≥ 3 dni ter pogostost

odvajanja tretji dan po upeljavi jemanja probiotikov. Rezultati so bili podobni kot pri primarni raziskavi. Avtorji zaključujejo, da imajo probiotiki pozitiven učinek na skrajšanje trajanja diareje, vendar je rezultat zaradi velike heterogenosti o izsledkih različnih sevov nezadosten dokaz za vključitev v klinične smernice. Prihodnje raziskave so potrebne za raziskavo vloge probiotikov v državah razvoja.

Dinleyici in sod. (46) so želeli posodobiti dognanja o dokazih glede varnosti in učinkovitosti seva *S. boulardii* na zdravljenje akutne infekcijske diareje. Vpliv *S. boulardii* na skrajšanje trajanja akutne diareje v primerjavi s kontrolno skupino je bil statistično značilen (povprečna vrednost skrajšanja trajanja je bila $-0,99$ dni (95 % CI $-1,40$ – $(-0,58)$ dni). Preverili so tudi, ali ima *S. boulardii* vpliv tudi na skrajšanje trajanja bolnišnične oskrbe, in so prav tako dobili statistično značilen rezultat (povprečna vrednost skrajšanja trajanja je bila $-0,84$ dni (95 % CI $-1,14$ – $(-0,54)$ dni). Prav tako se je incidenca simptomov drugi dan po vpeljavi probiotične intervencije zmanjšala (relativno tveganje je bilo $0,63$ (95 % CI $0,54$ – $0,73$)), na treji dan po vpeljavi probiotične intervencije pa je diareja izzvenela pri več kot 50 % pacientih (relativno tveganje je bilo $0,52$ (95 % CI $0,42$ – $0,65$)). Avtorji zaključujejo, da ima *S. boulardii* pozitiven učinek na skrajšanje trajanja diareje, na zmanjšanje pogostosti tekočega odvajanja blata in na skrajšanje časa hospitalizacije ter da so probiotiki varna izbira za pomoč pri tovrstnih težavah. Nadaljnje stroškovno-učinkovitostne analize za uporabo probiotikov v državah razvoja so potrebne.

Ahmadi in sod. (68) so želeli sistematično poiskati in ovrednotiti informacije o učinku probiotičnih bakterij na trajanje akutne rotavirusne diareje pri otrocih. Izvedli so meta-analizo in dobili statistično značilen rezultat, ki so ga podali kot povprečno razliko, ki je bila $0,41$ (95 % CI $-0,56$ – $(-0,25)$). Nadaljnje natančnejše raziskave so potrebne, da se ta dognanja potrdi.

Szajewska in sod. (69) so v okviru posodabljanja smernic za zdravljenje akutnega gastroenteritisa pri otrocih želeli v sklopu tega sistematičnega pregleda zbrati in obravnavati informacije o učinkovitosti probiotičnega seva *L. acidophilus LB* pri otrocih z akutnim gastroenteritisom. Z meta-analizo so poleg učinkovitosti seva preverili tudi, ali *L. acidophilus* pripomore k ozdravitvi na tretji dan po začetku jemanja tega probiotika, kar niso uspeli potrditi, dobili pa so statistično značilen rezultat v primeru ozdravitve na četrti dan po začetku jemanja probiotika in sicer je bilo relativno tveganje $1,44$ (95 % CI $1,20$ – $1,73$). Vsi rezultati se večinoma nanašajo na otroke, ki so se zdravili v bolnišnici, ne veljajo pa tudi za otroke, ki so prejeli probiotike izven bolnišnice. Zato avtorji

zaključujejo, da ima *L. acidophilus* pozitiven učinek na skrajšanje trajanja diareje pri otrocih, ki so zaradi akutnega gastroenteritisa oskrbovani v bolnišnici. Ker pa je število vključenih RCT v sistematični pregled dokaj nizko, je potrebno rezultate jemati z rezervo. Prav tako napovedujejo potrebo po nadaljnjih raziskavah na področjih pogostosti odvajanja blata, stroškovno-učinkovitostne analize, obravnave diareje pri pacientih, zdravljenih izven bolnišnice, ter poglobitve v nevirusne vzroke nastanka akutnih diarej.

Zadnji obravnavani sistematični pregled je prav tako delo Szajewske in sod. (70), ki so se v tem delu osredotočili na posodobitev dognanj, ki so jih dobili leta 2007 v sistematičnem pregledu in meta-analizi z naslovom »Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute diarrhea in children« (72). Sklep meta-analize iz leta 2007 je bil, da LGG skrajša trajanje rotavirusne diareje, ne pa tudi enteropatogene in diareje neznanega vzroka. Niso pa našli vpliva na izboljšanje pogostosti odvajanja blata in zmanjšanje količine blata. Leta 2013 pa so objavili posodobljeno verzijo (70), v kateri so primerjali višji ($\geq 10^{10}$) in nižji ($< 10^{10}$) odmerek probiotika LGG in pri višjem odmerku je bil učinek večji (srednja razlika je bila $-1,11$ (95 % CI $-1,91$ – $(-0,31)$). Primerjali so tudi študije, izvedene v Evropi in izven Evrope. Statistično značilno razliko med LGG in placebom so dobili le v skupini študij, izvedenih v Evropi, s srednjo razliko $-1,27$ dni (95 % CI $-2,04$ – $(-0,49)$). Statistično značilne razlike niso našli niti v primeru skrajšanja trajanja oskrbe v bolnišnici. Tudi s to meta-analizo so potrdili, da ima LGG pozitiven vpliv na skrajšanje trajanja diareje, še posebej pri evropskih otrocih, ki se jim daje višji odmerek LGG ($\geq 10^{10}$). Potrebne so nadaljnje raziskave, saj je le-teh zaradi pojava cepiv proti rotavirusu manj. Prav tako so potrebne stroškovno-učinkovitostne analize.

V primeru akutne diareje je situacija bolj kompleksna zaradi različnih vzrokov, ki vodijo v nastanek akutne diareje. Že samo okužbo, ki lahko vodi v akutno diarejo, povzroča veliko mikroorganizmov in parazitov. Najpogostejši vzrok za akutno diarejo pa je rotavirus, za katerega so razvili cepiva in zanje dokazali varnost in učinkovitost, saj je primerov hospitalizacije zaradi akutne diareje oziroma akutnega gastroenteritisa statistično značilno manj. Ker pa je cepljenost vseeno premajhna, se okužba z rotavirusom pogosto pojavlja ter lahko vodi v dehidracijo. Kar 18 % otroških smrti se lahko pripiše diarejam zaradi okužb z rotavirusom, od tega je skoraj 80 % primerov iz Afrike in južne Azije. Kljub nepopolni podpori za uporabo probiotikov pri zdravljenju akutne diareje pa smernice WGO za zdravljenje priporočajo tudi peroralne rehidracijske soli v kombinaciji s probiotiki (111). Tudi mi smo dobili pozitivne rezultate o vplivu jemanja probiotikov na zdravljenje akutne

diareje. Zato se študije o vplivu probiotikov, kljub obstoju cepiv in antibiotikov morajo izvajati, da se določi optimalnost probiotičnih sevov ter odmerok.

5. SKLEP

V magistrski nalogi smo imeli dva cilja: primarno smo želeli preveriti kakovost vključenih sistematičnih pregledov in meta-analiz ter primerjati dve različni metodi, ki smo ju za vrednotenje uporabili (PRISMA in AMSTAR), sekundarno pa pripraviti skupni zaključek vključenih člankov na temo jemanja probiotikov za zdravljenje in preprečevanje diareje.

Ko smo sistematične preglede in meta-analize ovrednotili, smo dobili sledeče rezultate:

- Uporabljen kriterij je vse sistematične preglede, ki so imeli delež popolnih odgovorov med 0 in 36 %, označil za *nesprejemljive*, med 36,1 in 81,9 % kot *sprejemljive* in med 82 in 100 % kot *dobre*. V primeru AMSTAR sta se 2 sistematična pregleda uvrstila kot *nesprejemljiva*, 10 sistematičnih pregledov je bilo *sprejemljive* vrednosti, 7 sistematičnih pregledov pa se je uvrstilo kot *dobrih*. Glede na PRISMA pa se noben od sistematičnih pregledov ni uvrstil kot *nesprejemljiv*, 7 sistematičnih pregledov se je uvrstilo kot *sprejemljivih*, 12 sistematičnih pregledov pa je bilo *dobre* kvalitete.
- Kriterij, definiran za vprašalnik AMSTAR, ni najboljše prenosljiv na vprašalnik PRISMA.
- Delež popolnih odgovorov pri PRISMA je bil 84 % in pri AMSTAR 67 %. Nižje število točk v primeru AMSTAR gre pripisati vsem različnim opcijam odgovorov, ki pa se, z izjemo odgovora DA, točkujejo z 0 točkami.
- Najboljši raziskavi glede na oba vprašalnika sta bila dva Cochranova sistematična pregleda glavnega avtorja Goldenberg in sod. (60, 30) ter sistematični pregled glavne avtorice Shen in sod. (55). Najslabši sistematični pregledi pa so bila dela avtorice McFarland (58), avtorjev Lau in Chamberlain (57) ter Dinleyici in sod. (46).
- Financirani sistematični pregledi so dosegli večje število točk glede na oba vprašalnika, kar se kaže kot boljša kvaliteta izvedbe sistematičnih pregledov ter doslednejše poročanje postopkov, grafov, analiz in drugih rezultatov znotraj sistematičnega pregleda.

Vpliv probiotikov na preprečevanje CDI:

- Največjo učinkovitost izkazujejo sevi *S. boulardii*, kombinaciji *L. acidophilus* in *L. casei* in kombinacija *L. casei*, *L. bulgaricus* in *S. thermophilus*.

- Probiotiki na odrasle in otroke vplivajo enako, lahko pa se vseeno pojavijo določene razlike zaradi različnih anatomskih in okoljskih pogojev.
- Splošni zaključki sistematičnih pregledov sicer podpirajo uporabo probiotikov, vendar je prisotna precejšnja neenotnost glede optimalnega odmerka in vrste seva.

Vpliv probiotikov na zdravljenje in preprečevanje AAD:

- Največjo učinkovitost izkazujejo sevi *L. rhamnosus*, *S. boulardii* in kombinacija *L. acidophilus* in *L. casei*.
- Probiotiki na odrasle in otroke vplivajo enako, na starejše od 65 let pa imajo slabše izražen učinek.
- Splošni zaključki sistematičnih pregledov sicer podpirajo uporabo probiotikov, vendar je prisotna precejšnja neenotnost glede optimalnega odmerka in vrste seva. Potrebno je izvesti tudi več raziskav o varnosti probiotikov.

Vpliv probiotikov na zdravljenje akutne diareje:

- Akutna diareja se značilno bolj pojavlja pri otrocih in je velik vzrok umrljivosti, zlasti v državah tretjega sveta.
- Največjo učinkovitost izkazujejo sev *S. boulardii* ter različni sevi iz rodu *Lactobacillus*, še posebej *L. rhamnosus* in *L. acidophilus*.
- Splošni zaključki sistematičnih pregledov sicer podpirajo intervencijo s probiotiki, vendar je prisotna precejšnja neenotnost glede optimalnega odmerka in vrste seva zaradi različnih vzrokov pojava akutne diareje.

6. LITERATURA

- (1) Vrhovec L: Z dokazi podprta medicina. Acta med bio. 2010; 3: 7–8.
- (2) Sur RL, Dahm P: History of evidence-based medicine. Indian J Urol. 2011 Oct–Dec; 27(4): 487–489.
- (3) Arlt SR, Heuwieser W: Evidence-based Medicine in Animal Reproduction. Reprod Domest Anim. 2014 Sep; 49 Suppl 3:11–5.
- (4) Predavanje Kos M: Z dokazi podprta medicina. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo.
http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/12/em%C5%A1f-Socialna_farmacija/Predavanja/Kos_M_Z_dokazi_podprta_medicina.pdf. Dostopano: 25. 10. 2017
- (5) Park BC, Daniells S: Evidence Based Medicine in Spine Surgery. J Korean Soc Spine Surg. 2011 Sep;18(3):174–178.
- (6) Minkow D: The Systematic Review. Students 4 Best Evidence.
<https://www.students4bestevidence.net/systematic-review/>. Dostopano: 25. 10. 2017
- (7) The Steering Group of the Campbell Collaboration: Campbell Systematic Reviews: Policies and Guidelines. Campbell Policies and Guidelines Series No. 1. 2016, 6.
- (8) The University of Edinburgh, Centre for Cognitive Ageing and Cognitive Epidemiology: Systematic reviews and meta-analyses: a step-by-step guide.
<http://www.ccace.ed.ac.uk/research/software-resources/systematic-reviews-and-meta-analyses>. Dostopano: 25. 10. 2017
- (9) Comprehensive Meta-Analysis: Why perform meta-analysis? https://www.meta-analysis.com/pages/why_do.php. Dostopano: 25. 10. 2017
- (10) Pussegoda K, Turner L, Garritty C, Mayhew A, Skidmore B, Stevens A, Boutron I, Sarkis-Onofre R, Bjerre L, Hróbjartsson A, Altman D, Moher D: Systematic review adherence to methodological or reporting quality. Syst Rev. 2017; 6: 131.
- (11) Aromataris E, Fernandez R, Godfrey C, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P: Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. Int J Evid Based Healthc. 2015; 13:132–40.
- (12) Liberati A, Altman G. D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche CP, Ioannidis J, Clarke M, Devereaux, Kleijnen J, Moher D: The PRISMA Statement for reporting systematic reviews

and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009, 62, 1–34.

(13) Kelly SE, Moher D, Clifford TJ: Quality of conduct and reporting in rapid reviews: an exploration of compliance with PRISMA and AMSTAR guidelines. *Syst Rev.* 2016; 5: 79.

(14) Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM: Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007, 7: 10.

(15) Salleh S, Thokala P, Brennan A, Hughes R, Booth A: Simulation Modelling in Healthcare: An Umbrella Review of Systematic Literature Reviews. *PharmacoEcon.* 2017, Volume 35, Issue 9, 937–949.

(16) PRISMA website – HOME. <http://www.prisma-statement.org/Default.aspx>. Dostopano: 2. 10. 2017

(17) PRISMA website – EXTENSIONS. <http://www.prisma-statement.org/Extensions/Default.aspx>. Dostopano: 2. 10. 2017

(18) Pieper D, Buechter RB, Li L, Prediger B, Eikermann M: Systematic review found AMSTAR, but not R(evised)-AMSTAR, to have good measurement properties. *J Clin Epidemiol.* 2015 May; 68 (5): 574–83.

(19) AMSTAR website. <https://amstar.ca/FAQs.php> Dostopano: 2. 10. 2017

(20) Shea BJ, Reeves BC, Wells G in sod. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017, 358:j4008.

(21) Bai A, Shukla VK, Bak G, Wells G. Quality Assessment Tools Project Report. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2012. https://www.cadth.ca/media/pdf/QAT_final.pdf. Dostopano: 2. 10. 2017

(22) Whiting P, Jelena Savović J, Higgins J, Caldwell DM, Reeves B, Shea B, Davies P, Kleijnen J, Churchill R: ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol.* 2016 Jan; 69:225–34.

(23) Oxman A, Guyatt G: Validation of an Index of the Quality of Review Articles. *J Clin Epidemiol.* Vol. 44, No. 11, pp. 1.271–1278, 1991.

- (24) Stang A: Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*, Springer Verlag, 2010, 25 (9), pp. 603–605.
- (25) Seminario-Amez M, López-López J, Estrugo-Devesa A, Ayuso-Montero R, Jané-Salas E: Probiotics and oral health: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017 May 1;22(3):282–288.
- (26) Huff BA: Caveat emptor. "Probiotics" might not be what they seem. *Can Fam Physician*. 2004 Apr; 50: 583–587.
- (27) Verna EC: Use of probiotics in gastrointestinal disorders: what to recommend? *Therap Adv Gastroenterol*. 2010 Sep; 3(5): 307–319.
- (28) Gill HS, Guarner F: Probiotics and human health: a clinical perspective. *Postgrad Med J*. 2004 Sep;80(947):516–26.
- (29) Lekarna Velenje: Probiotiki.
<http://www.lekarna-velenje.si/farmacevt-svetuje/probiotiki/>. Dostopano: 31. 10. 2017
- (30) Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC: Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 22;(12):CD004827.
- (31) Islam S: Clinical Uses of Probiotics. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb; 95(5): 2658.
- (32) World Gastroenterology Organisation: WGO Practice Guideline – Probiotics and Prebiotics.
<http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics>. Dostopano: 31. 10. 2017
- (33) Salvetti E, O'Toole PW: The Genomic Basis of Lactobacilli as Health-Promoting Organisms. *Microbiol Spectr*. 2017 Jun;5(3).
- (34) Happel AU, Jaumdally SZ, Pidwell T, Cornelius T, Jaspan HB, Froissart R, Barnabas SL, Passmore JS: Probiotics for vaginal health in South Africa. *BMC Womens health* 2017; 17 (7): 1–10.
- (35) De Vrese M, Marteau PR: Probiotics and prebiotics: Effects on diarrhea. *J Nutr*. 2007 Mar;137(3 Suppl 2):803S–11S.
- (36) Marks JH, Riddel JA, Lawrence RARR: Družinska zdravstvena enciklopedija: Abecedni priročnik z nad 5000 medicinskimi gesli, v katerih so zajeti simptomi, bolezni,

zdravila in postopki zdravljenja. Državna založba Slovenije, Ljubljana, 1992, strani: 225 in 281.

(37) World Health Organisation: Diarrhoeal disease. Maj 2017:

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/>. Dostopano: 25. 10. 2017

(38) Rupnik M, Kevorkijan Kotnik B: Clostridium difficile: ali postaja pogostejši tudi v Sloveniji? Uvodnik, JAMA—SI, junij 2009, letnik 17, št. 3.

(39) Brown AC, Valiere A: Probiotics and Medical Nutrition Therapy. Nutr Clin Care. 2004; 7(2): 56–68.

(40) Lanbein K, Skalnik C: Veliki zdravstveni vodnik: Bolezni in terapije od Br do In. Založba Modita, Kranj, 2007, strani: 123.

(41) Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Orel R, Shamir R, Vandenplas Y, van Goudoever JB, Weizman Z: Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. JPGN Volume 62, Number 3, March 2016.

(42) Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P: Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect 2006; 12 (Suppl. 6): 2–18.

(43) Torpy JM: Vnetje debelega črevesa z bakterijo Clostridium difficile. JAMA-SI, junij 2009, letnik 17, št. 3.

(44) Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS in sod.; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis. 2001;32(3):331–351.

(45) Barr W, Smith A: Acute Diarrhea in Adults. Am Fam Physician. 2014 Feb 1;89(3): 180–9.

(46) Dinleyici EC, Eren M, Ozen M, Yargic ZA, Vandenplas Y: Effectiveness and safety of Saccharomyces boulardii for acute infectious diarrhea. Expert Opin Biol Ther. 2012 Apr;12(4):395–410.

(47) University of Illinois at Chicago, University Library: Evidence Based Medicine: PICO.

<http://researchguides.uic.edu/c.php?g=252338&p=3954402>. Dostopano: 3. 10. 2017

(48) Košnik V: Sistematični pregled in metaanaliza vpliva probiotikov na izboljšanje simptomov in preprečitev pojava diareje pri pacientih, zdravljenih z antibiotiki. Fakulteta za farmacijo: Magistrsko delo, Ljubljana 2016.

- (49) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman G. D, The PRISMA Group: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol.* 2009, 62, 1006–1012.
- (50) Cullis PS, Gudlaugsdottir K, Andrews J: A systematic review of the quality of conduct and reporting of systematic reviews and meta-analyses in paediatric surgery. *PLoS One.* 2017; 12(4): 0175213.
- (51) Braga LH, Pemberton J, DeMaria J, Lorenzo AJ: Methodological Concerns and Quality Appraisal of Contemporary Systematic Reviews and Meta-Analyses in Pediatric Urology. *J Urol.* Vol. 186, 266–272, July 2011.
- (52) Statistik.si: 7 usodnih napak pri empiričnem delu, ki vam zavirajo hitro diplomiranje in kako se jim izogniti?
<http://www.statistik.si/mapa/7-usodnih-napak.pdf>. Dostopano: 4. 10. 2017
- (53) Statistik.si. T-test: Kdaj ga uporabimo? Kakšni so pogoji? Kaj nam pove?
<http://www.statistik.si/storitve/statisticne-analize-testi/t-test/>. Dostopano 4. 10. 2017
- (54) SnapSurveys: What's the difference between qualitative and quantitative research?
<https://www.snapsurveys.com/blog/qualitative-vs-quantitative-research/>. Dostopano 4. 10. 2017
- (55) Shen NT, Maw A, Tmanova LL, Pino A, Ancy K, Crawford CV, Simon MS, Evans AT: Timely use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents Clostridium difficile Infection: a Systematic Review with Meta-Regression Analysis. *Gastroenterol.* (2017), doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.003.
- (56) Sinclair A, Xie X, Saab L, Dendukuri N: Lactobacillus probiotics in the prevention of diarrhea associated with Clostridium difficile: a systematic review and Bayesian hierarchical meta-analysis. 2016 CMAJ OPEN, 4(4).
- (57) Lau C, Chamberlain RS: Probiotics are effective at preventing Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Dovepress Int J Gen Med.* 2016;9 27–37.
- (58) McFarland LV: Probiotics for the Primary and Secondary Prevention of C. difficile Infections: A Meta-analysis and Systematic Review. *Antibiot.* 2015, 4, 160–178.
- (59) Pattani R, Palda VA, Hwang SW, Shah PS: Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis. *Open Med.* 2013;7(2): 56–67.

- (60) Goldenberg JZ, Ma SSY, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, Guyatt GH, Johnston BC: Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile* associated diarrhea in adults and children (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub3.
- (61) Johnston BC, Ma SSY, Goldenberg JZ, Thorlund K, Vandvik PO, Loeb M, Guyatt GH: Probiotics for the Prevention of *Clostridium difficile*–Associated Diarrhea. *Ann Intern Med*. 2012;157:878–888.
- (62) Jafarnejad S, Bidar SS, Speakman JR, Parastui K, Daneshi-Maskooni, Djafarian K: Probiotics Reduce the Risk of Antibiotic-Associated Diarrhea in Adults (18–64 Years) but Not the Elderly (>65 Years): A Meta-Analysis. *Nutrition in Clinical Practice*. ASPEN, Volume XX Number X, Month 201X 1–12, 2016.
- (63) Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF: Probiotics for treating acute infectious diarrhoea (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 11. Art. No.: CD003048.
- (64) Szajewska H, Kołodziej M: Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 1149–1157.
- (65) Szajewska H, Kołodziej M: Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 793–801.
- (66) Vernaya M, McAdam J, DeCoux Hampton M: Effectiveness of probiotics in reducing the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in elderly patients: a systematic review. *JBHI Database System Rev Implement Rep* 2017; 15(1):140–164.
- (67) Videlock EJ, Cremonini F: Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 1355–1369.
- (68) Ahmadi E, Alizadeh-Navaei R, Sadegh Rezai M: Efficacy of probiotic use in acute rotavirus diarrhea in children: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med* 2015; 6(4):187–195.
- (69) Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D: Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute gastroenteritis in children – updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 467–476.

- (70) Szajewska H, Kolaček S, Ruszczyński M: Meta-analysis shows limited evidence for using *Lactobacillus acidophilus* LB to treat acute gastroenteritis in children. 2013 Foundation Acta Pædiatrica. Published by John Wiley & Sons Ltd 2014 103, pp. 249–255.
- (71) Elliott EJ: Acute gastroenteritis in children. *BMJ*. 2007 Jan 6; 334(7583): 35–40.
- (72) Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D: Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Apr 15;25(8):871–81.
- (73) Surawitz, McFarland, Greenberg, Rubin, Fekety, Mulligan, Garcia, Brandmarker, Bowen, Borjal, Elmer: The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis*. 2000 Oktober; 31: 1012–7.
- (74) Tung J, Dolovich L, Lee C: Prevention of *Clostridium difficile* infection with *Saccharomyces boulardii*: A systematic review. *Can J Gastroenterol*. 2009 Dec; 23(12): 817–821.
- (75) McFarland VL: Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(4): 812–822.
- (76) Qamar A, Aboudola S, Warny M, Michetti P, Pothoulakis C, LaMont JT, Kelly CP: *Saccharomyces boulardii* Stimulates Intestinal Immunoglobulin A Immune Response to *Clostridium difficile* Toxin A in Mice. *Infect Immun*. 2001 Apr; 69(4): 2762–2765.
- (77) Buts JP, De Keyser N, De Raedemaeker L: *Saccharomyces boulardii* enhances rat intestinal enzyme expression by endoluminal release of polyamines. *Pediatr Res* 36: 522–527.
- (78) Wu ZJ, DU X, Zheng J: Role of *Lactobacillus* in the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med J (Engl)*. 2013 Nov;126(21):4154–61.
- (79) Johnson S, Maziade PJ, McFarland LV, Trick W, Donskey C, Currie B, Low DE, Goldstein EJ: Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? *Int J Infect Dis*. 2012 Nov;16(11):e786–92.
- (80) Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, Rogers TR, Want S, Rajkumar C, Bulpitt CJ: Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2007; 335:80.

- (81) McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S: Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol* 2016 March 21; 22(11): 3078–3104.
- (82) Bezlotoxumab (Zinplava) for Prevention of Recurrent *Clostridium Difficile* Infection. From *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics: JAMA* August 15, 2017 Volume 318, Number 7.
- (83) McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, Melcher SA, Bowen KE, Cox JL, Noorani Z: A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA*, 1994 Jun 22–29;271(24):1913–8.
- (84) Szajewska H, Mrukowicz J: Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Sep 1;22(5):365–72.
- (85) Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:583–590.
- (86) Shan LS, Hou P, Wang ZJ, Liu FR, Chen N, Shu LH, Zhang H, Han XH, Han XX, Cai XX, Shang YX, Vandenas Y: Prevention and treatment of diarrhoea with *Saccharomyces boulardii* in children with acute lower respiratory tract infections. *Benef Microbes*. 2013 Dec 1;4(4):329–34.
- (87) McFarland LV: Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol*. 2010 May 14; 16(18): 2202–2222.
- (88) Cruchet S, Furnes R, Maruy A, Hebel E, Palacios J, Medina F, Ramirez N, Orsi M, Rondon L, Sdepanian V, Xóchihua L, Ybarra M, Zablah RA: 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.
- (89) Erdeve O, Tiras U, Dallar Y: The probiotic effect of *Saccharomyces boulardii* in a pediatric age group. *J Trop Pediatr*. 2004 Aug; 50(4):234–6.
- (90) Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, Johnsen B, Shekelle PG: Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012 May 9;307(18):1959–69.

- (91) Can M, Beşirbelliöglu BA, Avcı İY, Beker CM, Pahsa A: Prophylactic *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: A prospective study. *Med Sci Monit*, 2006; 12(4): PI19–22.
- (92) Evans M, Salewski RP, Christman MC, Girard SA, Tompkins TA: Effectiveness of *Lactobacillus helveticus* and *Lactobacillus rhamnosus* for the management of antibiotic-associated diarrhoea in healthy adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr*. 2016 Jul;116(1):94–103.
- (93) Rusczyński M, Radzikowski A, Szajewska H: Clinical trial: effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jul;28(1):154–61.
- (94) McFarland LV: Deciphering meta-analytic results: a mini-review of probiotics for the prevention of paediatric antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infections. *Benef Microbes*. 2015;6(2):189–94.
- (95) Xie C, Li J, Wang K, Li Q, Chen D: Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in older patients: a systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 2015 Mar–Apr;13(2): 128–34.
- (96) Kmietowicz S: Probiotics do not prevent diarrhoea caused by antibiotics in older people, study finds. *BMJ* 2013;347:4994.
- (97) Duncan SH, Flint HJ: Probiotics and prebiotics and health in ageing populations. *Maturitas* 75, 2013, 44–50.
- (98) Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, Dias JA, Casali LG, Hoekstra H, Kolacek S, Massar K, Micetic-Turk D, Papadopoulou A, de Sousa JS, Sandhu B, Szajewska H, Weizman Z: *Lactobacillus GG* administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000 Jan;30(1):54–60.
- (99) Urbańska M, Szajewska H: The efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence. *Eur J Pediatr*. 2014 Oct;173(10):1327–37.
- (100) Van den Nieuwboer M, Claassen E, Morelli L, Guarner F, Brummer RJ: Probiotic and synbiotic safety in infants under two years of age. *Beneficial Microbes*: 5 (1) - Pages: 45–60.
- (101) Sanders ME, Akkermans LMA, Haller D, Hammerman C, Heimbach J, Hörmannspurger G, Huys G, Levy DD, Lutgendorff F, Mack D, Phothirath P, Solano-

Aguilar G, Vaughan E: Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes*, 2010 May–Jun; 1(3): 164–185.

(102) Gao XW, Mubasher M, Fang CY, Reifer C, Miller LE: 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* 2010; 105:1636–1641.

(103) Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, Vandenplas Y, Weizman Z: Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *JPGN* Volume 58, Number 4, April 2014.

(104) Szajewska H, Skorka A, Dylag M: Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2007; 25(3): 257–264.

(105) Riaz M, Alam S, Malik A, Ali SM: Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in acute childhood diarrhea: a double blind randomised controlled trial. *Indian J Pediatr.* 2012 Apr;79(4):478–82.

(106) Dinleyici EC, Kara A, Ozen M, Vandenplas Y: *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in different clinical conditions. *Expert Opin Biol Ther.* 2014 Nov;14(11):1593–609.

(107) Htwe K, Yee KS, Tin M, Vandenplas Y: Effect of *Saccharomyces boulardii* in the treatment of acute watery diarrhea in Myanmar children: a randomized controlled study. *Am J Trop Med Hyg.* 2008 Feb;78(2):214–6.

(108) Shornikova AV, Casas IA, Isolauri E, Mykkänen H, Vesikari T: *Lactobacillus reuteri* as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997 Apr;24(4):399–404.

(109) Shornikova AV, Casas IA, Mykkänen H, Salo E, Vesikari T: Bacteriotherapy with *Lactobacillus reuteri* in rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J.* 1997 Dec;16(12):1103–7.

(110) Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA: *Lactobacillus* Therapy for Acute Infectious Diarrhea in Children: A Meta-analysis. *Pediatrics*, April 2002, VOLUME 109 / ISSUE 4.

(111) Farthing M, Salam M, Lindberg G, Dite P, Khalif I, Salazar-Lindo E, Ramakrishna B, Goh KL, Thomson A, Khan A, Krabshuis J, LeMair A: Acute Diarrhea in Adults and

Children: A Global Perspective. WGO Guideline. J Clin Gastroenterol, Volume 47, Number 1, January 2013.

7. PRILOGE

PRILOGA A: PRISMA VPRAŠALNIK

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	

Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

PRILOGA B: AMSTAR VPRAŠALNIK

<p>1. Was an "a priori" design provided? The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p>2. Was there duplicate study selection and data extraction? There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p>3. Was a comprehensive literature search performed? At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p>4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion? The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p>5. Was a list of studies (included and excluded) provided? A list of included and excluded studies should be provided.</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p>6. Were the characteristics of the included studies provided? In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p>7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? 'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p>8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p>9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, I^2). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p>10. Was the likelihood of publication bias assessed? An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p>11. Was the conflict of interest stated? Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable</p>

PRILOGA C: 1) Predstavitev rezultatov PRISMA glede na vprašanja in sistematične preglede

Zap. št. vpr.	Vprašanje\zaporedno št. sistematičnega pregleda	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	deleži		
1	Naslov sistematičnega pregleda																					0.79	
3	Razlogi za sistematični pregled																						1.00
4	Cilji																						0.84
5	Protokol in registracija sistematičnega pregleda																						0.26
6	Navedba kriterijev za izbor študij																						0.95
7	Viri iskanja informacij																						0.84
8	Iskalni profil in strategije iskanja																						0.53
9	Izbor študij																						1.00
10	Zbiranje rezultatov																						0.79
11	Iskane informacije																						0.79
12	Tveganje pristranskosti v posamezni študiji																						0.79
13	Povprečje merjenih spremenljivk																						1.00
14	Sinteza rezultatov																						1.00
15	Tveganje pristranskosti v vseh študijah																						0.95
16	Dodatne analize																						0.84
17	Izbor študij																						0.79
18	Značilnosti študij																						0.89
19	Tveganje pristranskosti v posamezni študiji																						0.74
20	Rezultati posameznih študij																						1.00
21	Sinteza rezultatov																						1.00
22	Tveganje pristranskosti v vseh študijah																						0.74
23	Dodatne analize																						0.84
24	Povzetek dobljenih ugotovitev raziskave																						1.00
25	Omejitve raziskave																						0.89
26	Zaključki raziskave																						1.00
27	Sponsorstvo sistematičnega pregleda																						0.68
	deleži	1.00	0.88	0.69	0.73	0.92	0.96	0.81	0.92	0.96	0.85	0.88	0.88	0.77	0.85	0.54	0.77	0.81	0.92	0.88			

V razpredelnici zelena barva rezultatov pomeni pozitiven odgovor in rdeča negativen.

2) Predstavitev rezultatov PRISMA glede na vprašanje 2 in sistematične preglede

Vprašanje\zaporedno št. sistematičnega pregleda	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	deleži	
2. Structured summary																					0.89
2 a) Ozadje sistematičnega pregleda																					0.95
2 b) Cilji																					0.74
2 c) Viri iskanja študij																					0.42
2 d) Izbor študij in vključitveni kriteriji																					0.84
2 e) Zbiranje podatkov in obdelava rezultatov																					0.37
2 f) Rezultati																					0.84
2 g) Omejitve sistematičnega pregleda																					0.11
2 h) Zaključki																					1.00
2 i) Registracijska številka sistematičnega pregleda																					0.26
deleži	0.70	0.50	0.60	0.20	0.80	0.90	0.80	0.80	0.60	0.90	0.70	0.70	0.80	0.60	0.40	0.70	0.20	0.70	0.60		

V razpredelnici zelena barva rezultatov pomeni pozitiven odgovor in rdeča negativen.

PRILOGA D: Predstavitev rezultatov AMSTAR glede na vprašanja in sistematične preglede

Zap. št. vpr.	Vprašanje\zaporedno št. sistematičnega pregleda	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	deleži	
1	Ali je bil vnaprej podan protokol sistematičnega pregleda?																					0.26
2	Ali sta (vsaj) dva raziskovalca neodvisno sodelovala pri izboru študij in zbiranju podatkov?																					0.53
3	Ali so izvedli popoln pregled literature?																					0.95
4	Ali so vključili pregled sive literature?																					0.63
5	Ali so objavili seznam vključenih in izključenih študij?																					0.37
6	Ali so prikazali značilnosti vključenih študij?																					0.95
7	Ali so vrednotili in dokumentirali kvaliteto vključenih študij?																					0.79
8	Ali so kvaliteto vključenih študij upoštevali ob oblikovanju zaključkov?																					0.63
9	Ali so bile metode za sintezo rezultatov primerne?																					1.00
10	Ali so vrednotili morebitno tveganje pristranskosti?																					0.84
11	Ali je bilo prisotno nasprotje interesov?																					0.42
	deleži	0.91	0.55	0.27	0.45	0.64	1.00	0.64	1.00	0.55	0.91	0.82	0.82	0.64	0.55	0.36	0.45	0.73	0.91	0.55		

V razpredelnici zelena barva rezultatov pomeni pozitiven odgovor in rdeča negativen.

PRILOGA E: Preglednica s podatki o sistematičnih pregledih, ki so preučevali vpliv probiotikov na preprečevanje infekcije s *C. difficile*

ZAPOREDNO ŠTEVILO ČLANKA IN REVJIJA OBJAVE	AVTOR	POPULACIJA	INTERVENCIJA	NAMEN INTERVENCIJE: PREVENTIVA ALI ZDRAVLJENJE	KOMPARACIJA	VRSTE IZIDOV
1 <i>Gastroenterology</i> (2017)	Shen, Maw, Tmanova, Pino, Ancy, Crawford, Simon, Evans	Hospitalizirani odrasli pacienti, ki se zdravijo z antibiotiki.	Probiotiki za preprečevanje okužbe s <i>Clostridium difficile</i> .	Preventiva.	Placebo ali brez kontrole.	Primarni izid – pojavnost okužb s <i>Clostridium difficile</i> , sekundarni izid – ostali stranski učinki.
2 <i>CMAJ Open</i> (2016)	Sinclair, Xie, Saab, Dendukuri	Odrasli pacienti, ki se zdravijo z antibiotiki.	Probiotični sev – <i>Lactobacillus</i> za preprečevanje okužbe s <i>Clostridium difficile</i> .	Preventiva.	Placebo.	Pojavnost diareje zaradi okužbe s <i>Clostridium difficile</i> v bolnišnici.
3 <i>Dove press</i> (2016)	Lau, Chamberlain	Pediatrični in odrasli pacienti, ki se zdravijo z antibiotiki.	Kombinacije sevov <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Saccharomyces</i> za preprečevanje okužbe s <i>Clostridium difficile</i> .	Preventiva.	Placebo in/ali brez kontrole.	Pojavnost diareje zaradi okužbe s <i>Clostridium difficile</i> .
4 <i>Antibiotics</i> (2015)	McFarland	Pediatrični in odrasli pacienti, ki se zdravijo z antibiotiki.	Probiotični sevi: <i>Saccharomyces boulardii</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> , <i>L. casei</i> in 2 mešanici: <i>L. acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium bifidum</i> in <i>L. acidophilus</i> + <i>L. casei</i> + <i>L. rhamnosus</i> .	Preventiva.	Placebo in/ali brez kontrole.	Primarni izid – pojavnost okužb s <i>Clostridium difficile</i> , sekundarni izid – ponovitev okužb s <i>Clostridium difficile</i> .
6 <i>Cochrane Database Syst. Rev.</i> (2017)	Goldenberg, Ma, Saxton, Martzen, Vandvik, Thorlund, Guyatt, Johnston	Pediatrični in odrasli pacienti, ki se zdravijo z antibiotiki.	Probiotiki za preprečevanje diareje, povezane z okužbo s <i>Clostridium difficile</i> .	Preventiva.	Placebo, aktivna komparacija ali brez kontrole.	Primarni izid – pojavnost diareje zaradi okužbe s <i>Clostridium difficile</i> , sekundarni izidi – pojavnost okužbe s <i>Clostridium difficile</i> , stranski učinki, incidenca diareje, povezane z jemanjem probiotikov, trajanje zdravljenja v bolnišnici.
7 <i>Ann. Intern. Med.</i> (2012)	Johnston, Ma, Goldenberg, Thorlund, Vandvik, Loeb, Guyatt	Pediatrični in odrasli pacienti, ki se zdravijo z antibiotiki.	Probiotiki za preprečevanje diareje, povezane z okužbo s <i>Clostridium difficile</i> .	Preventiva.	Placebo in/ali brez kontrole.	Pojavnost diareje zaradi okužbe s <i>Clostridium difficile</i> .
13 <i>JB1 Database of Sys. Rev. and Impl Rep.</i> (2017)	Vernaya, McAdam, Hampton	Starejši pacienti, ki se zdravijo z antibiotiki.	Probiotiki za preprečevanje ali ponovitev diareje, povezane z okužbo s <i>Clostridium difficile</i> .	Preventiva.	Placebo.	Pojavnost diareje zaradi okužbe s <i>Clostridium difficile</i> .

ZAP. ŠT.	GLAVNI REZULTAT	MODEL STALNIH ALI MODEL NAKLJUČNIH UČINKOV	HETEROGENOST RAZISKAV	SUBANALIZE	SKLEPI	PRISMA	AMSTAR
1	Relativno tveganje: 0.42 (95 % CI: 0.30–0.57; P < .001).	Model naključnih učinkov.	I2 = 0.0 %; P = 0.56.	Čas začetka intervencije glede na čas začetka terapije z antibiotiki, pristranskost, formulacija probiotikov, sevi probiotikov in kombinacije (<i>L. acidophilus</i> ; <i>L. acidophilus</i> + <i>B. bifidum</i> ; <i>L. acidophilus</i> + <i>B. bifidum</i> + <i>B. lactis</i> ; <i>L. acidophilus</i> + <i>L. bulgaricus</i> + <i>B. bifidum</i> + <i>S. thermophilus</i> ; <i>L. acidophilus</i> + <i>L. casei</i> ; <i>L. acidophilus</i> + <i>L. paracasei</i> + <i>B. lactis</i> ; <i>L. casei</i> + <i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i> ; <i>L. casei</i> Shirota; <i>L. rhamnosus</i> GG; <i>L. rhamnosus</i> GG + <i>L. acidophilus</i> + <i>B. lactis</i> ; <i>S. boulardii</i>).	Probiotiki so učinkoviti pri preprečevanju okužbe s <i>Clostridium difficile</i> . Najbolj učinkoviti so ob dajanju v prvih dveh dneh po začetku terapije z antibiotiki.	26	10
2	Relativno tveganje: 0.42 (95 % CI: 0.29–0.59).	Model naključnih učinkov.	I2 = 4 %.	Kvaliteta študije, tip probiotika (<i>Lactobacillus</i> ; mešanica), odmerek probiotika (dihotomno in kontinuirano), sponzorstvo, delež primerov z diarejo zaradi okužbe s <i>Clostridium difficile</i> v kontrolni skupini (dihotomno in kontinuirano).	Statistična in klinična heterogenost zmanjšata zanesljivost rezultatov o učinkovitosti <i>Lactobacillus</i> pri preventivi okužbe s <i>Clostridium difficile</i> .	23	6
3	Relativno tveganje: 0.395 (95 % CI: 0.294–0.531; P < .001).	Model naključnih učinkov.	I2 = 0.0 %; P = 0.751.	Sev probiotika (<i>Lactobacillus</i> ; <i>Bifidobacterium</i> ; <i>Saccharomyces</i> ; mešanica), starostne populacije, oskrba znotraj ali zunaj bolnišnice.	Probiotiki so učinkoviti pri preprečevanju diareje, povezane z okužbo s <i>Clostridium difficile</i> .	18	3
4	Relativno tveganje: 0.36 (95 % CI: 0.27–0.48)	Model stalnih učinkov.	I2 = 17.2 %, P = 0.23.	Starostne populacije, dnevni odmerek probiotika, sevi probiotikov in kombinacije (<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG; <i>L. casei</i> ; <i>Saccharomyces boulardii</i> ; <i>L. acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium bifidum</i> ; <i>L. acidophilus</i> + <i>L. casei</i> + <i>L. rhamnosus</i>).	<i>S. boulardii</i> , <i>L. casei</i> , mešanica <i>L. acidophilus</i> + <i>B. bifidum</i> in mešanica <i>L. acidophilus</i> + <i>L. casei</i> + <i>L. rhamnosus</i> so učinkoviti pri preventivi okužbe s <i>Clostridium difficile</i> , ne pa tudi <i>L. rhamnosus</i> GG.	19	5
6	Relativno tveganje: 0.36 (95 % CI: 0.26–0.51).	Model naključnih učinkov.	I2 = 0 %; P = 0.75.	Odmerek probiotika, sev probiotika, starostne populacije, tveganje za pristranskost..	Probiotiki so učinkoviti pri preventivi diareje, povezane z okužbo s <i>Clostridium difficile</i> , ne pa tudi pri zmanjšanju pojavnosti okužbe s <i>Clostridium difficile</i> .	25	11
7	Relativno tveganje: 0.34 (9 % CI: 0.24–0.49).	Model naključnih učinkov.	I2 = 0 %; P = 0.79.	Starostne populacije, odmerek probiotika, sevi probiotikov in kombinacije (<i>L. acidophilus</i> + <i>L. casei</i> ; <i>L. rhamnosus</i> ; <i>S. boulardii</i> ; drugi; mešanica), število sevov (eden ali več), tveganje za pristranskost.	Probiotiki so učinkoviti pri preventivi diareje, povezane z okužbo s <i>Clostridium difficile</i> .	21	7
13	Razmerje obov: 0.66 (95 % CI: 0.26–1.66).	Model naključnih učinkov.	I2 = 46 %; P = 0,21.	Tip probiotika, število sevov in odmerek probiotika.	Probiotiki niso učinkoviti pri zmanjšanju pojavnosti diareje zaradi okužbe s <i>Clostridium difficile</i> pri starejši populaciji.	20	7

PRILOGA F: Preglednica s podatki o sistematičnih pregledih, ki so preučevali vpliv probiotikov na zdravljenje ali preprečevanje diareje, povezane z jemanjem antibiotikov

ZAPOREDNO ŠTEVILO ČLANKA IN REVLIJA OBJAVE	AVTOR	POPULACIJA	INTERVENCIJA	NAMEN INTERVENCIJE: PREVENTIVA ALI ZDRAVLJENJE	KOMPARACIJA	VRSTE IZIDOV
8 <i>Cochrane Database Syst. Rev.</i> (2015)	Goldenberg, Lytvyn, Steurich, Parkin, Mahant, Johnston	Pediatrični pacienti, ki se zdravijo z antibiotiki.	Probiotiki za preprečevanje diareje, povezane z jemanjem antibiotikov in/ali za izboljšanje stanja.	Preventiva in/ali zdravljenje.	Placebo, aktivna komparacija ali brez kontrole.	Primarni izid – pojavnost diareje, povezane z jemanjem antibiotikov, število in vrsta stranskih učinkov, sekundarni izid – povprečje trajanja diareje in pogostost odvajanja blata.
9 <i>Nutr. Clin. Pract.</i> (2016)	Jafarnejad, Shab-Bidar, Speakman, Parastui, Daneshi-Maskooni, Djafarian	Pediatrični in odrasli pacienti, ki se zdravijo z antibiotiki.	Probiotiki za zdravljenje diareje, povezane z jemanjem antibiotikov.	Zdravljenje.	Placebo, aktivna komparacija ali brez kontrole.	Pojavnost diareje, povezane z jemanjem antibiotikov.
11 <i>Aliment. Pharmacol. Ther.</i> (2015)	Szajewska, Kołodziej	Pediatrični in odrasli pacienti, ki se zdravijo z antibiotiki.	Probiotični sev – <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> za preprečevanje diareje, povezane z jemanjem antibiotikov.	Preventiva.	Placebo in/ali brez kontrole.	Primarni izid – pojavnost diareje in/ali diareje, povezane z jemanjem antibiotikov, sekundarni izidi – pojavnost diareje zaradi okužbe s <i>Clostridium difficile</i> , potreba po prekinitvi zdravljenja z antibiotiki, potreba po hospitalizaciji zaradi diareje, potreba po intravenski rehidraciji in stranski učinki.
12 <i>Aliment. Pharmacol. Ther.</i> (2015)	Szajewska, Kołodziej	Pediatrični in odrasli pacienti, ki se zdravijo z antibiotiki.	Probiotični sev – <i>S. boulardii</i> za preprečevanje diareje, povezane z jemanjem antibiotikov.	Preventiva.	Placebo in/ali brez kontrole.	Primarni izid – pojavnost diareje in/ali diareje, povezane z jemanjem antibiotikov, sekundarni izidi – pojavnost diareje zaradi okužbe s <i>Clostridium difficile</i> , potreba po prekinitvi zdravljenja z antibiotiki, potreba po hospitalizaciji zaradi diareje, potreba po intravenski rehidraciji in stranski učinki.
14 <i>Aliment. Pharmacol. Ther.</i> (2012)	Vidlock EJ, Cremonini F.	Pediatrični in odrasli pacienti, ki se zdravijo z antibiotiki.	Probiotiki za preprečevanje diareje, povezane z jemanjem antibiotikov.	Preventiva.	Placebo.	Pojavnost diareje med/po antibiotičnem zdravljenju.

ZAP. ŠT.	GLAVNI REZULTAT	MODEL STALNIH ALI MODEL NAKLJUČNIH UČINKOV	HETEROGENOST RAZISKAV	SUBANALIZE	SKLEPI	PRISMA	AMSTAR
8	Relativno tveganje: 0.46 (95 % CI: 0.35–0.61).	Model naključnih učinkov.	I2 = 55 %; P = 0.0009.	Sev probiotika, odmerek probiotika, definicija diareje, povezane z jemanjem antibiotikov, tveganje za pristranskost, število sevov (eden ali več), sponzorstvo, oskrba v znotraj ali zunaj bolnišnice.	Probiotiki so učinkoviti pri preventivi diareje, povezane z jemanjem antibiotikov.	24	11
9	Model stalnih učinkov: Relativno tveganje: 0.69 (95 % CI: 0.62–0.76) Model naključnih učinkov: 0.58 (95 % CI: 0.48–0.71).	Model stalnih in naključnih učinkov.	I2 = 58 %; $\chi^2 = 69.12$; P < 0.0001.	Sev probiotika, starostne populacije, oskrba znotraj ali zunaj bolnišnice, tveganje za pristranskost.	Probiotiki so učinkoviti pri preventivi diareje, povezane z jemanjem antibiotikov pri odraslih pacientih, ne pa tudi pri starejši populaciji.	25	6
11	Relativno tveganje: 0.49 (95 % CI: 0.29–0.83).	Model naključnih učinkov.	I2 = 69 %, $\chi^2 = 31.81$, P = 0.0004.	Starostne populacije, indikacije antibiotične terapije (različne infekcije, vključujoč <i>H. pylori</i>).	Probiotični sev – <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> je učinkovit pri preprečevanju diareje, povezane z jemanjem antibiotikov.	23	9
12	Relativno tveganje: 0.47 (95 % CI: 0.38–0.57).	Model naključnih učinkov.	I2 = 30 %, $\chi^2 = 28.44$, P = 0.10.	Starostne populacije, indikacije antibiotične terapije (različne infekcije, vključujoč <i>H. pylori</i>).	Probiotični sev – <i>S. boulardii</i> je učinkovit pri preprečevanju diareje, povezane z jemanjem antibiotikov.	23	9
14	Relativno tveganje: 0.53 (95 % CI 0.44–0.63).	Model naključnih učinkov.	I2 = 44 %; P = 0.004.	Starostna populacija, tveganje pristranskosti, probiotični sevi, indikacije antibiotične terapije.	Probiotiki so učinkoviti pri preventivi diareje, povezane z antibiotičnim zdravljenjem.	22	6

PRILOGA G: Preglednica s podatki o sistematičnih pregledih, ki so preučevali vpliv probiotikov na zdravljenje ali preprečevanje diareje, povezane z jemanjem antibiotikov, in preprečevanje infekcije s *C. difficile*

ZAPOREDNO ŠTEVILO ČLANKA IN REVLIJA OBJAVE	AVTOR	POPULACIJA	INTERVENCIJA	NAMEN INTERVENCIJE: PREVENTIVA ALI ZDRAVLJENJE	KOMPARACIJA	VRSTE IZIDOV
5 <i>Open med.</i> (2013)	Pattani, Palda, Hwang, Shah	Hospitalizirani odrasli pacienti, ki se zdravijo z antibiotiki.	Probiotiki za preprečevanje diareje, povezane z jemanjem antibiotikov, in/ali preprečevanje okužbe s <i>Clostridium difficile</i> .	Preventiva.	Placebo in/ali brez kontrole.	Pojavnost diareje, povezana z jemanjem antibiotikov, in/ali pojavnost okužb s <i>Clostridium difficile</i> .
19 <i>Magistrska naloga</i> (2016)	Košnik	Pediatrični in odrasli pacienti, ki se zdravijo z antibiotiki.	Probiotiki za preprečevanje in skrajšanje trajanja diareje, povezane z jemanjem antibiotikov, in za preprečevanje nadaljne okužbe s <i>Clostridium difficile</i> .	Preventiva.	Placebo.	Pojavnost diareje, povezane z jemanjem antibiotikov, trajanje diareje, pojavnost okužbe s <i>Clostridium difficile</i> .

ZAP. ŠT.	GLAVNI REZULTAT	MODEL STALNIH ALI MODEL NAKLJUČNIH UČINKOV	HETEROGENOST RAZISKAV	SUBANALIZE	SKLEPI	PRISMA	AMSTAR
5	Relativno tveganje: diareja, povezana z jemanjem antibiotikov: 0.61 (95 % CI: 0.47–0.79), okužba s <i>Clostridium difficile</i> : 0.37 (95 % CI: 0.22–0.61)	Model naključnih učinkov.	Diareja, povezana z jemanjem antibiotikov: I2= 39%; P = 0.06, okužba s <i>Clostridium difficile</i> : I2= 0 %; P = 0.71.	Kvaliteta študije, trajanje zdravljenja, sevi probiotikov (<i>Lactobacillus</i> , <i>Saccharomyces boulardii</i>).	Probiotiki so učinkoviti pri preventivi diareje, povezane z jemanjem antibiotikov, in pri preventivi okužbe s <i>Clostridium difficile</i> .	24	7
19	Pojavnost diareje – relativno tveganje: 0.52 (95 % CI: 0.42–0.65), trajanje diareje – srednja razlika: – 1,44dni (95 % CI: - 2,19–0,691,4 dni), pojavnost okužbe s <i>Clostridium difficile</i> – relativno tveganje: 0,42 (95 % CI: 0,27–0,68).	Model naključnih učinkov.	Pojavnost diareje: I2 = 57 %, P < 0.00001, trajanje diareje: I2 = 78 %, P = 0,0002, pojavnost okužbe s <i>Clostridium difficile</i> : I2 = 16 %, P = 0,0003.	Starostna populacija, dnevni odmerek probiotika, sev probiotika, število sevov (eden ali več), vpliv probiotikov na vrsto okužbe, sponzorstvo.	Probiotiki so učinkoviti pri preventivi in skrajšanju trajanja diareje, povezane z jemanjem antibiotikov in so učinkoviti tudi pri zmanjšanju verjetnosti nadaljne okužbe s <i>Clostridium difficile</i> .	23	6

PRILOGA H: Preglednica s podatki o sistematičnih pregledih, ki so preučevali vpliv probiotikov na zdravljenje ali preprečevanje akutne diareje

ZAPOREDNO ŠTEVILO ČLANKA IN REVLIJA OBJAVE	AVTOR	POPULACIJA	INTERVENCIJA	NAMEN INTERVENCIJE: PREVENTIVA ALI ZDRAVLJENJE	KOMPARACIJA	VRSTE IZIDOV
10 <i>Cochrane Database Syst. Rev.</i> (2010)	Allen, Martinez, Gregorio, Dans	Pediatrični in odrasli pacienti, ki imajo akutno diarejo.	Probiotiki za zdravljenje akutne diareje.	Zdravljenje.	Placebo in/ali brez kontrole.	Primarni izid – trajanje diareje, diareja, ki traja več kot 4 dni, pogostost odvajanja blata na 2. dan po vpeljavi intervencije, sekundarni izid – diareja, ki traja več kot 3 dni, pogostost odvajanja blata na 3. dan po vpeljavi intervenciji.
15 <i>Expert Opin. Biol. Ther.</i> (2012)	Dinleyici, Eren, Ozen, Yargic, Vandenplas	Pediatrični in odrasli pacienti, ki imajo akutno diarejo.	Probiotični sev – <i>S.bouardii</i> za zdravljenje akutne diareje.	Zdravljenje.	Placebo, aktivna komparacija ali brez kontrole.	Trajanje akutne diareje.
16 <i>Caspian J. Intern. Med.</i> (2015)	Ahmadi, Alizadeh-Navaei, Rezaei	Pediatrični pacienti, ki imajo akutno diarejo.	Probiotiki za zdravljenje akutne diareje.	Zdravljenje.	Placebo in/ali podobni pripravki brez probiotika.	Trajanje akutne diareje.
17 <i>Acta Paediatr.</i> (2014)	Szajewska, Rusczyński, Kolaček	Pediatrični pacienti, ki imajo akutno diarejo.	Probiotični sev – <i>Lactobacillus acidophilus LB</i> za zdravljenje akutne diareje.	Zdravljenje.	Placebo in/ali brez kontrole.	Trajanje akutne diareje.
18 <i>Aliment. Pharmacol. Ther.</i> (2013)	Szajewska, Skórka, Rusczyński, Gieruszczak-Białek	Pediatrični pacienti, ki imajo akutno diarejo.	Probiotični sev – <i>Lactobacillus GG</i> za zdravljenje akutne diareje.	Zdravljenje.	Placebo in/ali brez kontrole.	Primarni izid – trajanje diareje, količina izločenega blata, sekundarni izid – delež otrok z diarejo v različnih intervalih, delež otrok z diarejo, ki traja več kot 7 dni, trajanje hospitalizacije in stranski učinki.

ZAP. ŠT.	GLAVNI REZULTAT	MODEL STALNIH ALI MODEL NAKLJUČNIH UČINKOV	HETEROGENOST RAZISKAV	SUBANALIZE	SKLEPI	PRISMA	AMSTAR
10	Trajanje diareje - srednja razlika: 24.76 ur (95 % CI: 15.9–33.6), diareja, ki traja več kot 4 dni – RR = 0.41 (95 % CI: 0.32–0.53) pogostost odvajanja blata na 2. dan po vpeljani intervenciji – srednja razlika: 0.80 (95 % CI: 0.45–1.14).	Model naključnih in stalnih učinkov.	Trajanje diareje – I2 = 97 % diareja, ki traja več kot 4 dni – I2 = 71 % pogostost odvajanja blata na 2. dan po vpeljani intervenciji – I2 = 75 %.	Sev probiotika, število sevov (eden ali več), živi ali neživi probiotiki, starostne populacije, patogeni, ki povzročajo diarejo, oskrba v znotraj ali zunaj bolnišnice (resnost stanja diareje), umrljivost in regionalne razlike.	Probiotiki so učinkoviti pri izboljšanju akutne diareje.	22	10
15	Tehtana srednja razlika: –0.99dni (95 % CI: –1.40–(–0.58)).	Model naključnih učinkov.	I2 = 83 %; P < 0.00001.	/	<i>S.bouardii</i> skrajša trajanje akutne diareje.	14	4
16	Standardiziran a srednja razlika: –0.41 (95 % CI: –0.56–(–0.25)).	Model naključnih učinkov.	I2 = 39.9 %; P= 0.046.	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> in ne-LGG probiotične skupine.	Probiotiki skrajšajo trajanje akutne diareje.	20	5
17	Srednja razlika: –21.6h (95 % CI: –26.5 –(–16.6)).	Model stalnih učinkov.	I2 = 24 %; P = 0.27.	/	<i>Lactobacillus acidophilus LB</i> skrajša trajanje akutne diareje.	21	8
18	Trajanje diareje – srednja razlika: –1.05 (–1.7–(–0.40)), količina izločenega blata – srednja razlika: 8.97 (–86.26–(104.2)).	Model naključnih učinkov.	Trajanje diareje: I2 = 98 %; P < 0.00001, količina izločenega blata: I2 = 98 %; P < 0.00001.	Odmerek probiotika LGG, študije izvedene v Evropi in izven nje, oskrba znotraj ali zunaj bolnišnice, cepljenost proti rotavirusu, vzročnost diareje.	<i>Lactobacillus GG</i> skrajša trajanje akutne diareje.	24	10