

Darmproblemen; het belang van een gezonde darmflora

Twee miljoen Nederlanders hebben te kampen met een chronische spijsverteringsziekte (Maag Lever Darm Stichting, 2006). Verreweg de meeste klachten houden rechtstreeks verband met een verstoorde darmfunctie. De symptomen variëren van krampen, diarree, bloedverlies en incontinentie tot obstipatie, voedselovergevoeligheid en huidklachten. Voor zowel chronische als acute darmproblemen kunnen probiotica helpen om symptomen te voorkomen of te verlichten. Een goed functionerende darm begint immers bij een gezonde microbiota. Een inleiding hierop is in het artikel 'Inleiding op de darmwerking en probiotica'.

Acute darmproblemen

Darmkrampen en diarree zijn de typische kenmerken van een acuut darmprobleem. Acute vormen van diarree zijn antibiotica-geassocieerde diarree, reizigersdiarree, rotavirusdiarree en darmkrampen bij zuigelingen. Ook een voedselvergiftiging kan een acute oorzaak zijn. Probiotica kunnen helpen de klachten te voorkomen, te verminderen of te verhelpen⁽¹⁾.

Darmklachten na antibioticumgebruik

Eén van de belangrijkste neveneffecten van antibioticumtherapie is een verstoring van de darmmicrobiota, wat klinisch kan leiden tot antibiotica-geassocieerde diarree (AAD). De mate van verstoring hangt af van het spectrum van het antibioticum (meer effect bij breedspectrum antibiotica en antibiotica gericht tegen de anaerobe flora), de dosis, de toedieningsroute, de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen en de in vivo-halfwaardetijd van het antibioticum. In diverse studies is het effect van antibiotica op de samenstelling van de darmmicrobiota onderzocht⁽²⁾. Probiotica kunnen helpen deze klachten te verminderen of zelfs te voorkomen. Lees het artikel 'Probiotica en antibiotica' voor meer informatie hierover.

Reizigersdiarree

Van alle reizigers krijgt 20-50% diarree, ongeacht het land van bestemming. In veel gevallen gaat reizigersdiarree na een paar dagen vanzelf over. Bij 3% van de reizigers houdt de diarree langer aan dan twee weken; bij de helft van hen zelfs langer dan dertig dagen. De oorzaak ligt over het algemeen in besmet voedsel of drinkwater, maar ook klimaatverandering en de stress van het reizen kunnen een verstoorde darmmicrobiota veroorzaken.

De toxineproducerende *Escherichia coli* wordt als belangrijkste veroorzaker van reizigersdiarree gezien. Er zijn diverse studies waaruit blijkt dat probiotica preventief kunnen worden ingezet, zo blijkt uit een meta-analyse⁽¹⁰⁾. Door toediening van voldoende probiotische stammen hebben pathogenen minder kans om zich te vermenigvuldigen. Probiotische stammen kunnen bovendien endogene toxines wegvangen en antimicrobiële stoffen produceren tegen pathogenen^(11,12).

Rotavirusdiarree

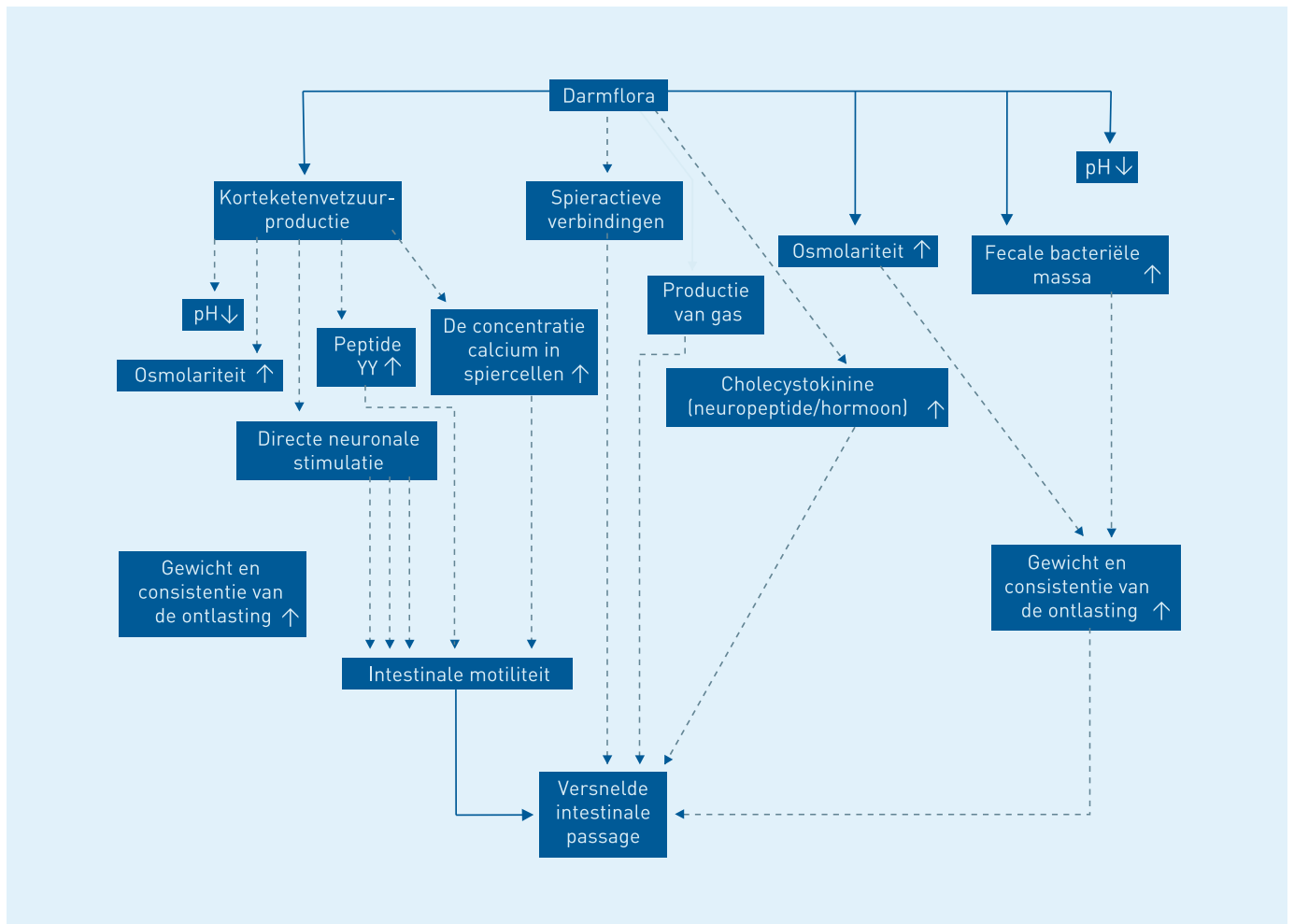
Deze vorm van diarree, geïnduceerd door het rotavirus, komt vooral voor bij jonge kinderen. Probiotica kunnen zowel preventief als curatief toegepast worden. Preventief ingezet, bijvoorbeeld in ziekenhuizen waar men met het virus kampt, kunnen probiotica de incidentie van infecties verlagen⁽¹³⁾. Curatief kunnen probiotica worden ingezet tegen rotavirus-gerelateerde enteritis bij jonge kinderen van 1 maand tot 2 jaar oud. Behandeling van met rotavirus besmette kinderen met probiotica in combinatie met veel extra vocht, verminderde de duur van de diarree, de koorts en het braken⁽¹⁴⁾. Bij kinderen in crèches, behandeld met 10^{10} kve (kolonievormende eenheden) probiotica, verminderde de duur van de acute gastro-enteritis. Er is meer effect meetbaar naarmate er snel (< 60 uur na infectie) met probiotica wordt gestart⁽¹⁵⁾.

Darmkrampen bij zuigelingen

Te veel voeding of bepaalde voedingsstoffen kunnen de nog onvolgroeide darm van een zuigeling irriteren, waardoor darmkrampen ontstaan. Bij 10-30% van de kinderen is dit het geval, met name in de eerste drie maanden. Moedermelk bevordert de rijping van de darm, onder meer door een bifidogeen effect. Onder het bifidogeen effect wordt verstaan het gunstige effect van onder andere inuline en oligofruuctose op de productie van toxische metabolieten en de ontwikkeling van het immuunsysteem⁽¹⁶⁾. Probiotica, toegevoegd aan zuigelingenflesvoeding, verminderden bij gezonde kinderen de incidentie van kolieken. Bovendien hoefden aan deze groep minder vaak antibiotica te worden toegediend⁽¹⁷⁾.

Darmklachten door lactose-intolerantie

Lactose-intolerantie geeft het beeld van algemene buikklachten, zoals krampen, diarree, een opgeblazen gevoel en flatulentie. Bij deze aandoening wordt, door een verlaagde activiteit van het enzym bèta-D-galactosidase, lactose onvoldoende gehydrolyseerd in de dunne darm, waardoor het de dikke darm onveranderd bereikt. Daar wordt de onverteerde lactose door de darmmicrobiota gefermenteerd tot organische zuren, koolstofdioxide en waterstofgas. Deze fermentatieproducten veroorzaken, samen met het osmotisch gedreven watertransport naar



Afbeelding 1 Invloed van probiotica op de motiliteit van de darm

het colon, de klachten. Probiotica kunnen een belangrijke rol spelen bij het opheffen van lactose-intolerantie door het hydrolyseren van lactose in het ferment of in het darmlumen door bacteriële bèta-D-galactosidase-activiteit⁽¹⁸⁾. Ook het ondersteunen van het darmepitheel door probiotische micro-organismen kan de intestinale activiteit van bèta-D-galactosidase stimuleren, wat kan helpen de vertering van lactose te verbeteren. Het aantal melkzuurbacteriën dat levend de dikke darm bereikt moet wel voldoende hoog zijn voor het opheffen van lactose-intolerantie.

Prikkelbare Darm Syndroom

Het Prikkelbare Darm Syndroom (PDS) is een verzamelnaam voor allerlei darmklachten, zoals constipatie, diarree, flatulentie en krampen. De oorzaak van deze aandoening is onduidelijk. Stress is een factor die de klachten doet verergeren. Voedingsmiddelen die fructose of lactose bevatten, worden vaak slecht verdragen. Complementaire behandelingen gebaseerd op eliminatie van bepaalde voedingsmiddelen, ontspanningsoefeningen, psychologische begeleiding en voedingsaanpassingen, doen klachten afnemen⁽¹⁹⁾.

Er is een aantal studies gedaan naar de samenstelling van de darmmicrobiota bij mensen met PDS. De resultaten stemmen niet altijd overeen.

Dit ligt waarschijnlijk aan de uiteenlopende methoden van onderzoek. Duidelijk is wel dat de samenstelling verschillend is ten opzichte van de darmmicrobiota van gezonde mensen⁽²⁰⁾. Kenmerkend is dat deze waarschijnlijk per PDS-patiënt anders, maar ook instabiel is⁽²¹⁾. Elke samenstelling zal immers voor andere klachten zorgen. Constipatie en diarree worden veroorzaakt door stammen met in principe een tegenovergestelde werking. Een overgroei van fermenterende bacteriën leidt tot flatulentie. In een aantal studies wordt een verminderd aantal lactobacillen en bifidobacteriën gevonden bij PDS-patiënten, in één onderzoek in combinatie met een verhoogd aantal enterobacteriën^(20, 22, 23). Lactobacillen en bifidobacteriën zijn belangrijk voor het ontbinden en het absorberen van galzuren. Wanneer er minder van deze bacteriën aanwezig zijn, kan dit leiden tot een verhoogde concentratie galzuren in het lumen. Dit kan een verhoogde vochtexcretie uit de cellen van de colon tot gevolg hebben en diarree veroorzaken. Een andere studie linkt PDS met diarree aan een verminderd aantal lactobacillen en een verhoogd aantal *Veillonella sp* aan PDS met constipatie⁽²⁴⁾. Het is niet mogelijk om te onderzoeken of de veranderde samenstelling een oorzaak of gevolg is van PDS. Hoewel klinische resultaten niet eenduidig zijn, zouden probiotica kunnen helpen om PDS-klachten te verminderen.

De diversiteit in darmmicrobiota-samenstelling tussen patiënten en ook de instabiliteit bij de patiënt zelf, zorgt ervoor dat het lastig is om hierin te adviseren. Het lijkt erop dat niet elke patiënt gebaat is bij dezelfde stam en aangezien ook overgroei van bepaalde stammen klachten kan veroorzaken, is het zaak deze niet te stimuleren. Probiotica kunnen, bijvoorbeeld bij mensen met constipatie, fermentatieprocessen verbeteren en constipatie verminderen⁽²⁵⁾. Het is een proces van 'trial and error' om het juiste probioticum voor de patiënt te vinden.

Daarnaast zijn er enkele aanwijzingen dat ook het immuunsysteem in enige mate betrokken is bij PDS, met name bij PDS ontstaan na een infectie⁽²⁶⁾. Ook reageren mensen met PDS vaak overgevoelig op sommige voedingsmiddelen. Het kan helpen om de vertering van voedingsstoffen te ondersteunen. Dit kan door bescherming van de darmwand, zodat de functionaliteit daarvan behouden blijft. Daarnaast kunnen enzymen helpen om PDS-klachten te verminderen. Het enzym bromelaïne zou op beide vlakken (vertering en immuunsysteem) de darm kunnen ondersteunen.

Bromelaïne is een algemene naam voor de familie van sulfhydryl bevattende proteolytische enzymen, verkregen uit de ananasplant. Ingegenomen tijdens de maaltijd verlicht bromelaïne PDS-klachten door de vertering te ondersteunen. Daarnaast is bromelaïne bekend als een ontstekingsremmende stof⁽²⁷⁾. Het remt bijvoorbeeld de migratie van neutrofielen naar de plaats van ontsteking⁽²⁸⁾. Wanneer er sprake is van een (beginnende) inflammatie bij PDS, zou bromelaïne kunnen helpen dit proces te verminderen. Andere enzymen, zoals cellulase, lipase en protease, kunnen als spijsverteringshulp tijdelijk verlichting van klachten geven.

Chronische obstipatie

Obstipatie kan worden gedefinieerd als de moeilijke passage van harde of zeer weinig stoelgang. Veel bewegen, voldoende drinken en vezelrijk eten zijn belangrijke leefregels in de behandeling van chronische obstipatie. Daarnaast kan een aantal stoffen de stoelgang bevorderen.

Fructo-oligosachariden (FOS) behoren tot de groep niet-verteerbare vezels. FOS kunnen de groei of het metabolisme van gunstige bacteriën in de dikke darm bevorderen omdat ze als voedsel dienen voor deze groep. Ze hebben een prebiotisch effect. In verschillende studies zijn probiotica (en prebiotica) ingezet om de darmmotiliteit te verbeteren en fecale enzymactiviteiten, zoals azoreductase en bèta-glucuronidase, te verminderen.

In een review uit 2010 over het gebruik van probiotica bij obstipatie, werden 5 RCTs met in totaal 377 personen geïnccludeerd. Bij volwassenen (n = 266) werkten *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus casei Shirota* en *Escherichia coli Nissle 1917* positief op defecatiefrequentie en consistentie van de ontlasting. Bij kinderen (n = 111) liet *L. casei rhamnosus Lcr35* een positief effect zien, in tegenstelling tot *L. rhamnosus GG*⁽²⁹⁾.

Ook is bij een aantal studies bij ouderen met constipatie een positief effect geconstateerd. In een van die studies met een probiotisch preparaat lieten de ouderen in de proefgroep een toename zien van 24% in de defecatiefrequentie. Bovendien werd een verminderde fecale enzymactiviteit gemeten. In de placebogroep werden geen effecten gemeten⁽³⁰⁾. Er is één studie waarin de consumptie van *Bifidobacterium animalis* is getest bij ouderen tussen de 60 en de 75 jaar, waarbij hun orofecale passagetijd 40-55 uur of soms nog meer bedroeg. Na veertien dagen inname van de probiotica was de passagetijd significant korter. Hoe groter de dosis probioticum, des te sterker het resultaat⁽³¹⁾.

Oplosbare vezels - vlozaad, appelvezels - stimuleren de stoelgang en kunnen aanvullend naast een probioticum worden ingezet om de stoelgang te stimuleren. De enzymactiviteit van planten zoals gember en artisjok harmoniseren de spijsvertering en verminderen het risico op obstipatie.

Malabsorptiesyndroom

Malabsorptiesyndromen zijn aandoeningen die optreden doordat voedingsstoffen uit het voedsel niet goed vanuit de dunne darm in de bloedbaan worden opgenomen. Malabsorptie komt voor als een aandoening de vertering van voedsel negatief beïnvloedt of rechtstreeks de opname van voedingsstoffen verstoort. Aandoeningen die voldoende vermenging van voedsel met maagzuur en verteringsenzymen belemmeren, kunnen de vertering verstoren. Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn bij een maagresectie. Bij pancreatitis, cystische fibrose, afsluiting van de galbuis en lactose-intolerantie produceert het lichaam onvoldoende gal of enzymen die nodig zijn voor het verteren van voedsel. Te veel maagzuur of te veel verkeerde soorten bacteriën in de dunne darm kunnen ook de vertering verstoren. Aandoeningen die het slijmvlies van de darm of de darmwand beschadigen kunnen de opname verstoren. Dit is onder meer het geval bij infecties, bij gebruik van bijvoorbeeld neomycine (een antibioticum) en alcohol, bij coeliakie en bij de ziekte van Crohn. Normaal bestaat de darmbekleding uit plooiën, aangeduid als villi en de nog kleinere microvilli. Deze creëren een enorm oppervlak voor opname. Alles wat dit oppervlak verkleint, zal opname verminderen. Het is duidelijk dat operatieve verwijdering van een deel van de darm het beschikbare oppervlak verkleint. Opname wordt ook verminderd door aandoeningen die de passage van stoffen door de darmwand naar de bloedbaan tegengaan. Als er sprake is van malabsorptie van micronutriënten is supplementie van extra nutriënten dé methode om een deficiëntie te voorkomen.

In het artikel 'Probiotica ter ondersteuning van het darmepitheel' kunt u meer informatie vinden over het gebruik van probiotica bij een beschadigde darmwand, een probleem dat onder andere kan worden veroorzaakt door chronische darmontstekingen, zoals bij de ziekte van Crohn.

Darmparasieten

Naast de voor velen bekende veroorzakers van infectieziekten, zoals bacteriën en virussen, kunnen ook parasieten ziekten veroorzaken. Parasieten zijn meer complexe organismen: eencellige (protozoa), zoals amoeben, maar ook meercellige organismen, zoals wormen. Bepaalde darmparasieten, bijvoorbeeld *Giardia lamblia*, blijven plakken aan of koloniseren het darmslijmvlies en veroorzaken misselijkheid, braken, diarree en een algeheel gevoel van malaise. De ziekte die hier het gevolg van is, giardiasis, komt meer voor in koude streken. Als de ziekte aanhoudt (chronisch wordt), kan de opname van voedingsstoffen door het lichaam worden verhinderd. Een andere darmparasiet, *Cryptosporidium*, veroorzaakt dunne diarree die soms gepaard gaat met buikkramp, misselijkheid en braken. Infectie met zowel *Giardia* als *Cryptosporidium* vindt meestal plaats door het drinken van verontreinigd water. Bepaalde plantaardige middelen kennen antiparasitaire eigenschappen. Allicine uit knoflook bijvoorbeeld, is in de jaren negentig van de vorige eeuw al effectief bevonden tegen entamoeben en *Giardia lamblia* (32). Maar ook oregano, artemisia, tijm, berberine en pao d'arco hebben antiparasitaire eigenschappen. Ook weipoeder is een uitstekende voedingsbodem voor de darmmicrobiota. Sommige parasieten, zoals *Dientamoeba fragilis*, zijn echter niet te bestrijden met uitsluitend plantaardige middelen. *Giardia* is ook goed te behandelen met uitsluitend natuurlijke producten. Een tijdelijke aanpassing van de voeding (bijvoorbeeld glutenvrij) is daarbij meestal wel noodzakelijk voor een goed resultaat. De juiste doseringen voor de mens zijn moeilijk vast te stellen. Bij zowel plantaardige middelen als reguliere medicatie is een probioticum ter ondersteuning van de darmmicrobiota op zijn plaats. Bij chronische darmklachten zou er aandacht moeten zijn voor diagnostiek via detectie van darmparasieten, een mogelijke oorzaak van deze klachten. Parasitaire infecties kunnen microbiologisch worden vastgesteld, maar tegenwoordig ook door middel van DNA-analyse (PCR).

Candidiasis

Candida is een gist of schimmel die van nature voorkomt in de microbiota en de vagina. De meest voorkomende soorten zijn *Candida albicans*, *Candida tropicalis* en *Candida parapsilosis*. Normaal gesproken kunnen deze schimmels geen kwaad, maar bij overgroei, vaak veroorzaakt door het gebruik van antibiotica of immunosuppressors, kunnen ze de darmwand of vagina infecteren en leiden tot diverse darm-, huid- en vaginale klachten. In ernstige vorm kan *Candida* de darmwand dermate beschadigen dat infecties in het bloed kunnen komen en op die manier het hele lichaam bereiken. Het is dus zaak om overgroei te voorkomen of om bij dysbiose de balans zo snel mogelijk te herstellen. Voor bijvoorbeeld HIV-patiënten is het voorkomen van een infectie zelfs van levensbelang.

De meeste systemische candida-infecties komen waarschijnlijk oorspronkelijk uit het maag-darmkanaal. Het ligt voor de hand dat de behandeling dan ook daar zou moeten starten. Een optie is het oraal toedienen van probiotica. In vitro is remming van de groei van *Candida albicans* door probiotica aangetoond (33). Ook in klinische studies zijn de resultaten veelbelovend. Er worden voornamelijk preventieve effecten genoemd. In een RCT bleken probiotica bijvoorbeeld effectief te zijn ter preventie van *Candida*-overgroei bij een behandeling met breed spectrum antibiotica (34). Maar ook in de behandeling van candidiasis zijn positieve resultaten geboekt met het gebruik van probiotica. Een overzicht hiervan is gegeven in een review van Mailänder et al. uit 2011 (35). Probiotica herstellen in de strijd tegen candidiasis niet alleen de balans in de microbiota, maar dragen bijvoorbeeld bij ratten ook bij aan het herstel van een door *Candida* beschadigde maagwand en stimuleren bij muizen het immuunsysteem (36, 37).

Bij een vaginale *Candida albicans*-infectie bleken oraal ingenomen probiotica met *Lactobacillus rhamnosus* en *Lactobacillus fermentum* effectief in het verbeteren van de vaginale microbiota (38). Martinez et al. bevestigden in een RCT de gunstige werking van *Lactobacillus rhamnosus* en *Lactobacillus reuteri* bij vrouwen met een vaginale *Candida*-infectie (39). Orale inname van deze twee laatstgenoemde stammen kan ook de behandeling van bacteriële vaginose, vaak veroorzaakt door een overgroei van *Gardnerella vaginalis*, ten goede komen (40).

Verder bevatten grapefruitzaad en knoflook verbindingen die bekend staan om hun antibacteriële en antimycotische werking (41, 42, 43). Ook glucosinolaten uit andere groenten, met name broccoli, hebben een antifungale werking (44).

Blaasontsteking

Terugkerende blaasontsteking is voor veel vrouwen een hardnekkige en vaak ook pijnlijke klacht. Vaak worden antibiotica voorgeschreven, wat voor een enkele keer niet schadelijk is. Echter, een regelmatig gebruik van antibiotica verhoogt het risico op resistentie en brengt weer andere klachten met zich mee, zoals een verzwakte microbiota met diarree tot gevolg. Daarom zijn veel vrouwen op zoek naar meer 'natuurlijke' middelen om hun klachten te verminderen. Cranberry is een welbekend natuurlijk product dat kan worden gebruikt ter preventie van blaasontsteking. Maar ook orale toediening van probiotica, bijvoorbeeld *Lactobacillus crispatus*, is een veilige, natuurlijke manier om de kans op steeds terugkerende blaasontsteking te verkleinen (45, 46).

Referenties

1. Novak J, Katz JA. Probiotics and prebiotics for gastrointestinal infections. *Curr Infect Dis Rep*, 2006. 8(2):103-9.
2. Hidding I, Koning C. Probiotics in the prevention and treatment of antibiotic associated diarrhoea. *Agro Food Industry*, 2005. 16(4).
3. Madden JA et al. Effect of probiotics on preventing disruption of the intestinal microflora following antibiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Int Immunopharmacol*, 2005. 5(6):1091-7.
4. Hempel S et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2012. 307(18):1959-69.
5. Johnston BC et al. Probiotics for the Prevention of Clostridium difficile-Associated Diarrhea - A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 2012. 157(12):878-88.
6. Avadhani A, Miley H. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile-associated disease in hospitalized adults - A meta-analysis. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 2011. 23(6):269-74.
7. Goldenberg JZ et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *The Cochrane library*, 2013.
8. Beaugerie L, Petit JC. Microbial-gut interactions in health and disease. Antibiotic-associated diarrhoea. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2004. 18(2):337-52.
9. Van Vlem B et al. Immunomodulating effects of antibiotics: literature review. *Infection*, 1996. 24(4):275-91.
10. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis*, 2007. 5(2):97-105.
11. Paton AW et al. Recombinant probiotics for treatment and prevention of enterotoxigenic Escherichia coli diarrhea. *Gastroenterology*, 2005. 128(5):1219-28.
12. Paton AW, Morona R, Paton JC. Designer probiotics for prevention of enteric infections. *Nat Rev Microbiol*, 2006. 4(3):193-200.
13. Guarino A, Vecchio AL, Canani RB. Probiotics as prevention and treatment for diarrhea. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2009. 25(1):18-23.
14. Grandy G et al. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children. *BMC Infectious Diseases*, 2010. 10.
15. Rosenfeldt V et al. Effect of probiotic Lactobacillus strains on acute diarrhea in a cohort of nonhospitalized children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J*, 2002. 21(5):417-9.
16. Meyer D, Stasse-Wolthuis M. The bifidogenic effect of inulin and oligofructose and its consequences for gut health. *Eur J Clin Nutr*, 2009. 63(11):1277-89.
17. Saavedra JM et al. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr*, 2004. 79(2):261-7.
18. Honda H et al. Beta-Galactosidase, phospho-beta-galactosidase and phospho-beta-glucosidase activities in lactobacilli strains isolated from human faeces. *Letters in Applied Microbiology*, 2007. 45(5):461-6.
19. Stange R. (Naturopathic dietary treatment in functional disorders). *MIMW Fortschr Med*, 2006. 148(7):34-6.
20. Kassinen A et al. The Fecal Microbiota of Irritable Bowel Syndrome Patients Differs Significantly From That of Healthy Subjects. *Gastroenterology*, 2007. 133(1):24-33.
21. Maukonen J et al. Prevalence and temporal stability of selected clostridial groups in irritable bowel syndrome in relation to predominant faecal bacteria. *Journal of Medical Microbiology*, 2006. 55(5):625-633.
22. Kerckhoffs APM et al. Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. *World Journal of Gastroenterology*, 2009. 15(23):2887-92.
23. Si JM et al. Intestinal microecology and quality of life in irritable bowel syndrome patients. *World Journal of Gastroenterology*, 2004. 10(12):1802-5.
24. Malinen E et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *American Journal of Gastroenterology*, 2005. 100(2):373-82.
25. Koebnick C et al. Probiotic beverage containing Lactobacillus casei Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation. *Can J Gastroenterol*, 2003. 17(11):655-9.
26. Spiller RC. Infection, immune function, and functional gut disorders. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 2004. 2(6):445-55.
27. Müller S et al. Placebo-controlled randomized clinical trial on the immunomodulating activities of low- and high-dose bromelain after oral administration - New evidence on the antiinflammatory mode of action of bromelain. *Phytotherapy Research*, 2013. 27(2):199-204.
28. Fitzhugh DJ et al. Bromelain treatment decreases neutrophil migration to sites of inflammation. *Clinical Immunology*, 2008. 128(1):66-74.
29. Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: Probiotics for functional constipation. *World Journal of Gastroenterology*, 2010. 16(1):69-75.
30. Ouwehand AC et al. Effect of probiotics on constipation, fecal azoreductase activity and fecal mucin content in the elderly. *Ann Nutr Metab*, 2002. 46(3-4):159-62.
31. Hamilton-Miller JM. Probiotics and prebiotics in the elderly. *Postgrad Med J*, 2004. 80(946):447-51.
32. Lun ZR et al. Antiparasitic activity of diallyl trisulfide (Dasuansu) on human and animal pathogenic protozoa (Trypanosoma SP, Entamoeba histolytica and Giardia lamblia) in vitro. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 1994. 74(1):51-9.
33. Hronek M et al. (Antifungal effect in selected natural compounds and probiotics and their possible use in prophylaxis of vulvovaginitis). *Ceska Gynekol*, 2005. 70(5):395-9.
34. Kumar S et al. Evaluation of efficacy of probiotics in prevention of Candida colonization in a PICU - a randomized controlled trial. *Critical Care Medicine*, 2013. 41(2):565-72.
35. Mailänder-Sánchez D, Wagener J, Schaller M. Potential role of probiotic bacteria in the treatment and prevention of localised candidosis. *Mycoses*, 2011. 55(1):17-26.
36. Brzozowski T et al. Influence of gastric colonization with Candida albicans on ulcer healing in rats: Effect of ranitidine, aspirin and probiotic therapy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2005. 40(3):286-296.
37. Wagner RD et al. Effects of probiotic bacteria on humoral immunity to Candida albicans in immunodeficient bg/bg-nu/nu and bg/bg-nu/+ mice. *Revista Iberoamericana de Micología*, 2000. 17(2):55-9.
38. Reid G et al. Oral use of Lactobacillus rhamnosus GR-1 and L. fermentum RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2003. 35(2):131-4.

39. Martinez RCR et al. Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14. *Letters in Applied Microbiology*, 2009. 48(3):269-74.
40. Martinez RC et al. Improved cure of bacterial vaginosis with single dose of tinidazole (2 g), *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, and *Lactobacillus reuteri* RC-14: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can J Microbiol*, 2009. 55(2):133-8.
41. Yousuf S et al. Effect of diallyldisulphide on an antioxidant enzyme system in *Candida* species. *Canadian Journal of Microbiology*, 2010. 56(10):816-21.
42. Yousuf S et al. Effect of garlic-derived allyl sulphides on morphogenesis and hydrolytic enzyme secretion in *Candida albicans*. *Medical Mycology*, 2011. 49(4):444-8.
43. Krajewska-Kulak E et al. (Effects of grapefruit extract on the growth yeast-like fungi from *Candida albicans* strains). *Medical Mycology*, 2001. 8(2):91-5.
44. Górska K, Dynowska M. Fungistatic properties of glucosinolates - Minimal inhibitory concentration (MIC). *MIC*, 2012. 19(1):12-6.
45. Falagas ME et al. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: A review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Drugs*, 2006. 66(9):1253-61.
46. Stapleton AE et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clinical Infectious Diseases*, 2011. 52(10):1212-7.