

IATROGÉN DYSBIOSIS

Dr. Sarlós Patrícia

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: Az antibiotikumok széles körű alkalmazása a bélmikrobiom egyensúlyának felborulásához vezethet, amely klinikailag leggyakrabban hasmenés formájában nyilvánul meg. A szerző részletesen tárgyalja az antibiotikumok által kiváltott gyomor-bél rendszeri mellékhatásokat, hangsúlyozva a bélflóra diverzitásának csökkenését, a potenciálisan káros törzsek és a rezisztenciagének elterjedését, valamint a metabolikus károsodásokat. Az intestinális barrier, amely a bélnyálkahártya fizikai, szekretoros és immunológiai gátját jelenti, szintén az antibiotikumok célpontja. A szerző áttekinti az intestinális dysbiosis enyhítése céljából alkalmazott probiotikus gombák nyújtotta terápiás lehetőségeket is.

Kulcsszavak: dysbiosis, antibiotikum-asszociált hasmenés, probiotikum, *Saccharomyces boulardii*

Sarlós P: IATROGENIC DYSBIOSIS

SUMMARY: Widely used antibiotics can lead to an imbalance of the intestinal microbiome, which most often manifests itself clinically in the form of diarrhea. The author discusses in detail the harmful effects caused by antibiotics, emphasizing the loss of diversity of the intestinal flora, the spread of potentially harmful strains and resistance genes, as well as the metabolic consequences. The intestinal barrier, which is a physical, secretory, and immunological barrier, is also the target of antibiotics. The author reviews the therapeutic possibilities provided by probiotic fungi used to alleviate intestinal dysbiosis.

Keywords: dysbiosis, antibiotic-associated diarrhea, probiotics, *Saccharomyces boulardii*

Magy Belorv Arch 2023; 76: 221–225.

Levelező szerző: Dr. Sarlós Patrícia

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika

7623 Pécs, Ifjúság u. 13.

e-mail: sarlos.patricia@pte.hu

DOI: 10.59063/mba.2023.76.5-6.1

Felnőttkorban a bélmikrobiom összetétele, csíraszama stabilnak tartható, mégis érzékenyen reagál a különböző környezeti behatásokra. A bélflóra egyensúlyának felborulása, az ún. dysbiosis következtében annak diverzitása megváltozik. Az intestinális dysbiosist kiváltó okok között szerepet játszhat például az étrend megváltozása, a stressz és nagyon gyakran antibiotikum adásával összefüggésben jelenik meg. Az intestinális dysbiosissal klinikailag leggyakrabban hasmenés formájában találkozhatunk.

Világszerte nő az antibiotikumok felhasználása, 2000 és 2015 között kb. 65%-kal nőtt az antibiotikum-fogyasztás. Az antibiotikumok a különböző fertőzések esetén életmentőek, alkalmazásuk azonban sajnos számos mellékhatással jár. A leggyakoribb mellékhatások gyomor-bél rendszeriek, mint például a hányinger és a hasmenés, hiszen a szájon át adott antibiotikumokra leginkább a bélrendszer érzékeny. Az antibiotikumokkal összefüggő hasmenés (AAD) akkor lép fel, amikor az antibiotikum megzavarja a bélmikrobiom ökológiá-

ját azáltal, hogy megváltoztatja a bélben lévő baktériumok sokféleségét és számát. Ezek a változások befolyásolhatják a rezidens mikrobiota azon képességét, hogy ellenálljon a patogén mikroorganizmusok inváziójának vagy a mikrobiotában endogén módon jelen lévő opportunista kórokozófajok túlszaporodásának. Az össz baktériumszám helyreállása után is tartós hatások maradhatnak fenn a bélmikrobiota egyensúlyának vonatkozásában. Ennek következtében a beteg fertőzésekre és egyéb betegségekre fogékonyabbá válik. Az AAD elhúzódó kórházi kezelést, megnövekedett egészségügyi költségeket és egyéb szövődményeket eredményezhet.

A hasmenés leggyakrabban a széles spektrumú antibiotikumok használatához kapcsolódik. Definíció szerint, az AAD alatt olyan, napi több mint két, nem formált székletürítést értünk, amely az antibiotikumkezelés megkezdése után 2 órával és 2 hónapon belül jelentkezik, és ≥ 2 napig tart.¹ Az AAD előfordulása 5–35%-ra tehető, kórházi bennfevés esetén azonban még

gyakoribb (26–60%).² A gyermekek és az idős népesség tagjai esendőbbek, hiszen náluk a hasmenés gyorsan súlyos kiszáradáshoz vezethet. Az alkalmazott antibiotikum fajtája nagymértékben befolyásolja az AAD megjelenését; gyakrabban jelentkezik Gram-negatív vagy anaerob baktériumellenes, széles spektrumú, per os alkalmazott, illetve a bélben magas koncentrációt elérő antibiotikumok esetében.

Az antibiotikumok hatása a bélmikrobiomra

Az antibiotikumok bélrendszerben kifejtett hatása összetett. Nemcsak dysbiosist idéznek elő, hanem tartós metabolikus változásokat, valamint a bélnyálkahártya barrier funkcióját is képesek károsítani.

A baktériumdiverzitás elvesztése és antibiotikumrezisztens törzsek átvitele

Számos korábbi vizsgálat igazolta, hogy antibiotikumkezelés következtében körülbelül harmadára csökken a bélflóra baktériumainak száma, megváltozik az összetétele és felborul az egyensúlya.³ Az élettanilag hasznos mikroorganizmusok száma csökken, ezáltal a potenciálisan káros mikroorganizmusok túlszaporodhatnak (pl. *Clostridioides difficile* törzsek). Antibiotikum szedése után egyéni különbség mutatkozik a megváltozott bélflóra helyreállításához szükséges időtartamban, valamint a restitúció fokában is. Az eredeti állapot átlagosan 6–31 hónappal az antibiotikum szedését követően képes helyreállni. A bélflóraegyensúly helyreállítási képessége függ az életkortól, az antibiotikumkezelés időtartamától és dózísától, valamint magától az egyéni, kiindulási ökoszisztémától. Általánosságban elmondható, hogy a fiatal, egészséges felnőttek stabil mikrobiommal rendelkeznek.⁴ A különböző antibiotikumok bélmikrobiomra kifejtett hatása az alkalmazott antibiotikumcsoport spektrumától is függ, továbbá a beadás módjától és a gazdaszervezet jellemzőitől, állapotától.⁵ A béta-laktám antibiotikumok (pl. amoxicillin, cefotaxim) elsősorban a Bifidobaktériumok, a vancomycin a lactobacillusok, a makrolidek pedig az acitenobaktériumok és firmicutesok relatív abundanciáját (bőségét) csökkentik.⁶ Szájon át adott antibiotikum hatása a bélflórára kifejezettebben érvényre jut, mint az intravénás készítményeké. Az ismétlődő antibiotikum expozíció különösen károsnak számít, hiszen ebben az esetben nincs elég idő az elszorított károsodás helyreállítására.⁷

Az antibiotikumtúlhasználat azonkívül, hogy dysbiosist idéz elő, hozzájárulhat a különböző antibiotikumrezisztens törzsek elszaporodásához (pl. MRSA, VRE). Az antibiotikumrezisztencia nem új jelenség, hanem valójában egy ősi, természetes, a baktériumok számára evolúciós előnyt jelentő mechanizmus. Az antibiotikumrezisztencia gének átvitele horizontális (másik baktériumra történő átvitel révén) és vertikális (dominánsá válás révén) módon egyaránt megvalósul-

hat. Ismert adat, hogy a szájon adott antibiotikum hatása markánsabb a rezisztenciagének átvitele szempontjából, mint a vénás készítményeké.

A mikrobiom metabolikus változásai

Az antibiotikumok okozta diverzitáscsökkenés és az összetételbeli változások elkerülhetetlenül metabolikus változásokat idéznek elő a mikrobiomban. A rövid láncú zsírsavak (SCFA-k) a bélmikrobiom fontos metabolitjai, az intestinalis epithelsejtek (IEC) fő energiaforrásként szolgálnak, gyulladáscsökkentő hatásúak, és javítják az epithelialis barrier funkciót.⁸ Antibiotikum adását követően az SCFA-termelő baktériumfajok száma szignifikánsan csökken (pl. *Eubacterium hallii*, *E. ventriosum*, *Faecalibacterium prausnitzii*). Miután a bélmikrobiom helyreállt az eredeti állapotába, a kapcsolódó anyagcsere-változások akár tartósan megmaradhatnak. Ezen metabolikus változások számos kórképpel összefüggésbe hozhatóak, újabban például az obesitas etiológiájában tulajdonítanak neki kóroki szerepet.⁹

A barrier funkciót érintő változások

Az antibiotikumok a bélnyálkahártya barrier funkcióját is képesek károsítani. Antibiotikum hatására a kehelysejtek nyáktermelése és ezáltal a nyákréteg vastagsága is csökken, amely elősegíti a patogének kötődését az epithelsejtekhez. Az epithelsejtek alkotta fizikai barrier szintén károsodást szenvedhet. Fokozódik az IEC-k apoptosisa, sérülnek az IEC-eket összekötő struktúrák (tight junction). Ezáltal a proinflammatorikus mediátorok könnyedén bejutnak a lamina propria-ba, amely gyulladás kialakulásához vezethet.¹⁰

A változások a bélnyálkahártya veleszületett és szerzett immunológia gátját is érintik. Módosul a T-helper-17 és a regulátoros T-sejtek aránya, valamint károsodik a macrophag-dependens immun homeosztázis.¹¹ Antibiotikumok hatására a macrophagok túlzott választ generálnak és jóval több proinflammatorikus citokint termelnek.

Az antibiotikumok által kiváltott károsodások megelőzése és kezelése

Az antibiotikumok által kiváltott bélrendszeri károsodások kiküszöbölése ellen több stratégia létezik. Alkalmazhatunk diétás intervenciókat (pl. étrendkiegészítőket), probiotikumokat, illetve meg kell említenünk a széklettranszplantáció jótékony hatását is.

Étrendkiegészítők hatása

Számos vizsgálat bebizonyította, hogy különböző étrendkiegészítők gyors és mélyreható változásokat idézhetnek elő a mikrobiom összetételében, még az antibiotikumok által kiváltott dysbiosist is képesek javí-

tani.¹² Az eredmények azt mutatják, hogy magas rosttartalmú diéta hatására a butirát- és SCFA-termelő baktérium törzsek száma emelkedik, ezáltal gyorsul az antibiotikumexpozíciót követő restauráció. A különböző szénhidrátok szintén kedvező hatással bírnak a bélben, mégpedig egy viszkozus, protektív réteg létrehozása és az előnyös baktériumok számának növelése révén (pl. glükomannán, prebiotikus fruktoooligoszacharidok, teljes kiőrlésű gabonák, inulin típusú fruktánok). Összességében a diétás intervenciók rendkívül heterogének, éppen ezért a klinikai vizsgálatokban nagyon fontos a minőség-ellenőrzés és az eredmények helyes értelmezése. Ezen a téren a jövőben szükség lenne szigorúbb szabályozásra és jól megtervezett, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok lebonyolítására.

Probiotikumok

A probiotikumok élő szervezetek (baktériumok vagy élesztőgombák), amelyek megfelelő mennyiségben fogyasztva egészségnyereséget kínálnak a gazdaszervezetnek. Összességében a probiotikumok elősegítik a normál bélflóra növekedését, javítják a bélnyálkahártya barrier funkcióját és hatással vannak a gazdaszervezet immunrendszerére is.

Számos probiotikus baktérium eltérhető, pl. *Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. helveticus*, *Bacillus clausii* törzsek, illetve ezek kombinációja. A legújabb kutatások célja olyan új generációs probiotikus baktériumfajok azonosítása, fejlesztése, amelyek a kolonizációs rezisztenciát helyreállítják és eltávolítják a lehetséges kórokozókat a bélből. A probiotikus baktérium törzsspecifikus hatása miatt újabb a személyre szabott megközelítések terjednek, hiszen a jelenlegi, empirikus probiotikum kiegészítés csak átmeneti és egyéni hatással bír. Logikusnak tűnik, hogy egy probiotikum érzékenység/rezisztencia előrejelzéséhez szükség van az egyéni kiindulási mikrobiom-összetétel és a gazdaszervezet tényezőinek ismeretére.

A probiotikus gombák (pl. a *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745) mind felépítésükben, mind tulajdonságukban eltérnek a probiotikus baktériumoktól. Az élesztőgombák egyszerű eukarióták, kevesebb mint 0,1%-ban vannak jelen a humán mikrobiomban, míg a probiotikus baktériumok a mikrobiom 99%-át adják.¹³ Az élesztőgombák mérete tízszeres, alacsonyabb pH-n is képesek anyagcserét folytatni (pl. már a vékonybél proximális részén is) és nem kolonizálják a bélrendszert. Az antibiotikumokkal szemben természetes rezisztenciájuk van, ezért az egyetlen probiotikus szer, amely az antibiotikummal egyidőben bevehető. E tulajdonságuk mindenképpen előnyt jelent a probiotikus baktériumokkal szemben, hiszen növeli a beteg együttműködését. A probiotikus baktériumok tartalmazhatnak rezisztenciagéneket, amit horizontális géntranszfer révén átadhatnak a bélflóra patogén baktériumainak. A *Saccharomyces boulardii* élesztőgomba azonban nem

tartalmaz mobilis plazmidot, így antibiotikumrezisztencia génátadás esetükben nem lehetséges.

A *Saccharomyces boulardii* hatásmechanizmusa sokrétű. A bélrendszerben különböző célpontjai vannak. Egyrészt közvetlenül a bél lumenében hat (luminális hatás), másrészt közvetetten az enzimtermelésre is befolyással van (trophicus hatás), valamint a nyálkahártyán gyulladásgátló hatást fejt ki (nyálkahártyahatás).

A *Saccharomyces boulardii* luminális hatása

A *S. boulardii* CNCM I-745 toxinellenes hatást fejt ki a toxinreceptorok blokkolásával vagy a toxinhoz való közvetlen kötődés által. A *S. boulardii* által szekretált 54 kDa-os proteáz képes gátolni a *Clostridioides difficile* A-toxin receptor kötődését. Egy 120 kDa-os fehérje termelése révén a kolera toxin adenilát-cikláz szekrécióját gátolja, illetve a *S. boulardii* közvetlenül is képes kötődni a kolera toxinhoz. Egy további 63 kDa-os fehérje-foszfátáz termelése pedig lipopoliszacharida defoszforilációt eredményez, amely az *E. Coli* endotoxinjának károsító hatását akadályozza meg. Ezáltal a *S. boulardii* összességében a patogén baktériumok által termelt toxinokat degradálja.¹⁴

A *S. boulardii* további antimikrobiális hatása, hogy segít megőrizni a „tight junction”-ok integritását, mégpedig a fenntartásért felelős miozin könnyű láncok foszforilációjának gátlása révén. Következésképpen az epithelbarrier és a permeabilitás intakt marad, a baktériumok epithelsejthez kötődése nem tud megvalósulni, valamint a patogén baktérium indukálta sejthalál csökken. A *S. boulardii* további metabolitok termelése által a nyálkahártyán létrejövő oxidatív stresszt is képes csökkenteni.¹³

Egészséges egyénekben a *S. boulardii* nincs hatással a mikrobiom összetételére, de előnyös hatással bír az egyensúly felborulása esetén, főképp antibiotikum asszociált intestinalis dysbiosis esetén. A *S. boulardii* elősegíti a bélmikrobiom diverzitásának javulását antibiotikumkezelést követően. Az élesztőgombák a metabolikus aktivitás helyreállításában is szerepet kapnak, fokozzák a SCFA előállítását, főképp az acetát, a butirát és a propionát intraluminális szintjét növelik. Ezek a vegyületek a vastagbél normál működéséhez járulnak hozzá, beleértve a folyadék-visszaszívást is.¹⁵

A *Saccharomyces boulardii* trophicus hatása

Preklinikai vizsgálatok során a *S. boulardii* növelte különböző, normál bélműködésben résztvevő enzim szintjét (pl. laktáz, α -glükozidáz) és olyan poliaminok termelését fokozta, amelyek az enterocyták érésében, enzimexpresszióban, membrántranszport mechanizmusokban és a hámsejtek megújulásában vesznek részt. A diszacharidázok szintjének emelése révén javul a cukoremésztés és ezáltal javul az ozmotikus hasmenés. A *S. boulardii* fokozza a glükózfelvételt a nátrium-glü-

köz kotranszporter-1 (SLGT1) expresszió stimulációja által. Különböző immunológia reakciók is felerősödnek *S. boulardii* hatására; fokozódik a patogén baktérium hatására szekretált immunglobulin A szintje.¹⁵

A *Saccharomyces boulardii mucosalis* hatása

A *S. boulardii* gyulladáscsökkentő hatással is rendelkezik, hiszen modulálja a sejten belüli jelátviteli utakat és csökkenti a gyulladást citokinek szintézisét. Ezek közé tartozik az NF-KB gátlása, amely az IL-8, IFN- γ , TNF- α és IL-6 gyulladást citokinek expresszióját csökkenti, valamint a mitogén által aktivált proteinkinázok gátlása (MAPK).¹⁶

A *Saccharomyces boulardii* a humán klinikai vizsgálatokban

Számos klinikai vizsgálat és metaanalízis igazolta a *Saccharomyces boulardii* hatékonyságát az AAD megelőzésében és kezelésében. Egy 2015-ben megjelent metaanalízis 15 randomizált, placebokontrollált tanulmány (RCT), 3114 felnőtt beteg adatait elemezte, akik antibiotikus terápia mellé *S. boulardii* kiegészítést kaptak.¹⁷ Az AAD rizikója *S. boulardii* mellett a felére csökkent (17,5%-ról 8,2%-ra, RR: 0,49, 95% CI: 0,38–0,63, NNT: 11, 95% 9–15). A World Gastroenterology Organization (WGO) 2017-ben és 2023-ban megjelent ajánlása a *S. Boulardii* CNCM I-745 törzset járóbeteg- és fekvőbeteg-ellátásban egyaránt ajánlja az AAD prevenciója céljából (1. fokú evidencia).¹⁸

A *Helicobacter pylori* eradikációja során a jelenlegi kezelési stratégiák magukban foglalják a kombinált antibiotikus terápiát protonpumpagátlóval együtt alkalmazva. A *H. pylori* eradikációs terápiával kapcsolatos kezelés sikertelenségének gyakori oka az antibiotikumokkal szemben kialakuló gastrointestinalis mellékhatások megjelenése (beleértve a hányingert, a hasi diszkomfortot, a keserű szájízt és a hasmenést). Számos tanulmány kimutatta a *S. boulardii* kiegészítő kezelés kedvező hatását az adherencia növelése által. Egy 199 betegen végzett RCT során napi 2×250 mg *S. boulardii* kiegészítés az eradikációs kezelés mellé 11,3%-kal

növelte az eradikáció sikerességét, valamint az AAD incidenciáját 46,4%-ról 2%-ra csökkentette. Az összes gastrointestinalis mellékhatásokat 54%-ról 17%-ra csökkentette.¹⁹ A WGO és a Maastricht V konszenzus egyaránt hatékonynak találja a *S. boulardii* a *H. pylori* eradikációja során létrejövő gastrointestinalis mellékhatások mérséklésében.^{18, 20}

AAD esetén a betegek kb. 15–25%-ában *C. difficile* toxin mutatható ki. A klinikai kép az enyhe hasmenéstől egészen a pseudomembranosus colitisig és további szövődményekig terjedhet. Rizikót jelent a 65 év feletti életkor, a súlyos alapbetegség, a nasogastricus táplálás, a protonpumpagátló kezelés és a hosszú kórházi bennfekvés. A visszatérő *C. difficile* hasmenés egy újabb problémát jelent, hiszen a betegek 12–24%-ában a kezdeti epizódot követően 2 hónapon belül ismételt fertőzés lép fel. 2006-ban jelent meg az a metaanalízis, amely kimutatta, hogy a *S. boulardii* megelőzi az antibiotikum adását követően megjelenő rekurrens *C. difficile* fertőzéseket (RR: 0,59; 95% CI: 0,35–0,98).² Egy további vizsgálatban nagy dózisu per os vancomycin mellé adott *S. boulardii* a rekurrens *C. difficile* esetek rizikóját 66,6%-kal csökkentette.²¹

Az AAD esetein kívül *S. boulardii* akut fertőző hasmenés esetén is alkalmazható, csökkenti a hasmenés időtartamát és frekvenciáját (1. táblázat).

Összefoglalva, az antibiotikumok új korszakot nyitottak a bakteriális fertőzések ellen, de komoly hatással vannak a mikrobiom összetételére (bél, hüvely, nyelőcső). Ha antibiotikumokkal összefüggően hasmenés jelenik meg, annak hosszan tartó változás lehet a következménye. Mindezek fényében hangsúlyozandó, hogy tudatosabb antibiotikumhasználatra van szükség a mindennapokban. Nem minden probiotikum hatása egyforma, a klinikai vizsgálatok fontosak az evidencia javításához. A *S. boulardii* számos előnyös hatásmechanizmusa azt mutatja, hogy ez az egytörzsű probiotikus gomba kiterjedt támadáspontokon közelíti meg az antibiotikumasszociált hasmenés okait és tüneteit. Intestinalis dysbiosis esetén képes a bélflóra baktériumpopuláció összetételét kedvező irányba befolyásolni és visszaállítani a mikrobiom szabályos egyensúlyát.

1. táblázat. A *Saccharomyces boulardii* hatása

Megelőzés	Kezelés	Restauráció/gyógyulás
antibiotikum-asszociált hasmenés	akut infekt hasmenés esetén csökkenti a hasmenés időtartamát és frekvenciáját	visszaállítja a mikrobiom normál egyensúlyát dysbiosis esetén
<i>Helicobacter pylori</i> eradikáció során a gastrointestinalis mellékhatásokat (hasmenést is)		
Rekurrens <i>Clostridioides difficile</i> fertőzés		

Irodalom

1. **Wiström J, Norrby SR, Myhre EB és mtsai:** Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001; **47**: 43-50. doi: 10.1093/jac/47.1.43.
2. **McFarland LV:** Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 812-822. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00465.x.
3. **Dethlefsen L, Relman DA:** Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; **108 Suppl 1(Suppl 1)**: 4554-4561. doi: 10.1073/pnas.1000087107.
4. **Becattini S, Taur Y, Pamer EG:** Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends Mol Med*, 2016; **22**: 458-478. doi: 10.1016/j.molmed.2016.04.003.
5. **Yassour M, Vatenen T, Siljander H és mtsai:** Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability. *Sci Transl Med* 2016; **8**: 343ra81. doi: 10.1126/scitranslmed.aad0917.
6. **Tulstrup MV, Christensen EG, Carvalho V és mtsai:** Antibiotic Treatment Affects Intestinal Permeability and Gut Microbial Composition in Wistar Rats Dependent on Antibiotic Class. *PLoS One* 2015; **10**: e0144854. doi: 10.1371/journal.pone.0144854.
7. **Paine RT, Tegner MJ, Johnson EA és mtsai:** Compounded Perturbations Yield Ecological Surprises. *Ecosystems* 1998; **1**: 535-545.
8. **Shi Y, Kellingray L, Zhai Q, és mtsai:** Structural and Functional Alterations in the Microbial Community and Immunological Consequences in a Mouse Model of Antibiotic-Induced Dysbiosis. *Front Microbiol* 2018; **9**: 1948. doi.org/10.3389/fmicb.2018.01948.
9. **Cox LM, Yamanishi S, Sohn J és mtsai:** Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell* 2014; **158**: 705-721. doi: 10.1016/j.cell.2014.05.052.
10. **Duan H, Yu L, Tian F és mtsai:** Antibiotic-induced gut dysbiosis and barrier disruption and the potential protective strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022; **62**: 1427-1452. doi: 10.1080/10408398.2020.1843396.
11. **Scott NA, Andrusaitė A, Andersen P és mtsai:** Antibiotics induce sustained dysregulation of intestinal T cell immunity by perturbing macrophage homeostasis. *Science Translational Medicine* 2018; **10**: eaao4755. doi: 10.1126/scitranslmed.aao4755.
12. **Birchenough G, Hansson GC:** Bacteria tell us how to protect our intestine. *Cell Host & Microbe* 2017; **22**: 3-4. DOI: 10.1016/j.chom.2017.06.011
13. **Czerucka D, Piche T, Rampal P:** Review article: yeast as probiotics – *Saccharomyces boulardii*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; **26**: 767-778. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03442.x.
14. **Chelakkot C, Ghim J, Ryu SH:** Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Experimental & Molecular Medicine* 2018; **50**: 1-9. DOI 10.1038/s12276-018-0126-x
15. **Buts JP, De Keyser N, De Raedemaeker L:** *Saccharomyces boulardii* enhances rat intestinal enzyme expression by endoluminal release of polyamines. *Pediatr Res* 1994; **36**: 522-527. doi: 10.1203/00006450-199410000-00019.
16. **Sougioultzis S, Simeonidis S, Bhaskar KR és mtsai:** *Saccharomyces boulardii* produces a soluble anti-inflammatory factor that inhibits NF-kappaB-mediated IL-8 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; **343**: 69-76. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.02.080.
17. **Szajewska H, Kolodziej M:** Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; **42**: 793-801. doi: 10.1111/apt.13344.
18. **Guarner F, Sanders ME, Szajewska H és mtsai:** Probiotics and prebiotics World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2017: 1-35. <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>
19. **Seddik H, Boutallaka H, Elkoti I és mtsai:** *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 plus sequential therapy for *Helicobacter pylori* infections: a randomized, open-label trial. *Eur J Clin Pharmacol* 2019; **75**: 639-645. doi: 10.1007/s00228-019-02625-0.
20. **Malfertheiner P, Megraud F, O'Morainet CA és mtsai:** Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; **66**: 6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
21. **Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN és mtsai:** The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 2000; **31**: 1012-1017. doi: 10.1086/318130.