

Zadrozna, Karolina, Wysokińska, Olga, Malek, Anna, Iwaniszyn-Zapoloach, Klara, Wójcik, Bartłomiej, Fabiś, Mateusz, Żyga, Justyna.
Diagnosis and treatment of small intestinal bacterial overgrowth. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(12):42-48. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.12.006>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/39833>
<https://zenodo.org/record/7313328>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343.
Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).
Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159.
Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022.

This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 07.09.2022. Revised: 29.10.2022. Accepted: 10.11.2022.

Diagnosis and treatment of small intestinal bacterial overgrowth Diagnostyka i leczenie zespołu przerostu bakteryjnego w jelicie cienkim

Karolina Zadrozna

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny w Lublinie nr 4

<https://orcid.org/0000-0002-2374-6994>

e-mail: zadrozna.karolina@gmail.com

Olga Wysokińska

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny w Lublinie nr 4

<https://orcid.org/0000-0002-9679-9958>

e-mail: okwysokinska@gmail.com

Anna Malek

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny w Lublinie nr 4

<https://orcid.org/0000-0003-0484-9960>

e-mail: anna.k.malek@gmail.com

Klara Iwaniszyn-Zapoloach

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0003-1243-9021>

e-mail: klara.iwaniszyn@gmail.com

Bartłomiej Wójcik

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej- Centralny Szpital Weteranów

<https://orcid.org/0000-0002-6118-9199>

e-mail: wajsino@gmail.com

Mateusz Fabiś

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi

<https://orcid.org/0000-0002-7150-1852>

e-mail: mateusz.fabis@stud.umed.lodz.pl

Justyna Żyga

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0001-5453-1235>

e-mail: 1996.zyga@gmail.com

Autor korespondencyjny:

Karolina Zadrozna

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny w Lublinie nr 4

<https://orcid.org/0000-0002-2374-6994>

e-mail: zadrozna.karolina@gmail.com

Abstract

Introduction:

The human digestive tract contains 38 trillion bacteria in the colon. Physiologically, there is much less of them in other parts of digestive tract. The concentration of bacterial colonies grows along the intestine. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) is characterized by an increased number of bacteria in the small intestine that correlates with gastrointestinal symptoms. The main symptoms of SIBO are abdominal bloating and diarrhea. Diagnostic methods used in SIBO include measuring methane or hydrogen levels. However, the use of antibiotics is prevalent, there is still a necessity to search for the gold standard of treatment.

Objective:

The purpose of this paper is to review the current knowledge on the management of patients with proliferative small intestinal bacterial flora syndrome. Particular attention was paid to the types of diagnosis and treatment of this ailment in recent years.

Material and methods:

The review includes publications published in 2001- 2022. Data were collected using PubMed or az published online American College of Gastroenterology (ACG) 2020 guidelines.

Results:

SIBO is an incompletely understood disease. Its symptoms are nonspecific and found in many gastrointestinal disorders, and its diagnosis is not fully specified. The gold standard for diagnosis is the collection of a small bowel aspirate during endoscopic examination. Antibacterial treatment is given empirically, mainly rifaximin, while other types of treatment are not strongly established in the publications.

Conclusions:

The lack of standardized management and the lack of sufficient evidence for the effectiveness of current methods make SIBO a recurrent complaint. All above aspects confirm that SIBO requires a lot of research to provide better life quality for these patients.

Keywords SIBO, small intestinal bacterial overgrowth, probiotics, IBS, FODMAP, rifaximin

Streszczenie

Wstęp:

Przewód pokarmowy człowieka zawiera 38 bilionów bakterii w okrężnicy. Fizjologicznie w innych częściach przewodu pokarmowego jest ich znacznie mniej. Stężenie kolonii bakterii wrasta wzdłuż jelita. Zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO) charakteryzuje się zwiększoną ilością bakterii w jelicie cienkim, z czym korelują objawy ze strony układu pokarmowego. Głównymi objawami SIBO są wzdęcia brzucha i biegunki. W diagnostyce używa się badań sprawdzających poziom metanu lub wodoru. Podstawą leczenia są antybiotyki, lecz cały czas poszukuje się złotego standardu leczenia.

Cel:

Celem pracy jest przegląd aktualnej wiedzy dotyczącej postępowania z chorymi na zespół rozrostu flory bakteryjnej w jelicie cienkim. Szczególną uwagę zwrócono na rodzaje diagnostyki i leczenia tej dolegliwości w ostatnich latach.

Material i metody:

Przegląd obejmuje publikacje wydane w 2001- 2022. Dane zostały zebrane z wykorzystaniem PubMed or az opublikowanych online wytycznych American College of Gastroenterology (ACG) 2020.

Wyniki:

Zespół rozrostu flory bakteryjnej jelita cienkiego jest chorobą nie do końca poznaną. Jego objawy są niespecyficzne i spotykane w wielu schorzeniach przewodu pokarmowego, a diagnostyka nie do końca sprecyzowana. Złotym standardem diagnostyki jest pobranie aspiratu z jelita cienkiego w trakcie badania endoskopowego. Leczenie antybiotykami jest podawane empirycznie, głównie jest to rifaksymina, natomiast inne rodzaje leczenia nie mają silnego ugruntowania w publikacjach.

Wnioski:

Brak standaryzowanego postępowania oraz brak wystarczających dowodów na skuteczność aktualnych metod powodują, że SIBO jest nawracającą dolegliwością. Wszystkie powyższe aspekty potwierdzają, że SIBO wymaga wielu badań by lepiej pomóc pacjentom w walce z chorobą.

Słowa kluczowe: SIBO, zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego, probiotyki, IBS, dieta low FODMAP, rifaksymina

SIBO (small intestinal bacterial overgrowth), czyli zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego charakteryzuje się nadmierną kolonizacją bakterii w jelicie cienkim, które w prawidłowych warunkach występują tylko w okrężnicy. By uśrednić wartość graniczną dla liczby bakterii świadczącej o tym zespole, SIBO rozpoznajemy gdy z analizy aspiratu pochodzącego z jelita cienkiego uzyskamy $\geq 10^3$ CFU/ml. Fizjologicznie w jelicie cienkim występują takie grupy bakterii jak: *Lactobacillus*, enterokoki, G (+) tlenowe oraz względnie beztlenowe. W celu ochrony jelita przed nadmiernym gromadzeniem się bakterii, organizm wytwarza kwas żołądkowy, żółć, wydzielnicze IgA. Barrierami ochronnymi są również prawidłowa perystaltyka jelit oraz zastawka krętniczko- kątnicza. Przyczyny SIBO wiążą się w głównej mierze z dysfunkcją podanych mechanizmów. Do przyczyn SIBO należą: zaburzenia czynnościowe (IBS; irritable bowel syndrome- zespół jelita drażliwego, niedrożność rzekoma jelit), nieprawidłowości anatomiczne (w tym jatrogenne np. usunięcie zastawki krętniczko- kątnicznej), choroby metaboliczne (m.in. cukrzyca, przewlekłe zapalenie trzustki (PZT), mukowiscydoza, marskość wątroby czy niewydolność nerek), zespoły niedoboru odporności (niedobór IgA, HIV), leki wpływające na motorykę jelit np. opioidy, inhibitory pompy protonowej, podeszły wiek i inne. Ustalenie przyczyny SIBO jest kluczowe w celu zapobiegania nawrotom i wybrania odpowiedniego leczenia. [1, 2, 3]

Objawy.

Objawy SIBO są wysoce niespecyficzne i można przypisać je do różnych chorób przewodu pokarmowego. Najczęściej pacjenci zgłaszają się z takimi dolegliwościami jak wzdęcia, nadmierne oddawanie gazów, biegunka (głównie tłuszczowa), dyskomfort w jamie brzusznej, odbijanie czy utrata masy ciała, a co za tym idzie niedożywienie, czy powikłania niedoborów witamin. [4, 5]

Diagnostyka.

Obecnie uważa się, że najlepszymi i najbardziej powszechnymi metodami na wykrycie SIBO są: nieinwazyjne testy wodorowe oddechowe oraz złoty standard diagnostyczny, hodowla aspiratu z jelita cienkiego korelujące z występującymi objawami. [2]

Nieinwazyjny test oddechowy.

Amerkańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne zaleca stosowanie nieinwazyjnego testu oddechowego w przypadku wystąpienia objawów sugerujących SIBO. Test oddechowy wykonuje się z glukozą (75 g) lub laktulozą (10 g) oraz szklanką wody (250ml). Jest on tani oraz prosty w wykonaniu. Istnieją na rynku testy możliwe do zrobienia w domu, które następnie wysyła się do odpowiedniego laboratorium. Takie wykonanie testu wiąże się z dużym marginesem błędów z powodu nieodpowiedniej diety czy sposobu pobrania próbek. [2] Według pracy Shah i wsp. najczęściej substratem podczas testu oddechowego jest laktuloza. [6] Test wykonuje się również przed rozpoczęciem antybiotykoterapii w celu zweryfikowania późniejszych efektów leczenia. W próbkach sprawdza się ilość metanu i wodoru. Mierzone są one, ponieważ fizjologicznie przewód pokarmowy ich nie produkuje. W jelicie cienkim muszą znajdować się mikroorganizmy, które je wytwarzają np. podczas fermentacji węglowodanów, następnie gazy zostają wchłaniane do krwi, ostatecznie zostają wydychane przez płuca. Pacjent wypija roztwór glukozy lub laktulozy, następnie są one fermentowane przez bakterie w celu wytworzenia wodoru. Archea metanogenne (*Methanobrevibacter smithii*) zużywają wytwarzany wodór jako substrat do produkcji metanu. [2, 3] Za wynik pozytywny przyjęto wzrost stężenia wodoru o ≥ 20 p.p.m. do 90 min od spożycia substratu. [7]

Badanie mikrobiologiczne treści pobranej z jelita cienkiego.

Diagnostyka za pośrednictwem aspiratu a następnie posiewu z jelita cienkiego jest bardziej czasochłonna, kosztowna oraz bardziej inwazyjna niż testy oddechowe i wiąże się z większym ryzykiem związanym z endoskopią.[3] Test z pobraniem aspiratu z dwunastnicy najczęściej wykonuje się podczas badania endoskopowego. Sterylność testu jest niezwykle ważna. Po uzyskaniu próbki, materiał powinien być jak najszybciej wysłany do laboratorium mikrobiologicznego. [2] ACG uznaje za pozytywny wynik badania w kierunku SIBO liczbę bakterii, w pobranej próbce w czasie badania endoskopowego, wynoszącą $\geq 10^3$ CFU/ml. Najczęściej są to kolonie Escherichia, Shigella, Aeromonas, Acinetobacter oraz Pseudomonas. [1,2]

Poza testami diagnostycznymi w badaniach laboratoryjnych są widoczne niedobory witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (z powodu dekonjugacji soli kwasów tłuszczowych, która powoduje upośledzone trawienie tłuszczów) A, D i E, B₁, B₂ żelaza, niedokrwistość megaloblastyczna z powodu niedoboru witaminy B₁₂. W zaawansowanej postaci SIBO występuje hipalbuminemia czy wzrost stężenia kwasu foliowego.

Leczenie. Zespół przerostu flory bakteryjnej w jelicie cienkim nie ma swoistego leczenia. Najważniejsze jest usunięcie przyczyny rozrostu bakterii (np. korekta chirurgiczna, zmiana leków np. opioidów, leków hamujących motorykę). Najczęściej natomiast stosuje się antybiotyki. Podaje się je głównie w celu zmniejszenia ilości kolonii bakterii w jelicie cienkim. U chorych oceniano skuteczność rifaksyminy, amoksycyliny z kwasem klawulanowym, fluorochinolonów (norfloksacyny, czy cyprofloksacyny), tetracyklin (doksykliny), metronidazolu, neomycyny, kotrimokdazolu. [1] Poza cykliczną antybiotykoterapią lekarze zalecają stosowanie diety low-FODMAP, probiotyków czy stosowanie ziół. [2, 3, 4, 8, 9,10, 11]

Antybiotykoterapia. W żadnym dotychczasowym badaniu czy wytycznych nie potwierdzono wyleczenia antybiotykami z SIBO. Podaje się je empirycznie. Z antybiotyków wymienionych powyżej, największą skuteczność wykazuje aktualnie rifaksymina. W pracy Gatta i wsp. podsumowali artykuły na temat stosowania rifaksyminy na pacjentach chorujących na SIBO (1331 pacjentów) przez 5 do 28 dni w dawce 600-1600 mg/d i uzyskano poprawę u 70,8%, natomiast skutki uboczne zauważono u 4,6% badanych. [12] Aktualnie zaleca się stosowanie doustnie rifaksyminy przez 14 dni w dawce 400 mg, 3–4 razy dziennie. Jest ona wybierana m.in. ze względu na ograniczoną wchłanianość w przewodzie pokarmowym. Ma ona zastosowanie przeciwbakteryjne w stosunku do bakterii G (-) oraz G (+), działa również na bakterie produkujące amoniak. W przypadku IMO (intestinal mathanogen overgrowth) można też łączyć ją z neomycyną 500mg 2xdz. przez 14 dni. W takim połączeniu, rifaksyminę stosujemy 400mg 3xdziennie. Z leków alternatywnych podaje się cyprofloksacynę 500mg 2xdziennie , norfloksacynę 400mg 2 razy dziennie, metronidazol 3 razy dziennie 250 mg, amoksycylinę z kwasem klawulanowym 875/125 mg 2x dziennie. Każdy z nich stosuje się doustnie. [13] Ponowne stosowanie antybiotyków uzależnione jest od szybkości nasilenia i częstości nawrotów, czasem bywa ono stosowane przez 1-2 tygodniu co miesiąc. Skuteczność takich cykli wymaga dalszych badań. Trwają również badania nad statynami, a dokładniej inhibitorami reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A. Wykazano, że hamują one produkcję metanu, gdyż wpływają na biosyntezę komórek. Te testy muszą zostać poddane bardziej wnikliwym badaniom. [3]

Dieta. Leczenie SIBO może być zarówno farmakologiczne jak i nefarmakologiczne. Działanie nefarmakologiczne ma za zadanie wspomóc leczenie antybiotykami, zniwelować jego skutki uboczne. Ostatnie badania wskazują, że manipulacje dietetyczne mogą mieć znaczenie w łagodzeniu objawów żołądkowo-jelitowych SIBO. Celem jest osiągnięcie w jelicie cienkim eubiozy.[14] Jest to np. dieta elementarna składająca się z wstępnie strawionych mikroelementów, które w dużej mierze trawione są w bliższym odcinku jelita cienkiego, a tym samym dostaje się ich mniej do dalszego odcinka jelita. Retrospektywny przegląd pacjentów z SIBO stosujących dietę elementarną przez 14 dni wskazał że 85% badanych odpowiedzieli pozytywnie na leczenie. Dodatkowo, dieta przynosi korzyści kliniczne, co potwierdza 1-miesięczna obserwacja. [4, 15] Drugim rodzajem diety, który jest przeznaczony głównie dla pacjentów z IBS, ale również

wykazuje skuteczność dla pacjentów z SIBO jest dieta low FODMAP. Oznacza ona spożywanie posiłków o niskiej zawartości fermentowalnych oligo-, di-, monosacharydów i polioli. Zauważono, że poposiłkowa produkcja wodoru w próbie oddechowej była niższa niż przy spożywaniu powszechnej diety. Brakuje jednak solidnych danych sugerujących, że dieta low FODMAP jest korzystna dla pacjentów SIBO. [4, 14] W pracy Wielgosz-Grochowska i inni. zwrócono uwagę na to, iż krótkotrwałe stosowanie tej diety może być pomocne, natomiast długoterminowo może powodować zubożenie mikrobioty jelitowej również z korzystnych kolonii bakterii. FODMAP działają jak probiotyki dla naszego organizmu i w pozytywny sposób wpływają na wzrost kolonii *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciphila* oraz *Bifidobacteria*, promują również produkcję krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Niestety brak badań przeprowadzonych na pacjentach z SIBO bez IBS uniemożliwia sprecyzowanie zaleceń dietetycznych dla pacjentów tylko z tym zespołem, dlatego ich skuteczność jest hipotetyczna i wymaga dalszych badań.[14] Według wytycznych dotyczących SIBO dieta low FODMAP może trwać maksymalnie 4-6 tygodni oraz trzeba ograniczyć prebiotyki np. inulinę, spożycie błonnika czy polialkoholi. [2]

Probiotyki. W farmakoterapii SIBO ze względu na swoje ochronne działanie zastosowanie mają również probiotyki. [9] Mechanizm ich działania tłumaczy się głównie w oparciu o rolę jaką odgrywają w hamowaniu translokacji bakterii z jelit do krwiobiegu. Udowodniono, że probiotyki zmniejszają stężenie endotoksyn bakteryjnych w osoczu [16], a także hamują kolonizację jelita przez bakterie chorobotwórcze. [17, 18] Według badań skuteczność probiotyków i antybiotyków w dekontaminacji jelit jest zbliżona, co świadczy o niezwykle istotnej roli tych pierwszych w leczeniu SIBO. Korzystne jest również wprowadzenie terapii łączonej z zastosowaniem antybiotyków i probiotyków. Zjawisko to można tłumaczyć tym, że probiotyki podawane po dekontaminacji osiągniętej dzięki zastosowaniu antybiotyków, zapobiegają rozrostowi niepożądanego flory bakteryjnej z pozostałych zarodników [19]. Należy jednak zwrócić uwagę na to, że niskie dawki probiotyków mogą nie przynieść znaczących efektów [20]. Potwierdzono również zasadność profilaktycznego podawania probiotyków pacjentom cierpiącym na biegunki. Warto zauważyć, że stosowanie probiotyków w ramach profilaktyki w populacji ogólnej nie przynosi widocznych korzyści. Może być to związane z przyspieszoną eliminacją probiotyków z przewodu pokarmowego u zdrowych osób, bez zaburzeń wydzielania kwasu żołądkowego [21] W innym badaniu eksperci jednak sądzą, że odkrycia działania korzystnego probiotyków na SIBO jest kontrowersyjne. Nie stwierdzono korzystnego wpływu na leczenie SIBO. Mogą one kolonizować jelito cienkie, powodując nawrót SIBO, kwasicę mlekową oraz mgłą mózgową. [4] Z pewnością rola probiotyków w farmakoterapii SIBO wymaga dalszych randomizowanych badań, gdyż uzyskane dotychczas wnioski są rozbieżne.

Ziołolecznictwo. Ze względu na ograniczenia i niedoskonałość antybiotykoterapii będącej dotychczas podstawą w farmakoterapii SIBO, prowadzone są poszukiwania alternatywnych metod leczenia z wykorzystaniem ziół medycznych.[10] Ich mechanizm działania opiera się na właściwościach antybakteryjnych, które posiada wiele ziół, w tym: czosnek, goździki, cynamon, czarny kminek oraz tymianek. W jednym z badań analizowano skuteczność działa tradycyjnego japońskiego zioła *Daikenchuto*, jednak wnioski nie potwierdziły skuteczności tego preparatu w zmniejszeniu dolegliwości związanych z SIBO takich jak nieprawidłowa częstość wypróżnień, czy też forma stolca. [22, 23] Natomiast kilka innych przebadanych ziół takich jak: *dysbiocide* (koper, stemon, piołun, java brucei, *pulsatilla* chińska, *quassia* jamajska, *cutch tree*, *hedyotis*, i *krwawnik*) i *FC Cidal* (*estragon* francuski, indyjski *tinospora*, skrzyp, tymianek, *pau d'arco*, pokrzywy żądło i oliwka), *Candibactin-AR* (tymianek, oregano, szalwia i melisa) oraz *Candibactin-BR* (*berberyna* HCl, *koptis*, *czaszka* chińska, *phellodendron*, imbir, *lukrecja* chińską i *rabarbar* chiński), osiągnęło skuteczność zbliżoną do standardowej farmakoterapii z zastosowaniem antybiotyków. [24]

WNIOSKI

Zespół rozrostu flory bakteryjnej w jelicie cienkim jest schorzeniem stosunkowo nowo poznanym, choć dolegliwości te pacjenci odczuwali od dawna. Bardzo ważne jest przeciwdziałanie skutkom wzrostu nadmiernej kolonizacji bakterii, dlatego tak istotne jest dbanie o styl życia, prawidłowe nawyki żywieniowe, gdyż zaniechanie ich, może doprowadzić do dysfunkcji mikrobioty jelitowej. [14] Najbardziej powszechną metodą diagnostyczną jest nieinwazyjny test oddechowy, natomiast złotym standardem pobranie aspiratu z bliższej części jelita cienkiego podczas badania endoskopowego. Podstawową metodą leczenia jest antybiotykoterpia. Najlepsze efekty są uzyskiwane stosując rifaksyminę przez 14 dni w dawce 400 mg, 3–4 razy dziennie. Podjęto próby włączenia do farmakoterapii kilku innych antybiotyków, jednak konieczne są kolejne badania w celu potwierdzenia ich skuteczności. Stosowanie innych metod leczenia również nie ma wystarczających dowodów na swoją skuteczność. Niniejsza praca dowodzi, że niezbędne jest przeprowadzenie bardziej dokładniejszych badań na temat SIBO.

Bibliografia:

- [1] <https://www.mp.pl/gastrologia/wytyczne/245460,postepowanie-w-zespole-rozrostu-bakteryjnego-jelita-cienkiego>. Dostęp: 05.09.2022 r.
- [2] Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020 Feb;115(2):165-178. doi: 10.14309/ajg.0000000000000501. PMID: 32023228.
- [3] Adike A, DiBaise JK. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Nutritional Implications, Diagnosis, and Management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018 Mar;47(1):193-208. doi: 10.1016/j.gtc.2017.09.008. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29413012.
- [4] Rao SSC, Bhagatwala J. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Clinical Features and Therapeutic Management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019 Oct;10(10):e00078. doi: 10.14309/ctg.0000000000000078. PMID: 31584459; PMCID: PMC6884350.
- [5] Erdogan A, Rao SS, Gulley D, Jacobs C, Lee YY, Badger C. Small intestinal bacterial overgrowth: duodenal aspiration vs glucose breath test. *Neurogastroenterol Motil*. 2015 Apr;27(4):481-9. doi: 10.1111/nmo.12516. Epub 2015 Jan 19. PMID: 25600077.
- [6] Shah ED, Basseri RJ, Chong K, Pimentel M. Abnormal breath testing in IBS: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2010 Sep;55(9):2441-9. doi: 10.1007/s10620-010-1276-4. Epub 2010 May 14. PMID: 20467896.
- [7] Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, Schmulson M, Valdovinos M, Zakko S, Pimentel M. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2017 May;112(5):775-784. doi: 10.1038/ajg.2017.46. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28323273; PMCID: PMC5418558.
- [8] Wielgosz-Grochowska JP, Domanski N, Drywień ME. Efficacy of an Irritable Bowel Syndrome Diet in the Treatment of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022 Aug 17;14(16):3382. doi: 10.3390/nu14163382. PMID: 36014888; PMCID: PMC9412469.
- [9] Zhong C, Qu C, Wang B, Liang S, Zeng B. Probiotics for Preventing and Treating Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Meta-Analysis and Systematic Review of Current Evidence. *J Clin Gastroenterol*. 2017 Apr;51(4):300-311. doi: 10.1097/MCG.0000000000000814. PMID: 28267052.
- [10] Nickles MA, Hasan A, Shakhbazova A, Wright S, Chambers CJ, Sivamani RK. Alternative Treatment Approaches to Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Systematic Review. *J Altern Complement Med*. 2021 Feb;27(2):108-119. doi: 10.1089/acm.2020.0275. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33074705.
- [11] Ren X, Di Z, Zhang Z, Fu B, Wang Y, Huang C, Du Y. Chinese herbal medicine for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO): A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Dec 18;99(51):e23737. doi: 10.1097/MD.00000000000023737. PMID: 33371127; PMCID: PMC7748159.
- [12] Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe

for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Mar;45(5):604-616. doi: 10.1111/apt.13928. Epub 2017 Jan 12. PMID: 28078798; PMCID: PMC5299503.

[13] <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.12>. Dostęp: 06.09.2022 r.

[14] Wielgosz-Grochowska JP, Domanski N, Drywień ME. Efficacy of an Irritable Bowel Syndrome Diet in the Treatment of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Narrative Review. *Nutrients.* 2022 Aug 17;14(16):3382. doi: 10.3390/nu14163382. PMID: 36014888; PMCID: PMC9412469.

[15] Pimentel M, Constantino T, Kong Y, Bajwa M, Rezaei A, Park S. A 14-day elemental diet is highly effective in normalizing the lactulose breath test. *Dig Dis Sci.* 2004 Jan;49(1):73-7. doi: 10.1023/b:ddas.0000011605.43979.e1. PMID: 14992438.

[16] Vanderhoof JA. Probiotics: future directions. *Am J Clin Nutr.* 2001 Jun;73(6):1152S-1155S. doi: 10.1093/ajcn/73.6.1152S. PMID: 11393194.

[17] Marteau PR, de Vrese M, Cellier CJ, Schrezenmeir J. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr.* 2001 Feb;73(2 Suppl):430S-436S. doi: 10.1093/ajcn/73.2.430s. PMID: 11157353.

[18] Quigley EM, Quera R. Small intestinal bacterial overgrowth: roles of antibiotics, prebiotics, and probiotics. *Gastroenterology.* 2006 Feb;130(2 Suppl 1):S78-90. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.046. PMID: 16473077.

[19] McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol.* 2006 Apr;101(4):812-22. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00465.x. PMID: 16635227.

[20] Thomas MR, Litin SC, Osmon DR, Corr AP, Weaver AL, Lohse CM. Lack of effect of *Lactobacillus GG* on antibiotic-associated diarrhea: a randomized, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 2001 Sep;76(9):883-9. doi: 10.4065/76.9.883. PMID: 11560298.

[21] Shah SC, Day LW, Somsouk M, Sewell JL. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Oct;38(8):925-34. doi: 10.1111/apt.12479. Epub 2013 Sep 4. PMID: 24004101; PMCID: PMC3819138.

[22] Yuki M, Komazawa Y, Kobayashi Y, Kusunoki M, Takahashi Y, Nakashima S, Uno G, Ikuma I, Shizuku T, Kinoshita Y. Effects of Daikenchuto on Abdominal Bloating Accompanied by Chronic Constipation: A Prospective, Single-Center Randomized Open Trial. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2015 May 4;77:58-62. doi: 10.1016/j.curtheres.2015.04.002. PMID: 27069528; PMCID: PMC4812817.

[23] Kulich KR, Madisch A, Pacini F, Piqué JM, Regula J, Van Rensburg CJ, Ujszászy L, Carlsson J, Halling K, Wiklund IK. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study. *Health Qual Life Outcomes.* 2008 Jan 31;6:12. doi: 10.1186/1477-7525-6-12. PMID: 18237386; PMCID: PMC2276197.

[24] Chedid V, Dhalla S, Clarke JO, Roland BC, Dunbar KB, Koh J, Justino E, Tomakin E, Mullin GE. Herbal therapy is equivalent to rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Glob Adv Health Med.* 2014 May;3(3):16-24. doi: 10.7453/gahmj.2014.019. PMID: 24891990; PMCID: PMC4030608.