

Die effek van probiotika op die simptome en immunoglobulienvlakke van prikkelbare dermsindroom

M. Viljoen,* A Panzer, A. Koorts, P. Henn en J.B. van den Bogaerde
Departement Fisiologie, Universiteit van Pretoria

E. Horn
Die Landbounavorsingsraad

UITTREKSEL

*Die medisinale gebruik van natuurlike plantmateriaal en voedselaanvullings is vinnig besig om veld te wen. Probiotika word deur die Voedseldirektoraat van die Departement van Gesondheid as voedselaanvulling beskou en van hierdie preparate is reeds geregistreer. In hierdie dubbelblinde studie is die invloed van probiotika (*Lactobacillus acidophilus* en *Bifidobacterium longum* en *bifidum*) op die simptome en sirkulerende immunoglobulienvlakke van pasiënte met prikkelbare dermsindroom (PDS) ondersoek. Vier en twintig pasiënte wat aan die Drossman-kriteria vir die diagnose van PDS voldoen het, is gerandomiseer om óf probiotika óf plasebo vir 28 dae te ontvang. Die serumvlakke van die immunoglobulene IgG, IgA en IgM, sowel as die gastrointestinale simptome, is voor en na behandeling bepaal. Die simptome is beoordeel volgens 'n klinies erkende skaal vir gastrointestinale verstourings. Die nabehandelingimmunoglobulienvlakke het nie betekenisvol van die voorbehandelingvlakke verskil nie. Al 12 pasiënte op probiotika het die 28 dae-behandeling voltooi en die verbetering in simptome was hoogs betekenisvol ($p=0.0001$). Van die plasebogroep pasiënte het gedurende die proeftydperk besluit dat die preparaat geen resultate lewer nie en die neem daarvan gestaak. Daar was 'n kleiner maar steeds betekenisvolle verbetering in die simptome van die van die 7 pasiënte wat die 28 dae-behandeling op plasebo voltooi het ($p=0.0473$). 'n Opvolgstudie word aangedui deur die resultate.*

ABSTRACT

The Effects of Probiotics on Symptoms and Immunoglobulin Levels of Patients with Irritable Bowel Syndrome

*The medicinal use of natural plant materials and food supplements is gaining in popularity. The Food Directorate of the Department of Health considers probiotics as a food supplement. In this double blind controlled pilot study the effects of probiotic treatment (*Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium longum* and *bifidum*) were evaluated on the symptoms and immunoglobulin levels of patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS). Twenty-four patients who fulfilled the Drossman criteria for the diagnosis of IBS were randomised to receive either probiotics or a placebo for 28 days. Immunoglobulins IgG, IgA and IgM were measured and symptoms were rated (according to a clinically recognised questionnaire serving as a rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with IBS) before and after treatment. The improvement in symptoms was statistically highly significant in the probiotic group ($p = 0.0001$, paired t-test). Some patients treated with placebo decided that the treatment was ineffective and stopped taking it. The 7 who completed the trial showed an improvement in symptoms, but this was only marginally significant ($p = 0.0473$, paired t-test). Serum immunoglobulin levels did not differ significantly. Larger studies to confirm the beneficial effects of probiotic bacteria on the symptoms of patients with IBS are indicated.*

INLEIDING

Prikkelbare dermsindroom (PDS) is 'n sindroom van abdominale pyn en versteurde gastrointestinale funksie en is dikwels die oorsaak van tot 50% van alle verwysings na gastrointestinale klinieke.^{1,2,3} Alhoewel PDS nie lewensgevaarlik is nie, is dit 'n toestand wat 'n dramatiese negatiewe impak op die lewenskwaliteit het. Die etiopatogenese van PDS is nog nie heeltemal duidelik nie, maar stres,^{4,5,6} vroeëre seksuele molestering,⁷ en faktore in die dieet^{8,9,10,11} word dikwels geïmpliseer. Daar is ook sterk aanduidings dat verminderde vlakke en verstourings in die normale gastrointestinale flora mag bydra tot die opgeblasenheid en diarree van PDS.^{12,13}

Probiotika word gedefinieer as lewende mikrobiale voedselaanvulling wat die gasheer bevoordeel deur 'n verbetering in die gastrointestinale mikroflorabalans. Probiotika kan byvoorbeeld help om die gastrointestinale skans te versterk,¹⁴ adhesie en aktivering van patogene organismes te verminder^{15,16}

en, deur die produksie van kortkettingvetsure, die proliferasie van patogene organismes te inhibeer.^{17,18,19} 'n Verdere voordeel van probiotiese bakterieë word bemiddel deur hulle invloed op die immuunstelsel. Dit is bekend dat probiotika die vermoë het om fagosietfunksie te bevorder, om immunoglobuliensintese te bevorder en om die sitokienprofiel van die gastrointestinale kanaal te wysig.^{17,20,21}

Dit is reeds redelik goed bewys dat verstourings in gastrointestinale funksie as gevolg van infeksie of antibiotika deur die mondelike inname van probiotika genormaliseer kan word.^{14,17,22} Die inname van jogurt vir gastrointestinale probleme berus op dié waarneming. Die doel van hierdie studie was om die invloed van probiotika op die simptome en immunoglobulienvlakke van pasiënte met PDS te ondersoek. Daar is 'n sterk subjektiewe element betrokke by die simptome van PDS en vorige studies op die invloed van probiotiese mikro-organismes op PDS het gemengde resultate opgelewer.^{23,24,25,26}

* Korrespondensie-outeur (viljoen@medic.up.ac.za)

PASIËNTE EN METODES

Vier en twintig pasiënte wat voldoen het aan die Drossman-kriteria vir die diagnose van PDS,²⁷ en wat nie op daardie stadium op enige medikasie was nie, is deur 'n gastroenteroloog gewerf vir deelname aan die studie. Etiese goedkeuring vir die uitvoering van die studie is verkry en alle deelnemende pasiënte het skriftelik toestemming tot die studie gegee. Pasiënte is gerandomiseer om of geliofiliseerde bakterieë van die genera *Lactobacillus* en *Bifidobacterium* (totale lewensvatbare telling 2.54×10^9 kolonievormende eenhede per kapsule), of soortgelyke plasebo-bevattende kapsules, ses maal per dag in te neem. Die geliofiliseerde bakterieë is verkry van die firma Bioflora CC. Die primêre navorser het dus nie geweet watter pasiënte die probiotika en watter die plasebo ingeneem het nie. Nadat die ingeligte pasiënte toestemming verleen het en voor die eerste inname van die kapsules is bloedmonsters geneem vir die bepaling van immunoglobulienvlakke en die graad van die gastrointestinale simptome is met behulp van die kliniese aanvaarde vraelyste/skale²⁸ bepaal. Die beoordelingskaal het onder andere die volgende simptome gradeer: abdominale pyn, sooibrand, suurregurgitasie, suigsensasies in die epigastrium, naarheid en braking, borborigmie, abdominale uitsetting, eruktasie, toename in flatus, verminderde stoelgang, vermeerderde stoelgang, los stoelgang, harde stoelgang, dringende behoefte aan maaglediging en die gevoel van onvolledige maaglediging. Die resultate wat verkry is voordat daar begin is met die neem van die kapsules word vervolgens na verwys as Dag 0-resultate en die na 28 dae van die neem van die kapsules as Dag 28-resultate.

RESULTATE

In die probiotikagroep het die gemiddelde telling van die kliniese simptome verander van 19.83 op Dag 0 tot 9.74 op Dag 28 wat 'n gemiddelde verskil van 10.083 (SA = 5.6802; n = 12) in die graad van die simptome tussen voorbehandeling na nabehandeling verteenwoordig. In die plasebogroep het net sewe van die 12 pasiënte die 28 dae-deelname aan die studie voltooi – van die pasiënte wie se simptome vererger het, of wat geen effek waargeneem het nie, het die neem van die kapsules gestaak. Die gemiddelde telling van die kliniese simptome in die oorblywende sewe het verander van 22.83 op Dag 0 na 9.28 op Dag 28 met 'n gemiddelde verskil van 9.28 (SA = 9.8778; n = 7) tussen voor- en nabehandeling. Die verbetering in kliniese simptome van voor- na nabehandeling in die probiotikagroep was hoogs betekenisvol ($p = 0.0001$). Geen van die immunoglobulien se vlakke het betekenisvol oor die verloop van die studie verander nie. Pasiënte in die plasebogroep wat die studie voltooi het, het 'n marginaal betekenisvolle verbetering in gastrointestinale simptome getoon ($p = 0.0473$). Die gemiddelde serum-immunoglobulienvlakke tussen die twee groepe pasiënte het voor die aanvang van die behandeling nie betekenisvol van mekaar verskil nie (voorbehandeling-vergelyking vir IgG: $p = 0.2136$; IgA: $p = 0.3119$; IgM: $p = 0.3205$) en daar was geen betekenisvolle verskil in die vlakke tussen Dag 0 en Dag 28 nie.

BESPREKING

In hierdie studie is aangetoon dat orale inname van *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* en *Bifidobacterium bifidum* die gastrointestinale simptome van PDS verbeter. Dit is redelik om aan te neem dat die nabehandelingverbetering wat waargeneem is vir proefpersone van die plasebogroep toegeskryf kan word

aan die feit dat sommige pasiënte van wie die simptome vererger of nie verbeter het nie hulle aan die studie onttrek het en dat die nabehandeling-gemiddelde van die plasebogroep die resultate van daardie pasiënte wat spontaan 'n marginaal betekenisvolle verbetering ondervind het, verteenwoordig. Die studie kon nie vorige studies se resultate oor die stimulerende effek van probiotika op die immunoglobulienvlakke bevestig nie.²⁰ Ons resultate word egter ondersteun deur waarnemings wat daarop dui dat die toediening van probiotika nie lei tot 'n algemene verhoging in immunoglobulienvlakke nie.²⁹

GEVOLGTREKKING

Die resultate van hierdie studie toon 'n hoogs betekenisvolle verbetering in die gastrointestinale simptome van IBS na 28 dae van behandeling met *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* en *Bifidobacterium bifidum* en bevestig die moontlikheid dat probiotika kan bydra tot normalisering van versteurde gastrointestinale funksie. 'n Groter studie word aangedui waarin die simptome weekliks beoordeel word om die moontlikheid van onttrekking uit die plasebogroep te omseil.

LITERATUURVERWYSINGS

- Drossman, D.A., Grant, Thompson, W. (1992). The Irritable Bowel Syndrome: Review and a graduated multicomponent treatment approach, *Annals of Internal Medicine*, **116**(12 pt 1), 1009 – 1016.
- Tally, N.J., Gabriel, S.E., Harmsen, W.S., Zinsmeister, A.R., Evans, R.W. (1995). Medical costs in community subjects with Irritable Bowel Syndrome, *Gastroenterology*, **109**, 1736 – 1741.
- Tally, N.J., Phillips, S.F., Melton, J., Wiltgen, C., Zinsmeister, A.R. (1989). A patient questionnaire to identify bowel disease, *Annals of Internal Medicine*, **111**, 671 – 674.
- Drossman, D.A., McKee, D.C., Sandler, R.S. (1988). Psychosocial factors in the Irritable Bowel Syndrome: a multivariate study of patients and nonpatients with Irritable Bowel Syndrome, *Gastroenterology*, **95**, 701 – 708.
- Rolfe, R.D. (2000). The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health, *Journal of Nutrition*, **130**(2S), 396S – 402S.
- Whitehead, W.E., Bosmajian, L., Zonderman, A.B., Costa, P.T., Schuter, M.M. (1988). Symptoms of psychologic distress associated with Irritable Bowel Syndrome, *Gastroenterology*, **95**, 709 – 714.
- Drossman, D.A., Leserman, J., Nachman, G. (1990). Sexual and physical abuse in women with functional or organic gastrointestinal disorders, *Annals of Internal Medicine*, **113**, 828 – 833.
- Bently, S.J., Pearson, D.J., Rix, K.J.B. (1983). Food hypersensitivity in Irritable Bowel Syndrome, *Lancet*, **2**, 295 – 297.
- Jones, A.V., McLaughlan, P., Shorthouse, M., Workman, E., Hunter, J.O. (1982). Food intolerance: A major factor in the pathogenesis of Irritable Bowel Syndrome, *Lancet*, **2**, 1115 – 1117.
- Nanda, R., James, R., Smith, H., Dudley, C.R., Jewell, D.P. (1989). Food intolerance and the Irritable Bowel Syndrome, *Gut*, **30**, 1099 – 1104.
- Zwetchkenbaum, J.F., Burakoff, R. (1988). Food allergy and the Irritable Bowel Syndrome, *American Journal of Gastroenterology*, **83**(9), 901 – 904.
- O'Sullivan, M., Morain, C.O. (1996). Probiotics in the treatment of Irritable Bowel Syndrome (IBS) - A randomised double blind placebo controlled crossover study, *Gastroenterology*, **108**, A727.
- Simon, G.L., Gorbach, S.L. (1984). Intestinal flora in Health and Disease, *Gastroenterology*, **86**, 174 – 193.
- Salminen, S., Isolauri, E., Salminen, E. (1996). Clinical uses of probiotics for stabilising the gut mucosal barrier: Successful

- strains and future challenges, *Antonie van Leeuwenhoek*, **70**, 347 – 358.
15. Conway, P.L., Gorbach, S.L., Goldin, B.R. (1987). Survival of lactic acid bacteria in the human stomach and adhesion to intestinal cells, *Journal of Dairy Science*, **70**, 1 – 12.
16. Gupta, P.K., Mital, B.K., Garg, S.K. (1996). Characterization of *Lactobacillus acidophilus* strains for use as dietary adjunct, *International Journal of Food Microbiology*, **29**, 105 – 109.
17. Isolauri, E., Juntunen, M., Rautanen, T., Sillanakee, P., Koivula, T. (1991). A human *Lactobacillus* strain (*L. casei* strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children, *Pediatrics*, **88**(1), 90 – 97.
18. Mishra, C. (1996). Production of antimicrobial substances by probiotics, *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, **5**, 20 – 24.
19. Richardson, D. (1996). Probiotics and product innovation, *Nutrition Food Science*, **4**, 27 – 33.
20. Erickson, K.L., Hubbard, N.E. (1999). Probiotic immunomodulation in health and disease, *Journal of Nutrition*, **130**, 403S – 409S.
21. Schiffrin, E.J., Rochat, F., Link-Amster, H., Aeschlimann, J.M., Donnet-Hughes, A. (1995). Immunomodulation of human blood cells following the indigestion of lactic acid bacteria, *Journal of Dairy Science*, **78**(3), 491 – 497.
22. Mitsuoka, T. (1996). Intestinal flora and human health, *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, **5**, 2 – 9.
23. Bazzocchi, G., Gionchetti, P., Almerigi, P.F., Amadini, C., Campieri, M. (2002). Intestinal microflora and oral bacteriotherapy in irritable bowel syndrome, *Digestive and Liver Diseases*, **34**(Suppl 2), S48 – S53.
24. Kim, H.J., Camilleri, M., McKinzie, S., Lempke, M.B., Burton, D.D., Thomforde, G.M., Zinsmeister, A.R. (2003). A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, **17**(7), 895 – 904.
25. Sen, S., Mullan, M.M., Parker, T.J., Woolner, J.T., Tarry, S.A., Hunter, J.O. (2002). Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on colonic fermentation and symptoms of irritable bowel syndrome, *Digestive Diseases and Sciences*, **47**(11), 2615 – 2620.
26. Spanier, J.A., Howden, C.W., Jones, M.P. (2003). A systematic review of alternative therapies in the irritable bowel syndrome, *Archives of Internal Medicine*, **163**(3), 265 – 274.
27. Drossman, D.A., Sandler, R.S., McKee, D.C., Lovitz, A.J. (1982). Bowel patterns among subjects not seeking health care: Use of a questionnaire to identify a population with bowel dysfunction, *Gastroenterology*, **83**, 529 – 534.
28. Svendlund, J., Sjödin, I., Dotevall, G. (1988). GSRS - A clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with Irritable Bowel Syndrome and peptic ulcer disease, *Digestive Diseases and Sciences*, **33**(2), 129 – 134.
29. Fang, H., Elina, T., Heikki, A., Seppo, S. (2000). Modulation of humoral immune response through probiotic intake, *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, **29**(1), 47 – 52.