

# Probiotikumok és a terhesség

Wacha Judit dr. ■ Szijártó Attila dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sebészeti Klinika, Budapest

Az orvostudományban a terhesség gondozás komoly kihívást jelent, hiszen az anya és gyermek sorsát megpecsételhetik a jó vagy rossz terápiás döntések. A terhesség alatt bekövetkező betegségek fokozott veszélyt jelentenek. Kezelésüket az is nehezíti, hogy a gyógyszerek többségének terhesség alatti alkalmazása kifejezetten ellenjavallt. A hangsúlyt célszerű a megelőzésre fordítani, mégpedig olyan biztonságos, természetbarát készítmények megismerésével és széles körű alkalmazásával, amelyek bizonyítottan hatásosak az egészségmegőrzésben, egyes betegségek megelőzésében és kezelésében. A probiotikumok és prebiotikumok napjainkban egyre inkább a tudományos kutatások középpontjába kerültek. Nő azoknak a klinikai vizsgálatoknak és publikációknak a száma, amelyek alapján meggyőződhetünk arról, hogy ezeknek helyük lehet az evidencián alapuló orvoslásban. A terhes anya és a magzat ellátása különösen megköveteli, hogy egészségmegőrzésük területén a teljes biztonságra törekedjünk. Jelen tanulmányunkban áttekintjük a probiotikumok terhesség alatti, illetve a perinatalis szakban történő alkalmazásának az emberi szervezetre kifejtett rövid és hosszú távú egészségügyi hatásait, előnyeit és biztonságosságát. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 420–426.

**Kulcsszavak:** probiotikum, prebiotikum, immunmoduláció

## Probiotics and pregnancy

Prenatal care is one of the great challenges in the medicine. Aims of therapies and protocols may influence the life of mothers and babies. Diseases occurring during pregnancy are dubious, because of their potential danger and difficulties in their treatment strategy. Prevention must be emphasized using safe and natural drugs. Pre- and probiotics are in focus of the medical science. Publications and studies suggest the importance of these drugs in evidence based medicine. Safe methods are essential in prenatal care. Authors review published data on the effect and potential use of pre- and probiotics during pregnancy. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 420–426.

**Keywords:** probiotics, prebiotics, immunomodulation

(Beérkezett: 2011. január 27.; elfogadva: 2011. február 15.)

## A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

### Rövidítések

BV = bakteriális vaginosis; DC = dendritikus sejt; IL = interleukin; MALT = mucosaasszociált limfoid szövet; LPL = lipoproteinlipáz; TGF- $\beta$ 1 = transzformáló növekedési faktor- $\beta$ 1; Th = T helper sejt; Treg = regulátor T-sejt

Az ember egész életében sejtszámát tízszeresen, genetikai állapotát százszorosan meghaladó számú mikrobával él szoros ökológiai egységben, amelyek mintegy 17 családba, 50 nemzetségbe, 400–500 különböző fajba és meghatározhatatlan számú alfajba tartoznak. Érthető, hogy a mikrobiális környezet összetétele, változásai jelentős hatással vannak mindennapi létünkre, egész-

ségünkre. Az egyensúly megbomlása súlyos, sokszor az egész életre kiható egészségkárosodáshoz vezethet. Szervezetünk védelmét szolgálja a normális bőr-, száj-, légúti, bél- és urogenitalis flóra. *Mecsnnyikov*, orosz származású Nobel-díjas tudós 1907-ben hívta fel a figyelmet a tejsavtermelő baktériumok egészségre kifejtett jótékony hatására. 1998-ban *Guarner* határozta meg a probiotikum fogalmát, amely olyan élő mikroorganizmusokat jelent, amelyek hasznosan befolyásolják a gyomor-bél rendszer működését és szervezetünk immunválaszát. 2003-tól e jótékony baktériumokat „immunobiotikumként” is említik. Igazolódtott, hogy modulálják az immunválaszt az egész MALT-rendszerben; a bélflóra olyan funkcionális egységet képez, amely sza-

bályozza a celluláris, humorális és nem specifikus immunválaszt [1]. Számos klinikai vizsgálatban bizonyítást nyert e jótékony baktériumok kedvező hatása a bélflóra eltolódása következtében létrejövő bélbetegségek megelőzésében és kezelésében, fokozott immunszenzitivitás eseteiben, allergiás kórképekben, szisztémás fertőzésekben, egyes metabolikus folyamatokban, enzimihiányos állapotokban, valamint a karcinogenezis gátlásában.

## A hüvelyflóra meghatározó szerepe

A nőgyógyászatban régóta ismert az ép hüvelyflóra jelentősége. A *Lactobacillus*okból álló Döderlein-flóra a hüvelyben a glikogént hidrolizálva tejsavat termel, a pH-t 4–4,5 között stabilizálja, ami az urogenitalis rendszerben bakteriosztatikus hatású. Gátolja a patogének növekedését, adhézióját, expanzióját, továbbá antimikrobiális anyagokat termel, erősíti a nyálkahártya-barriert. A tejsavtermelő flóra hiányában kialakuló bakteriális vaginosisnak kóroki szerepe van a rekuráló urogenitalis infekciókban és infertilitáshoz vezető kismedencei gyulladásokban. A bakteriális vaginosis (BV) számos szülészeti következménnyel jár, felelős a neonatalis mortalitás és morbiditás közel 70%-áért [2]. Ismeretes, hogy a chorioamnionitis, a méhen belüli elhalás, a szepszis, a koraszülés, az idő előtti burokpedés, az alacsony születési súly és a post partum endometritis gyakorta összefüggésben áll a kora terhességben észlelhető BV-vel [3]. A BV kapcsolatban van a terhesség által is elősegített akut pyelonephritis megjelenésével. Akut pyelonephritisben 20–50%-os a koraszülés kockázata. Hormonális hatásokra (progeszteron) csökken a simaizomtónus és vizelet pangás alakulhat ki, amelyet fokoz a növekvő méh okozta mechanikus elfolyási akadály. A hólyagban pangó vizelet hüvely felőli felülfertőződése és a vesicoureteralis reflux növeli a pyelonephritis veszélyét. Az így kialakult anyai bacteriaemia és endotoxaemia 2–3-szorosára növeli a koraszülést és az újszülöttkori halálozást. Metaanalízisek adatai igazolják, hogy a tünetmentes bakteriuria is fokozza a koraszülés, az alacsony születési súly és az ezekhez társuló magzati halálozás kockázatát a bakteriuriával nem rendelkező terhesekkel szemben [4]. Áttörő eredménynek számít, hogy probiotikumok alkalmazása mind szájon át, mind lokálisan hatásos a BV kezelésében. A *L. rhamnosus* a vaginális nyálkahártyához kötődve gátolja a *Prevotella bivia*, *Gardnerella vaginalis* és a *Candida albicans* növekedését [5]. Továbbá egyéb tanulmányok igazolták, hogy a probiotikus kiegészítők az oxalátszint mérséklésével csökkentik a terhesség alatt is előforduló vesekövesség kialakulását és így a fertőzések kockázatát [6].

A hüvelyflóra épsége az urogenitalis fertőzések szülészeti következményei mellett hatással van a születendő magzat későbbi egészségi állapotára, immunrendszerének érésére, a későbbi allergiás, atopiás kórképek kialakulásának megelőzésére. A steril magzat először a szülőcsatornában kontaminálódik baktériumokkal. A nor-

mális hüvelyflórából az újszülött bélsatornájába jutó *Lactobacillus*ok és bifidobaktériumok, valamint az anyatejes táplálás során az újszülött bélrendszerébe kerülő oligoszacharidok mint prebiotikumok komoly szerepet játszanak az immunrendszer érésében. A probiotikus baktériumok a bélnyálkahártya felszínén kölcsönhatásba lépnek az antigén-prezentáló DC-sejtek Toll-like receptorjaival, amelynek következtében egy olyan intercelluláris szignál aktiválódik, amely az immuntolerancia irányában ható Treg sejtek és a természetes védekező immunválaszt segítő Th1-sejtek citokintermelését ösztönzi, szemben a magzati életre jellemző Th2-túlsúlyú immunválasszal. A DC-sejtek korai citokinkörnyezete szabja meg, hogy a későbbiekben antigének hatására normális gyulladásos reakciók vagy allergiás, atopiás jelenségek válnak-e dominánssá [7]. A probiotikumok a proinflammatorikus citokinek csökkentése révén stabilizálják a nyálkahártya-barriert, és ez kedvezően hat a gyulladásos betegségek, valamint az allergiás/atopiás kórképek megelőzésében és kezelésében [8]. A normális hüvelyflórából az újszülöttbe jutó *Lactobacillus*ok és bifidobaktériumok anyatejes táplálás mellett Th1-sejtes választ, míg ezek hiánya, illetve patogén baktériumok korai megtelepedése az allergiás tünetek (Th2-sejtes válasz) irányába módosítja immunrendszerünket. A késői kolonizáció vagy a kedvezőtlen irányba eltolódott bélmikroflóra elősegíti allergiás és autoimmun betegségek kialakulását [9]. Ezzel van összhangban az a megfigyelés, amely szerint császármetszést követően a korai természetes kolonizáció hiánya következtében több az asthma bronchiale, az ételallergia, nagyobb az enterális infekciók gyakorisága és több a kórházi felvételt igénylő fertőzés az első életév során, mint a per vias naturales születetteknél. Több klinikai vizsgálat erősítette meg, hogy a korai életperiódusban a gyermekek székletében észlelt alacsony probiotikumszint – fordított korrelációban a patogének arányával – fokozza a későbbi életkorban kialakuló különböző allergiás kórképek, mint az allergiás rhinitis, az asthma bronchiale, az IgE-mediált ételallergia, valamint az atopiás dermatitis incidenciáját [10, 11]. Probiotikum adásával a már megszületett csecsemők székletéből hiányzó bifidobaktérium-flóra korrigálható. Azokban a családokban, ahol halmozottan fordult elő atopiás dermatitis, allergiás rhinitis vagy asthma, az újszülötteknek adott *Lactobacillus* GG szignifikánsan csökkentette az allergiás dermatitis kialakulását gyermekkorban [12]. A probiotikus kezelés atopiás gyermekeknél nemcsak a bőr-, hanem a gastrointestinális tünetek gyakoriságát is jelentősen csökkentette [13]. Az anyai immunrendszer is erősen befolyásolja a magzat méhen belüli antigénekre adott reakcióit. Az allergiás anya képtelen elegendő IgG termelésére, hogy lecsökkentse a magzati IgE-termelést. Ilyenkor az anyatejjelel általában magasabb a citokin-IL-4, -5, -8, -13 átvitele. Az anyatejjelel (colostrum) közvetített immunológiai tényezők közül a TGF- $\beta$ 1 kapcsolatba hozható az allergia kialakulásával, jelenléte elősegíti a különböző élelmiszer-

összetevőkkel szembeni intolerancia kialakulását [14]. Megfigyelték, hogy probiotikumot szedő anyáknál szülés után néhány nappal az anyatejjel táplált újszülöttekből vett vérmintákban emelkedettebbek voltak a gyulladáscsökkentő citokinek, többek között az IL-10 (amelynek központi szerepe van az immunrendszer szabályozásában), és kisebb volt a TGF- $\beta$ 2 szintje is [15].

Újszülöttek bélrendszerének korai probiotikus kolonizációja az immunrendszer érésének elősegítésével védelmet nyújt az allergiás megbetegedésekkel szemben.

## Az anyai bélflóra szerepe

Baktériumok élettani körülmények között nem jutnak át a placentán, és az újszülött csak a szülés során kontaminálódik baktériumokkal. Ugyanakkor ismeretes, hogy az anyai bélflóra összetétele jelentős hatással bír mind az anya, mind a magzat, illetve a születendő gyermek egészségére. A tejsavtermelő baktériumok – akárcsak a hüvelyben – a vastagbélben is a pH csökkentésével gátolják a patogén enterális baktériumok növekedését:

- baktericid fehérjéket szekretálnak,
- serkentik az epithelsejtek defenzin termelését,
- fokozzák a szekretoros IgA-termelést,
- megakadályozzák a patogének epithelialis sejtekhez kötődését, illetve
- javítják a barrier funkciót és modulálják a szervezet immunválaszt.

## Az anya egészsége a terhesség alatt

Az elmúlt évtizedben az amerikai anyák halálozási aránya 3,3/100 000 szülés/évre növekedett a terhességgel kapcsolatos komplikációk miatt. Ennek egyik fő oka az anyai elhízás. Az elhízást gyakran kíséri magas vérnyomás, cukorbetegség, ami növeli a terhességi szövődmények kockázatát. *Kominiarek és munkatársai* 125 000 terhes nő epidemiológiai vizsgálata során kimutatták, hogy túlsúlyos nőknél 14%-ban volt szükség császármetszésre. Szülés idején minden egységnyi BMI-növekedés átlagosan 4 százalékkal növelte a császármetszéses szülés és a szövődmények kockázatát (vérzés, fertőzés és tüdőembólia). Túlsúlyos terhesek időre született újszülötteinél gyakoribb a nagy súllyal születettek aránya [16]. Harminckilenc tanulmány metaanalízise alapján megállapították, hogy elhízott nők magzatainál gyakoribb a spina bifida, a szív- és érrendszeri rendellenesség, a bélfejlődési rendellenesség, az ajak- és szájpadhasadék, végtagfejlődési rendellenességek, valamint a hydrocephalus előfordulása [17, 18]. Az anyai elhízás 15%-kal növeli annak a kockázatát, hogy a csecsemő veleszületett szívhibával jön a világra [19]. Ez az arány növekszik az elhízás mértékével. A túlsúlyos terhesek csecsemői között észlelhető magasabb születési súly növeli a felnőttkori elhízás, a 2-es típusú diabetes, az ennek következtében fokozott kockázatot jelentő cardiovascularis szövőd-

mények és egyéb megbetegedések, mint a rák és az asthma későbbi kockázatát [20], így a megelőzésnek fontos közegészségügyi jelentősége van. Finn kutatók kimutatták, hogy a terhesség alatt adott probiotikumok csökkentik az újszülöttek és az anyák későbbi elhízásának kockázatát. Túlsúlyos terheseken (BMI 30 felett) probiotikumot alkalmazva a szülést követő 12 hónap múlva a testszír alakulása és ennek következtében a testsúly is jelentősen csökkent. Probiotikus kiegészítők a terhesség első trimeszterétől alkalmazva a szülést követően segíthetik a korábbi testsúly visszanyerését [21]. A túlsúly kedvezőtlenül befolyásolja a szülés utáni tejelválasztást is. Megfigyelték, hogy azoknál a túlsúlyos terheseknél, akiknél a bélflóra kóros eltolódást mutatott, szülést követően késett a colostrum megjelenése, amely az újszülött immunrendszerének egészséges fejlődése szempontjából nem nélkülözhető [22]. A bélflóra fontos környezeti tényező, amely befolyásolja szervezetünk energiaforgalmát, ezáltal hatással van számos elhízással kapcsolatos betegségre, így a 2-es típusú diabetes, a magas vérnyomás, a szív- és érrendszeri betegségek, valamint a nem alkoholos zsírmáj kialakulására. A bélflóra önálló „metabolikus szerv”-nek tekinthető, amely szervezetünk számos biofiziológiai tevékenységét befolyásolja.

Túlsúlyos terheseknél 70%-kal nagyobb a koraszülés kockázata a 37. hét előtt, és 82%-kal magasabb a korai koraszülés a 32–33. héten [23]. A koraszülött csecsemők halálzásának egyik legfőbb oka a nagyon alacsony születési súly. A koraszülötteknél tapasztalható éretlen immunrendszer mellett nem működnek megfelelően az emésztést segítő mechanizmusok, az epe, az emésztőenzimek és a gasztrin, amelyek segítenek a tápanyagok fermentálásában. A bél korai kolonizációja esetén a probiotikumok fokozzák az enzimtermelést, segítik a tápanyagok metabolizmusát, a nyálkahártya-barrier kialakulását, ezzel csökkentik a bél permeabilitását [24].

*Bifidobacterium breve* adása után kis súlyú koraszülötteknél szignifikánsan kevesebb volt a kóros hasi tünet, jobb volt a súlygyarapodás, és gyorsabban érték el a korosztályuknak megfelelő hossz- és súlyértékeket [25].

## A bélflóra szerepe a gazdaszervezet anyagcseréjének szabályozásában

Az elhízás multifaktoriális betegség, amelynek következménye a szervezet krónikus gyulladásozó állapota, anyagcserezavarok kialakulása (cukorbetegség, magas vérnyomás, metabolikus szindróma), amelyek létrejöttében figyelembe kell venni egy új „környezeti tényező”, a bélflóra szerepét. Tekintettel arra, hogy bélrendszerünkben található immunsejtjeink 70–80%-a, ez tekinthető a szervezet legfőbb immunszervének. Humán vizsgálatok során számos tanulmány számol be arról, hogy összefüggés van a testsúly és a bélflóra összetétele között. A bélflóra mint környezeti tényező az úgynevezett „fasting-induced adipocyte factor” (Fiaf) gátlása ré-

vén a zsíryanycserére hatva befolyásolja az elhízásra való hajlamot [26]. Terhes nők bélflórájának mikrobiológiai összetételét vizsgálva azt találták, hogy túlsúlyos nőknél kevesebb volt a bifidobaktérium és a Bacterioides, több volt viszont a *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae* és az *Escherichia coli* mennyisége, mint normális súlyú nők esetében. Az emelkedett Bacterioides-szint jó-tékonynak tűnik, mert magasabb HDL-koleszterin- és folsavszinttel, míg a magasabb bifidobaktérium-szint a B<sub>12</sub>-vitaminok magasabb szintjével társult [27].

### A szénhidrát-anyagcsere szabályozása terhességben probiotikumokkal

A probiotikumoknak szerepük van a szénhidrát-anyagcsere egyes lépéseiben, amely terhességi diabetesben hangsúlyos lehet. A terhesség első trimeszterében indított egyik vizsgálatban a terhességi diabetes előfordulását tanulmányozták. A *Lactobacillus rhamnosus* GG-vel kezelt csoportban a terhességi cukorbetegség incidenciája 60%-kal csökkent a csak diétás, illetve a kontrollcsoportéhoz képest. A probiotikus kezelés mellékhatásokat nem okozott és a terhesség tartamát sem befolyásolta. Csökkent az inzulinrezisztencia, javult a glükóztolerancia és a glykaemiás kontroll. Ez a közlemény elsőként számolt be a korai, első trimeszterben elkezdett probiotikum-szedés biztonságosságáról [28]. A dyslipidaemia és a hyperinsulinaemia a szív- és érrendszeri betegségek és a cukorbetegség prekurzorai. A kiegyensúlyozott glükózmétabolizmus biztosítja az optimális magzati növekedést. A terhesség első trimeszterében észlelt hasi elhízás és hypertrigliceridaemia jelentősen fokozza a terhességi diabetes kockázatát [29]. Korai szűréssel és preventív probiotikus kezeléssel csökkenthető a gesztációs glükóztolerancia kialakulása. A probiotikum vércukorszintet mérséklő hatása inzulinfüggetlen mechanizmusú, ami arra utal, hogy a probiotikumok jótékony hatásának szerepe lehet a kialakult cukorbetegség adjuváns kezelésében is. A fentiek elméleti háttere azon alapszik, hogy a bél mikrobiális összetétele alapvető fontosságú a táplálkozás során elfogyasztott, szervezet számára nem emészthető poliszacharidok (az úgynevezett prebiotikumok) feldolgozásában. A probiotikumok anyagcsereje során a prebiotikumokból keletkező bomlástermékek, a rövid szénláncú zsírsavak – közülük a vajsav és a propionsav – a colonepithel fő energiaforrásai, míg az acetilsav az agy és a szív anyagcserejében játszik szerepet [30]. A propionsav a bél nyálkahártyájában szabályozza a glükóz felszívódását, csökkenti a szérumbázis-sav-koncentrációját, a májsejtekből történő citrátfelhasználás révén fokozza a glikolízist, a metilmalonyl-CoA és a szukcinil-CoA metabolikus konverziója révén gátolja a glükoneogenezist és csökkenti a piruvátkarboxiláz-aktivitást, amelynek hatására javul az inzulinrezisztencia, csökken az étkezés utáni insulinaemia [31]. A probiotikumok az immunrendszer befolyásolásával képesek mérsékelni az

1-es típusú diabetes kialakulására fokozott genetikai hajlammal rendelkező utódokban a pancreas-béta-sejtek autoimmun károsodását [32]. Állatkísérletek igazolták, hogy a probiotikumok jelentősen késleltették a glükóztolerancia, hyperglykaemia, hyperinsulinaemia, dyslipidaemia és az oxidatív stressz kialakulását fruktóz indukálta diabeteses patkányokon. Ez a tény felveti annak a lehetőségét, hogy probiotikus táplálás emberekben is segíthet a terhességi diabetes kialakulásának megelőzésében [33].

### Egyéb anyagcsereutak befolyásolása probiotikumokkal terhesség kapcsán

Az Amerikai Egyesült Államokban a koraszülések 18%-ának oka a praeclempsia. Ennek egyik tünete a terhesség alatt észlelt hypertonia. Kutatások igazolták, hogy a fermentált tejtermékek bioaktív tripeptidjei proteolitikus effektusuk révén, ACE-gátló hatást kifejtve képesek csökkenteni a mérsékelt vérnyomás-emelkedést [34, 35]. A terhesség kapcsán észlelt vitamin- és ásványianyag-igény is befolyásolható probiotikumokkal. A probiotikumok képesek visszaszorítani a patogén mikrobák szaporodását, ezáltal csökkenthető az általuk termelt toxikus anyagcsere-termékek mennyisége. Befolyásolják a szervezet bizonyos metabolikus folyamatait: csökkentik a szérumbázis-szintet, és képesek számos vitamin (B<sub>1</sub>-, B<sub>6</sub>-, B<sub>12</sub>-, K-vitamin, nikotinsav, folsav) szintézisére. A *Lactobacillus reuteri* CRL1098 B<sub>12</sub>-vitamin-termelő törzs, amely megakadályozza a táplálkozási vitaminhiány kialakulását kobalaminhiányos étrend esetén [36]. A probiotikumok képesek olyan természetes tápanyagok fermentálására (prebiotikumok), amelyeket az emberi szervezet nem tud lebontani. A képződött rövid szénláncú zsírsavak a bél energiaforrásoként segítik az epithelsejtek érését, differenciálódását. A rövid szénláncú karbonsavak probiotikus fermentálása során keletkező tejsav hatására bekövetkező pH-eltolódás elősegíti a vastagbélben az ásványi anyagok passzív diffúzióval történő felszívódását, különösen a Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup> és Zn<sup>2+</sup> biohasznosulását [37]. Az ily módon létrejövő kalciumfelszívódás D-vitamintól független, hatására növekszik a csont sűrűsége és a csonttömeg ásványi-ananyag-tartalma.

### A pro- és prebiotikumok alkalmazásának előnyei az anyai szervezetre

- A prebiotikumként szereplő étkezési rostok a széklet-tömeg növelése révén javítják a bélmotilitást, rövidül a tranzitidő, normalizálódik a székürítés, a toxikus anyagcsere-termékek rövidebb ideig tartózkodnak a bélben.
- Energiát szolgáltatnak a colonepithel számára, javítják a nyálkahártya-barrier működését, ezáltal védel-

- met nyújtanak a szisztémás gyulladásos betegségekkel szemben.
- A probiotikumok a kórokozók kompetitív gátlásával megakadályozzák a táplálék kóros bakteriális fermentációját, a bélben csökken a gázképződés, csökken a bélfal feszülése és a hasi fájdalom, javítják az irritábilis bél szindróma tüneteit.
  - A probiotikumok alfa-galaktozidáz-termelésük révén jól csökkentik a felnőtt lakosság jelentős részében megtalálható laktózin-tolerancia tüneteit [38].
  - Csökkentik a vékonybél bakteriális túlbujánzását és az ezzel járó hasi diszkomfort tüneteket. A prebiotikumok képesek kontrollálni a vércukorszintet, a hasnyálmirigy inzulin kibocsátását és a máj glikogénlebontását, szabályozzák a glükóz felszívódását, csökkentik az inzulinrezisztenciát.
  - Csökkentik a májban a koleszterinszintézist, különös tekintettel az atherosclerosisért felelős LDL-koleszterin és a trigliceridek mennyiségét, ezáltal szerepük van az anyai és magzati cardiovascularis védelemben [39, 40].
  - Enyhe vérnyomáscsökkentő hatásuk van.
  - Segítik az ásványi anyagok felszívódását, javítják a csontanyagcserét.
  - Csökkentik a vesekőképződést.
  - Csökkentik az elhízás kockázatát.

### A pro- és prebiotikumok alkalmazásának előnyei az újszülött szervezetre

- Segítik a születendő gyermek immunrendszerének fejlődését, védenek az allergia kialakulásával szemben és számos betegség megelőzését biztosítják.
- A probiotikumok csökkentik a fertőzések előfordulását a bélben, a légutakban, az urogenitalis rendszerben.
- Az immunrendszer modulálása révén védelmet nyújtanak a bakteriális, gombás és vírusfertőzésekkel szemben.
- A kórokozókra kifejtett közvetlen hatásaik mellett a Th1 típusú citokintermeléssel a patogénekkal szembeni természetes gyulladásos válaszreakciót is erősítik. Ez mind a prevenció, mind a kialakult betegségek alakulásában nyomon követhető.
- Probiotikum adásával csökkenthető a közösségi/nosocomialis infekciók incidenciája, és a kialakult fertőzések is gyorsabban gyógyulnak [41, 42, 43, 44].
- Koraszülöttek esetén a nekrotizáló enterocolitis a vezető halálok világszerte. Probiotikus kezeléssel megelőzhető a bélpermeabilitás növekedése és a gyulladásos kaskád beindulása, amely szepszishez, halálhoz vezethet [45, 46, 47].
- A terhesség alatt adott probiotikummal növelhető a köldökzsinórvér-interferon-gamma, az anyatejben a TGF- $\beta$ 1 és az IgA szintje, amely az újszülött védelmét szolgálja.

- A probiotikus baktériumok immunprotektív hatása kiterjed a humorális, celluláris és a nem specifikus immunválaszra is. Fokozzák a szervezet ellenállását a fertőzésekkel szemben, erősítenek az allergiát kiváltó tényezőkkel szemben, enyhítik a különböző bélbetegségek tüneteit.
- A probiotikummal kezelt újszülöttek körében szignifikánsan kevesebb a kóros hasi tünet és jobb a hosszúság és a fejkörfogat-növekedés, valamint a súlygyarapodás, mint a kontrollcsoportban.

### Biztonságosság

A pro- és prebiotikumok hatásuk helyén, a vastagbélben – akárcsak a széklet többi alkotója – nem váltanak ki mellékhatásokat. Áteresztő bél, széptikus állapot, súlyos immundeficiencia vagy igen előrement daganatos megbetegedés esetén azonban a keringésbe kerülő baktériumok – akárcsak például a peritoneumra jutó széklet – igen súlyos, akár halálos következményekkel járhat. Több mint 50 év több száz klinikai vizsgálata alapján a mellékhatás ritka, 0,05–0,4% [48].

Alkalmazásuk elsősorban kritikus állapotban levő és/vagy immunszupprimált betegek esetében lehet veszélyes. A probiotikumok és prebiotikumok mint természetes táplálékforrások terhelesség alatt és már újszülöttkortól biztonsággal alkalmazhatók. Fontos, hogy a kívánt indikációkban klinikai vizsgálatokkal is bizonyítottan hatásos, stabil, törzsspecifikus készítményeket használjunk. A probiotikumok hatékonyságának feltétele, hogy épségben áthaladjanak az emésztőrendszerünkön, ne pusztítsa el őket a gyomorsav, az epe és az emésztőenzimek, képesek legyenek a vastagbélben kolonizálódni, normális körülmények között ne váljanak patogénekké. Stabilitásukat a mutagenitás hiánya igazolja [49]. Az OGYI által törzskönyvezett biztonságos, több hasznos törzset tartalmazó készítmény alkalmazása javasolt. Lényeges a készítmény összetétele, csíraszama. Pro- és prebiotikum együttes adása előnyösebb. Ne feledjük, hogy ezek nem gyógyszerek! Feladatuk a megelőzés, az egészség fenntartása, helyreállítása, de nem helyettesítik a megfelelő gyógyszeres kezelést!

### Következtetések

A bélflóra újszerű értelmezésben egy olyan önálló „szervnek” tekinthető, amely az emberi élet során – a fogantatástól halálunkig – jelentős befolyással bír szinte valamennyi élettani funkciókra. Az egészséges bélflórának jelentős szerepe van az egészség megőrzésében, egyes betegségek megelőzésében és kezelésében. A bélflóra eltolódása pro- és prebiotikumokkal pótolható. Ezek a táplálék-kiegészítők mint funkcionális élelmiszerek biztonságos, természetes adjuváns kezelési lehetőséget jelentenek számos bél-, immun-, fertőző és anyagcsere-betegség megelőzésében, illetve egyensúly-

ban tartásában a terhesség alatt, újszülött-, gyermek- és felnőttkorban egyaránt.

## Irodalom

- [1] *Lebeer, S., Vanderleyden, J., De Keersmaecker, S. C. J. és mtsa:* Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2010, 8, 171–184.
- [2] *Flynn, C. A., Helwig, A. L., Meurer, L. N.:* Bacterial vaginosis in pregnancy and the risk of prematurity: a meta-analysis. *J. Fam. Pract.*, 1999, 48, 885–892.
- [3] *Jacobsson, B., Pernevi, P., Chidekel, L. és mtsa:* Bacterial vaginosis in early pregnancy may predispose for preterm birth and postpartum endometritis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*, 2002, 81, 1006–1010.
- [4] *Molina, J. P., Meza, J. G., Reyes, J. C. és mtsa:* Preterm delivery and asymptomatic bacteriuria. *Ginecol. Obstet. Mex.*, 2008, 76, 454–460.
- [5] *Coudéyras, S., Jugie, G., Vermerie, M. és mtsa:* Adhesion of human probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to cervical and vaginal cells and interaction with vaginosis-associated pathogens. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*, 2008, 2008, Article ID 549640, Epub 2009 Jan. 27.
- [6] *Abratt, V. R., Reid, S. J.:* Oxalate-degrading bacteria of the human gut as probiotics in the management of kidney stone disease. *Adv. Appl. Microbiol.*, 2010, 72, 63–87.
- [7] *Szegedi Gy.:* A Toll-receptorok és az epithelialis sejtek. *Magy. Immunol./Hun. Immunol.*, 2004, 3, 4–8.
- [8] *Kalliomakki, M., Salminen, S., Arvilommi, H. és mtsa:* Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2001, 357, 1076–1079.
- [9] *Björkstén, B., Sepp, E., Julge, K. és mtsai:* Allergy development and the intestinal microflora during the five year of life. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2001, 108, 516–520.
- [10] *Bager, P., Wohlfahrt, J., Westergaard, T.:* Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin. Exp. Allergy*, 2008, 38, 634–642.
- [11] *Kuitunen, M., Kukkonen, K., Juntunen-Backman, K. és mtsai:* Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009, 123, 335–341.
- [12] *Dotterud, C. K., Storro, O., Johnsen, R. és mtsa:* Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br. J. Dermatol.*, 2010 163, 616–623.
- [13] *Rosenfeldt, V., Benfeldt, E.:* Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *J. Pediatr.*, 2004, 145, 612–616.
- [14] *Marek, A., Zagierski, M., Liberek, A. és mtsai:* TGF-beta(1), IL-10 and IL-4 in colostrum of allergic and nonallergic mothers. *Acta Biochim. Pol.*, 2009, 56, 411–414.
- [15] *Prescott, S. L., Wickens, K., Westcott, L. és mtsai:* Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* or *Bifidobacterium lactis* probiotics in pregnancy increases cord blood interferon-gamma and breast milk transforming growth factor-beta and immunoglobulin A detection. *Clin. Exp. Allergy*, 2008, 38, 1606–1614.
- [16] *Ludwig, D. S., Currie, J.:* The association between pregnancy weight gain and birthweight: a within-family comparison. *Lancet*, 2010, 376, 984–990.
- [17] *Stothard, K. J., Tennant, P. W. G., Bell, R. és mtsa:* Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2009, 301, 636–650.
- [18] *Watkins, M. L., Rasmussen, S. A., Honein, M. A. és mtsai:* Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics*, 2003, 111, 1152–1158.
- [19] *Preidt, R.:* Obesity in pregnancy ups risk of heart defect in baby. National Institute of Child Health and Human Development, news release, April 7, 2010.
- [20] *Collado, M. C., Isolauri, E., Laitinen, K. és mtsa:* Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2010, 92, 1023–1030.
- [21] *Hendrick, B.:* Probiotics cut belly fat after pregnancy. 17th European Congress on Obesity meeting. Amsterdam, Netherlands, May 6–9, 2009.
- [22] *Laurie, A.:* Older age, extra pounds may delay breast-milk production. *Am. J. Clin. Nutr.*, online June 23, 2010.
- [23] *McDonald, S. D., Han, Z., Mulla, S. és mtsai:* Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *Br. Med. J.*, 2010, 341, c3428
- [24] *Zhang, L., Li, N., Neu, J.:* Probiotics for preterm infants. *Neo-Reviews*, 2005, 6, 227–232.
- [25] *Kitajima, H., Sumida, Y., Tanaka, R. és mtsai:* Early administration of *Bifidobacterium breve* to preterm infants: randomised controlled trial. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.*, 1997, 76, F101–F107.
- [26] *Sanz, Y., Santacruz, A., De Palma, G.:* Insights into the roles of gut microbes in obesity interdisciplinary perspectives on infectious diseases. *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.*, 2008, 2008, Article ID 829101, 9 pages, doi:10.1155/2008/829101
- [27] *Santacruz, M. C., Collado, L., García-Valdés, L. és mtsa:* Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br. J. Nutr.*, 2010, 104, 83–92.
- [28] *Laitinen, K., Poussa, T., Isolauri, E.:* Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomised controlled trial. *Br. J. Nutr.*, 2009, 101, 1679–1687.
- [29] *Brisson, D., Perron, P., Guay, S. P. és mtsai:* The „hypertriglyceridemic waist” phenotype and glucose intolerance in pregnancy. *CMAJ*, 2010, 182, E722–E725., Epub 2010 Sep 20.
- [30] *Hijova, E., Chmelarova, A.:* Short chain fatty acids and colonic health. *Bratisl. Lek. Listy*, 2007, 108, 354–358.
- [31] *Sanz, Y., Santacruz, A., Gauffin, P.:* Gut microbiota in obesity and metabolic disorders. *Proc. Nutr. Soc.*, 2010, 69, 434–441., Epub 2010 Jun 14.
- [32] *Ljungberg, M., Korpela, R., Ilonen, J. és mtsai:* Probiotics for the prevention of beta cell autoimmunity in children at genetic risk of type 1 diabetes – the PRODIA study. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 2006, 1079, 360–364.
- [33] *Yadav, H., Jain, S., Sinha, P. R.:* Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats. *Nutrition*, 2007, 23, 62–68.
- [34] *Aihara, K., Kajimoto, O., Hirata, H. és mtsai:* Effect of powdered fermented milk with *Lactobacillus helveticus* on subjects with high-normal blood pressure or mild hypertension. *J. Am. Coll. Nutr.*, 2005, 24, 257–265.
- [35] *Yeo, S. K., Liong, M. T.:* Angiotensin I-converting enzyme inhibitory activity and bioconversion of isoflavones by probiotics in soymilk supplemented with prebiotics. *Int. J. Food Sci. Nutr.*, 2010, 61, 161–181.
- [36] *Molina, V. C., Medici, M., Taranto, M. P. és mtsa:* *Lactobacillus reuteri* CRL 1098 prevents side effects produced by a nutritional vitamin B deficiency. *J. Appl. Microbiol.*, 2009, 106, 467–473.
- [37] *Scholz-Ahrens, K. E., Ade, P., Marten, B. és mtsai:* Prebiotics, probiotics, and synbiotics affect mineral absorption, bone mineral content, and bone structure. *J. Nutr.*, 2007, 137, 838S–846S
- [38] *Lomer, M. C. E., Parkes, G. C., Sanderson, J. D.:* Review article: Lactose intolerance in clinical practice – Myths and realities aliment. *Pharmacol. Ther.*, 2008, 27, 93–103.

- [39] *Fiordaliso, M., Kok, N., Desager, J. P. és mtsai:* Dietary oligofructose lowers triglycerides, phospholipids and cholesterol in serum and very low density lipoproteins of rats. *Lipids*, 1995, 30, 163–167.
- [40] *Taylor, G. R. J., Williams, C. M.:* Effect of probiotics and prebiotics on blood lipids. *Br. J. Nutr.*, 1998, 80, S225–S230.
- [41] *Leyer, G. J., Li, S., Mubasher, M. E. és mtsai:* Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. *Pediatrics*, 2009, 124, e172–e179.
- [42] *Szajewska, H., Kotowska, M., Mrukowicz, J. Z. és mtsai:* Efficacy of Lactobacillus GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J. Pediatr.*, 2001, 138, 361–365.
- [43] *Weizman, Z., Asli, G., Alsheikh, A.:* Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: Comparison of two probiotic agents. *Pediatrics*, 2005, 115, 5–9.
- [44] *Schrezenmeir, J., Heller, K., McCue, M. és mtsai:* Benefits of oral supplementation with and without synbiotics in young children with acute bacterial infections. *Clin. Pediatr. (Phila.)*, 2004, 43, 239–249.
- [45] *Schanler, R. J.:* Probiotics and necrotizing enterocolitis in premature infants. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.*, 2006, 91, F395–F397.
- [46] *Deshpande, G., Rao, S., Patole, S. és mtsai:* Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics*, 2010, 125, 921–930.
- [47] *Hunter, C. J., Podd, B., Ford, H. R. és mtsai:* Evidence vs experience in neonatal practices in necrotizing enterocolitis. *J. Perinatol.*, 2008, 28, S9–S13.
- [48] *Saxelin, M., Rautelin, H., Salminen, S. és mtsai:* The safety of commercial products with viable Lactobacillus strains. *Infect. Dis. Clin. Pract.*, 1996, 5, 331–335.
- [49] *Tuomola, E., Crittenden, R., Playne, M. és mtsai:* Quality assurance criteria for probiotic bacteria. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2001, 73, 393S–398S.

(Wacha Judit dr.,  
Budapest, Üllői út 78., 1082  
e-mail: wachajudit@gmail.com)

**Szabad gyökök/antioxidánsok és antioxidáns vitaminok szerepe, jelentősége a legújabb kutatások tükrében: szabadgyökös mechanizmusok a betegségek kialakulásában. Készítmények, gyógyszerek**

A Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognózia Intézet *akkreditált* tanfolyama

**Időpont: 2011. április 9. (szombat), 9 óra**

**Helyszín: Budapest IX., Hőgyes E. u. 7–9. – Nagyterem**

Szakképzések, amelyekhez **kötelezően választható** pontszámként elszámolható:

1. farmakognózia és fitoterápia,
2. gyógyszerellátási gyógyszerészet,
3. gyógyszerhatástan,
4. gyógyszerkémia,
5. klinikai gyógyszerészet,
6. kórházi gyógyszerészet.

Jelentkezési határidő: 2011. március 31.

A tanfolyam díja: 12 500 Ft

Kapcsolattartó: *Dr. Ditrői Kálmán* – telefon: (06-1) 459-1500/55206-os mellék  
E-mail címek: ditkalm@drog.sote.hu vagy ditroi.kalman@pharma.semmelweis-univ.hu  
Info: 06-20-663-2865

További információ a [www.gyoftex.hu](http://www.gyoftex.hu) honlapon olvasható.