

LITWINIUK, Maria, ZANIUK, Marcin, HURKAŁA, Kamil, ANTONIK, Dominika, DENYS, Barbara, GÓRA, Karolina, ZDZIENNICKI, Wojciech, ZIMNICKI, Patryk, LATO, Marta & IBERSZER, Konrad. Treatment of small intestinal bacterial overgrowth: Conventional antibiotic therapy and alternative therapy - probiotics and low FODMAP diet. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;41(1):57-69. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.41.01.005>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/44006>
<https://zenodo.org/record/8060512>

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. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at Licensee 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: 15.05.2023. Revised: 15.06.2023. Accepted: 18.06.2023. Published: 27.06.2023.

Leczenie przerostu bakteryjnego jelita cienkiego: Konwencjonalna terapia antybiotykowa oraz terapia alternatywna - probiotyki i dieta low FODMAP

Treatment of small intestinal bacterial overgrowth: Conventional antibiotic therapy and alternative therapy - probiotics and low FODMAP diet

Maria Litwiniuk¹, Marcin Zaniuk², Kamil Hurkała³, Dominika Antonik⁴, Barbara Denys⁵, Karolina Góra⁶, Wojciech Zdziennicki⁷, Patryk Zimnicki⁸, Marta Lato⁹, Konrad Iberszer¹⁰

¹ Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie, Al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin, Poland

² Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA w Lublinie, ul. Grenadierów 3, 20-331 Lublin, Poland

³ Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu, ul. Aleje Jana Pawła II 10, 22-400 Zamość, Poland

⁴ 5 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Krakowie, ul. Wrocławska 1/3, 30-901 Kraków, Poland

⁵ Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie, Al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin, Poland

⁶ Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, Poland

⁷ Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu - ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, Poland

⁸ Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA w Lublinie, ul. Grenadierów 3, 20-331 Lublin, Poland

⁹ Szpital Specjalistyczny im. J. Dietla w Krakowie - Skarbowska 1, 31-121 Kraków, Poland

¹⁰ Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, Poland

Maria Litwiniuk, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5396-7482>; e-mail: litwiniuk.mm@gmail.com

Marcin Zaniuk, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4643-0594>; e-mail: marcin.zaniuk@gmail.com

Kamil Hurkała, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5961-9894>; e-mail: kamilhurkala@gmail.com

Dominika Antonik, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7575-8016>; e-mail: antonikdominika97@gmail.com

Barbara Denys, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1951-1142>; e-mail: barbaradenys11@gmail.com

Karolina Góra, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5377-3010>; e-mail: gora.karolina7@gmail.com

Wojciech Zdziennicki, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1254-9740>; e-mail: wojtekzdzienicki@gmail.com

Patryk Zimnicki, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5808-8661>; e-mail: patryk.zimnicki.97@o2.pl
Marta Lato, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4121-3400>; e-mail: coronarysulcus@gmail.com
Konrad Iberszer, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4290-9883>; e-mail: konrad.iberszer@gmail.com

Abstrakt

Wprowadzenie i cel pracy: Zespół przerostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO) jest zespołem, charakteryzującym się zwiększoną liczbą bakterii w jelicie cienkim. Stan ten powoduje wiele niespecyficzných objawów takich jak biegunki, bóle brzucha czy wzdęcia. Celem pracy jest przegląd aktualnej wiedzy dotyczącej sposobów leczenia SIBO.

Metodologia: Dokonano przeglądu literatury w oparciu o bazy danych PubMed, GoogleScholar oraz wytycznych American College of Gastroenterology (ACG).

Aktualny stan wiedzy: SIBO jest niejednorodnym zespołem. Objawami rozrostu bakteryjnego są: wzdęcia, bóle brzucha oraz zaburzenia motoryki jelit. W cięższych przypadkach pacjenci mogą doświadczać złego wchłaniania prowadzącego do utraty wagi i niedożywienia. SIBO może występować u osób zdrowych, jednak bardzo często towarzyszy innym schorzeniom. Podstawowym badaniem w diagnostyce są nieinwazyjne testy oddechowe z użyciem laktulozy lub glukozy. W leczeniu preferuje się podawanie antybiotyku ryfaksyminy. Wykazuje ona szerokie spektrum działania i niski profil toksyczności. Leczenie może obejmować także dietoterapię oraz stosowanie probiotyków.

Podsumowanie: SIBO nadal stanowi problem zarówno diagnostyczny jak i terapeutyczny. Skuteczne leczenie obejmuje nie tylko eliminację bakterii ale także leczenie stanów predysponujących. Wnioski z pracy wskazują na pozytywny wpływ ryfaksyminy na redukcję objawów SIBO i poprawę jakości życia pacjentów. Stosowanie niektórych probiotyków wykazuje udowodnione działanie. Według aktualnie dostępnej literatury, skuteczność diety lowFODMAP w SIBO jest hipotetyczna i potrzebne są dalsze badania aby jednoznacznie potwierdzić jej skuteczność.

Słowa kluczowe: SIBO; zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego; rifaksymina; probiotyki; dieta lowFODMAP.

Abstract

Introduction and purpose of the study: Small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBO) is a syndrome characterized by an increased number of bacteria in the small intestine. The condition causes many non-specific symptoms such as diarrhea, abdominal pain and bloating. The purpose of this study is to review the current knowledge regarding treatment options for SIBO.

Methodology: A literature review was conducted based on PubMed, GoogleScholar databases and American College of Gastroenterology (ACG) guidelines.

Current knowledge: SIBO is a heterogeneous syndrome. Symptoms of bacterial overgrowth include bloating, abdominal pain and abnormal bowel motility. In more severe cases, patients may experience malabsorption leading to weight loss and malnutrition. SIBO can occur in healthy individuals, but very often accompanies other conditions. The primary test for diagnosis is non-invasive lactulose or glucose breath tests. For treatment, the antibiotic rifaximin is preferred. It exhibits a broad spectrum of activity and a low toxicity profile. Treatment may also include diet therapy and the use of probiotics.

Summary: SIBO continues to be both a diagnostic and therapeutic problem. Effective treatment includes not only elimination of the bacteria but also treatment of predisposing conditions. Conclusions of the study show a positive effect of rifaximin on the reduction of SIBO symptoms and improvement of patients' quality of life. The use of certain probiotics has a proven effect. According to the currently available literature, the effectiveness of the low-FODMAP diet in SIBO is hypothetical and further studies are needed to unequivocally confirm its efficacy.

Keywords: SIBO; small intestinal bacterial overgrowth syndrome; rifaximin; probiotics; lowFODMAP diet.

Zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (small intestinal bacterial overgrowth - SIBO) charakteryzuje się nadmierną liczbą bakterii tlenowych i beztlenowych zasiedlających jelito cienkie, które w warunkach fizjologicznych występują tylko w okrężnicy.

Głównymi bakteriami związanymi z SIBO są paciorkowce, gronkowce, bakterie mlekowe, pałeczki kwasu mlekowego i Enterobacteriaceae (Escherichia, Klebsiella lub Proteus) [1]. Objawy zwykle są niespecyficzne i zróżnicowane co utrudnia postawienie właściwej diagnozy. Wśród najczęstszych objawów wyróżnia się wzdęcia, ból brzucha, uczucie pełności w jamie brzusznej, rozlane skurcze brzucha oraz zaburzenia motoryki jelit głównie jest to biegunka lub zaparcia [2, 3]. W cięższych przypadkach pacjenci mogą doświadczać złego wchłaniania prowadzącego do utraty wagi i niedożywienia [4]. Objawy te mogą wynikać ze słabego wchłaniania składników odżywczych, obecnego stanu zapalnego lub aktywacji immunologicznej w wyniku patologicznej fermentacji bakterii w jelicie cienkim [5, 6]. SIBO może być jedyną diagnozą pacjenta, ale często towarzyszą mu inne schorzenia takie jak zespół jelita nadwrażliwego (IBS), celiakia, choroba Leśniowskiego-Crohna, zespół krótkiego jelita, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, marskość wątroby oraz choroby metaboliczne np. cukrzyca [7, 8, 9].

Patofizjologia SIBO jest złożona i wynika z wielu czynników. W organizmie człowieka istnieje szereg mechanizmów, które zapobiegają nadmiernej kolonizacji bakteriami. Zaburzenie tych mechanizmów może prowadzić do niekontrolowanego namnażania się flory jelita cienkiego i rozwoju SIBO [10]. Często wymieniane czynniki predysponujące obejmują zaburzenia motoryki jelita cienkiego nieprawidłowości anatomiczne np. niedrożność jelita cienkiego, uchyłki, usunięcie zastawki krętniczko-kątniczej [11], zmniejszona kwaśność soku żołądkowego, zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki oraz zespoły niedoboru odporności [12, 13].

Obecne metody diagnostyczne można podzielić na dwie grupy. Inwazyjne – posiew aspiracyjny jelita cienkiego oraz nieinwazyjne testy oddechowe. Uważa się, że złotym standardem rozpoznania SIBO jest badanie mikrobiologiczne treści jelita cienkiego i stwierdzenie liczby bakterii przekraczającej 10^3 cfu w 1 g lub 1 ml aspiratu [14]. Mimo tego ich inwazyjny charakter, wysoki koszt oraz ryzyko niewłaściwego pobrania próbki prowadzącego do zanieczyszczenia preparatu sprawia, że są one rzadko stosowane. W celu potwierdzenia diagnozy SIBO, najczęściej stosuje się test oddechowy z użyciem laktulozy lub glukozy [15]. W badaniach tych określa się poziom gazów w wydychanym powietrzu, takich jak wodór i/lub metan, które powstają w wyniku fermentacji substratu podawanego pacjentom doustnie [16]. W przypadku SIBO poziomy tych gazów są zazwyczaj wyższe niż u osób zdrowych. Testy oddechowe mają przewagę nad metodą posiewu bezpośredniego, ponieważ są proste w użyciu, tanie i nieinwazyjne [12, 17, 18].

W związku z ograniczeniami diagnostycznymi nie ma dokładnej informacji na temat częstości występowania SIBO w populacji. W zależności od źródła autorzy podają wartości między 2,5 a 22%, oraz zauważają że częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem oraz w populacjach z chorobami współistniejącymi [13,19].

Terapia konwencjonalna – Antybiotykoterapia

Podstawą leczenia SIBO jest stosowanie antybiotyków, których celem nie powinna być eradykacja całej flory bakteryjnej, ale modyfikacja mikroflory jelita cienkiego w sposób, który prowadzi do złagodzenia objawów SIBO.

Antybiotykoterapia ma zazwyczaj charakter empiryczny. Wykazano skuteczność antybiotyków o szerokim spektrum działania, takich jak metronidazol, cyprofloksacyna, doksycyklina, amoksycylina z kwasem klawulanowym czy ryfaksymina. Pomimo szerokiego wyboru antybiotykoterapii obecnie preferowanym środkiem jest eubiotyk ryfaksymina alfa. Ryfaksymina jest niewchłanialnym antybiotykiem, który ma szerokie spektrum działania przeciwbakteryjnego. Działa na bakterie tlenowe i beztlenowe Gram-dodatnie i Gram-ujemne. Preferowane zastosowanie rifaksyminy wynika z jej zmniejszonego profilu toksyczności, a skutki uboczne są porównywalne z placebo [20]. Ponadto dane pokazują, że może działać jako środek eubiotyczny, chroniąc florę okrężnicy, jednocześnie zwiększając względną obfitość pałeczek kwasu mlekowego i bifidobakterii [21]. Kolejną istotną cechą

rifaksyminy jest fakt, że nie wywołuje oporności bakterii. W związku z czym w przypadku nawrotów SIBO, może być stosowana ponownie pamiętając o zachowaniu odstępu co najmniej 4 tygodni między kolejnymi 14 dniowymi cyklami leczenia.

W badaniu Gattai wsp. z udziałem 1331 pacjentów wykazano, że oceniono skuteczność rifaksyminy. Odsetek eradykacji bakterii sięgał 70,8%. Zdarzenia niepożądane były rzadkie i wystąpiły u 4,6% pacjentów [22, 23]. Wykazano zależność od dawki, w której wyższe dawki rifaksyminy były związane z wyższym wskaźnikiem eradykacji

[24]. W zależności od postaci SIBO stosuje się różny sposób dawkowania. Najczęściej zalecana dawka to 1600 mg/dobę (4 razy 2 tabletki 200 mg) przez 14 dni

[23, 25, 26] Mimo skutecznej antybiotykoterapii u dużej części pacjentów obserwuje się wysoki odsetek nawrotów. W badaniu Lauritano i in. [27] na grupie 80 pacjentów zaobserwowano nawrót objawów SIBO u 12,6% badanych po trzech miesiącach, 27,5% po sześciu miesiącach i 43,7% po dziewięciu miesiącach. Nawroty obserwuje się najczęściej u osób starszych, po apendektomii oraz podczas przewlekłego przyjmowania inhibitorów pompy protonowej [25, 27]. W związku z tym należy podkreślić iż skuteczne leczenie obejmuje nie tylko eliminację bakterii, ale także leczenie stanów predysponujących, dbanie o styl życia oraz wprowadzanie prawidłowych nawyków żywieniowych [21, 28, 29].

Probiotyki

Uważa się, że probiotyki mają korzystny wpływ na mikroflorę jelitową [18, 30].

Jednakże stanowisko dotyczące potwierdzenia skuteczności probiotyków w eliminacji objawów SIBO jest niejednoznaczne. W obszernej metaanalizie z 2017r. wykazano iż probiotyki odgrywają korzystną rolę w zapobieganiu progresji objawów IBS i SIBO i zmniejszają produkcję wodoru [31]. Ponadto probiotyki mogą zwiększać skuteczność antybiotyków, jak wykazano w badaniu, w którym pacjenci leczeni rifaksyminą razem z probiotykami *Lactobacillus casei* uzyskali lepszy efekt terapeutyczny przy podwójnej terapii niż podczas stosowania samej antybiotykoterapii [32].

W przeciwieństwie do tego, kolejne badanie z 2018 roku wykazało, że podawanie probiotyku pacjentom z SIBO powodowało, nasilenie się takich objawów jak bóle brzucha, wzdęcia czy „zamglenie mózgu” [33]. Odstawienie probiotyków wraz ze stosowaniem antybiotyków

doprowadziło do całkowitego ustąpienia mgły mózgowej u 85% pacjentów, jednocześnie istotnie poprawiając inne objawy żołądkowo-jelitowe u ponad 70% badanych. Sugeruje to, że probiotyki są szczepozależne i różnią się skutecznością. W związku z czym wybór konkretnego szczepu probiotycznego musi być zdywizualizowany w oparciu o ich specyficzne właściwości i zamierzony efekt podczas suplementacji [34, 35, 36, 37]. Brak jednoznacznego stanowiska co do stosowania probiotyków w leczeniu SIBO wskazuje, że uzasadnione są duże dodatkowe badania aby lepiej zrozumieć wpływ probiotyków na objawy SIBO.

Dieta low FODMAP

W przypadku braku odpowiedzi lub nietolerancję terapii konwencjonalnej, dieta low FODMAP czyli dieta uboga w fermentujące oligosacharydy, disacharydy, monosacharydy i poliole może być korzystna w łagodzeniu objawów SIBO.

Bakterie żyjące w jelicie cienkim rozmnażają się poprzez spożywanie pokarmu, który następnie ulega procesom fermentacji co powoduje powstawanie gazów i ujawnienie objawów SIBO. Celem takiej diety jest wyeliminowanie produktów będących pożywką dla bakterii co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia proliferacji bakterii w jelicie cienkim i zmniejszenia nasilenia objawów. Większość badań weryfikujących skuteczność diety low FODMAP, opiera się na IBS, który istotnie klinicznie nakłada się na SIBO [38, 39]. W badaniu obserwacyjnym 80% pacjentów osiągnęło remisję - normalizację testów oddechowych i ustąpienie objawów w ciągu dwóch tygodni [40, 41, 42].

Należy podkreślić iż krótkotrwałe stosowanie tej diety może okazać się skuteczne, jednak istnieją doniesienia, że w dłuższej perspektywie może ona doprowadzić do zmniejszenia również korzystnych kolonii bakterii [28, 43]. Dlatego okres całkowitej eliminacji FODMAP z diety pacjentów cierpiących na SIBO nie powinien przekraczać sześciu tygodni [44, 45].

Na ten moment brakuje wiarygodnych danych jednoznacznie potwierdzających, że dieta low FODMAP jest w dłuższej perspektywie skuteczna dla pacjentów z SIBO.

Wnioski

Leczenie SIBO wymaga holistycznego podejścia, które łączy farmakoterapię, ze zmianą stylu życia oraz leczenie stanów predysponujących.

Rifaksymina jest skuteczna i bezpieczna w zwalczaniu SIBO, ze skutecznością zależną od dawki. Praktycznie całkowita niewchłaniania leku, miejscowe działanie ograniczone do jelit i ogólnoustrojowe działania niepożądane na poziomie placebo determinują jej skuteczność w leczeniu objawów SIBO. Ze względu na niską jakość badań na zbyt małej populacji, na ten moment brakuje wiarygodnych danych jednoznacznie potwierdzających, że dieta low FODMAP jest w dłuższej perspektywie skuteczna dla pacjentów z SIBO. Stosowanie probiotyków może wykazać korzystny wpływ na mikroflorę jelitową. Probiotyki są szczepozależne i różnią się skutecznością. Dlatego terapię należy rozpatrywać indywidualnie, ponieważ może ona zapewnić pożądaną poprawę lub zaostrzyć istniejącą chorobę.

SIBO jest nadal mało zbadaną jednostką chorobową, a wiele pytań pozostaje bez odpowiedzi. Niniejsza praca dowodzi, że niezbędne jest przeprowadzenie bardziej dokładniejszych badań na temat SIBO co pozwoli na udoskonalenie technik diagnostycznych, terapeutycznych oraz poprawi komfort i jakość życia pacjentów.

References

1. Sroka N, Rydzewska-Rosołowska A, Kakareko K, Rosołowski M, Głowińska I, Hryszko T. Show Me What You Have Inside-The Complex Interplay between SIBO and Multiple Medical Conditions-A Systematic Review. *Nutrients*. 2022 Dec 24;15(1):90. doi: 10.3390/nu15010090. PMID: 36615748; PMCID: PMC9824151.
2. Skrzydło-Radomańska B, Cukrowska B. How to Recognize and Treat Small Intestinal Bacterial Overgrowth? *J Clin Med*. 2022 Oct 12;11(20):6017. doi: 10.3390/jcm11206017. PMID: 36294338; PMCID: PMC9604644.
3. Augustyn M, Grys I, Kukla M. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Hepatol*. 2019 Mar;5(1):1-10. doi: 10.5114/ceh.2019.83151. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30915401; PMCID: PMC6431096.
4. Grace E, Shaw C, Whelan K, Andreyev HJ. Review article: small intestinal bacterial overgrowth--prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Oct;38(7):674-88. doi: 10.1111/apt.12456. Epub 2013 Aug 20. PMID: 23957651.

5. Souza C, Rocha R, Cotrim HP. Diet and intestinal bacterial overgrowth: Is there evidence? *World J Clin Cases.* 2022 May 26;10(15):4713-4716. doi: 10.12998/wjcc.v10.i15.4713. PMID: 35801041; PMCID: PMC9198866.
6. 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.
7. Panasiuk A (red.). *Choroby infekcyjne przewodu pokarmowego.* PZWL, Warszawa 2018; 25-30.
8. Bures J., Cyrany J., Kohoutova D., Förstl M., Rejchrt S., Kvetina J., Vorisek V., Kopacova M.: Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J. Gastroenterol.* 16, 2978–2990 (2010).
9. Wijarnpreecha K, Lou S, Watthanasuntorn K, Kroner PT, Cheungpasitporn W, Lukens FJ, Pungpapong S, Keaveny AP, Ungprasert P. Przerost bakteryjny jelita cienkiego i niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby: przegląd systematyczny i metaanaliza. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020; 32 :601–608.
10. Sorathia SJ, Chippa V, Rivas JM. Small Intestinal Bacterial Overgrowth. 2022 Oct 20. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 31536241.
11. Roland BC, Ciarleglio MM, Clarke JO, Semler JR, Tomakin E, Mullin GE, Pasricha PJ. Niskie ciśnienie zastawki krętniczo-kątniczej jest istotnie związane z przerostem bakteryjnym jelita cienkiego (SIBO). *Dig Dis Science.* 2014 czerwiec; 59 (6):1269-77.
12. 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.
13. Achufusi TGO, Sharma A, Zamora EA, Manocha D. Przerost bakterii w jelicie cienkim: kompleksowy przegląd metod diagnozowania, zapobiegania i leczenia. *Cureus.* 2020; 12 :e8860. doi: 10.7759/cureus.8860.
14. Wei J, Feng J, Chen L, Yang Z, Tao H, Li L, Xuan J, Wang F. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with clinical relapse in patients with quiescent Crohn's disease: a retrospective cohort study. *Ann Transl Med.* 2022 Jul;10(14):784. doi: 10.21037/atm-22-3335. PMID: 35965806; PMCID: PMC9372671.
15. 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.

16. Gandhi A, Shah A, Jones MP i wsp. Methane positive small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes* 2021; 13: 1933313.
17. Gąsiorowska J., Czerwionka-Szaflarska M.: Zespół przerostu flory bakteryjnej jelita cienkiego a zespół jelita nadwrażliwego. *Przegl. Gastroenterol.* 8, 165–171 (2013).
18. Bushyhead D, Quigley EMM. Small Intestinal Bacterial Overgrowth-Pathophysiology and Its Implications for Definition and Management. *Gastroenterology*. 2022 Sep;163(3):593-607. doi: 10.1053/j.gastro.2022.04.002. Epub 2022 Apr 7. PMID: 35398346.
19. Krajciek EJ, Hansel SL Przerost bakterii w jelicie cienkim: przegląd podstawowej opieki zdrowotnej. *Mayo Clin. proc.* 2016; 91 :1828-1833. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.07.025.
20. Maccaferri S, Vitali B, Klinder A, Kolida S, Ndagijimana M, Laghi L, Calanni F, Brigidi P, Gibson GR, Costabile A. Rifaximin modulates the colonic microbiota of patients with Crohn's disease: an in vitro approach using a continuous culture colonic model system. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Dec;65(12):2556-65. doi: 10.1093/jac/dkq345. Epub 2010 Sep 18. PMID: 20852272.
21. Ponziani FR, Zocco MA, D'Aversa F., Pompili M., Gasbarrini A. Eubiotyczne właściwości rifaksyminy: Zakłócenie tradycyjnych koncepcji modulacji mikroflory jelitowej. *Świat J. Gastroenterol.* 2017; 23 :4491–4499. doi: 10.3748/wjg.v23.i25.4491.
22. Meyrat P, Safroneeva E, Schoepfer AM. Rifaximin treatment for the irritable bowel syndrome with a positive lactulose hydrogen breath test improves symptoms for at least 3 months. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36(11-12): 1084–1093, doi: 10.1111/apt.12087, indexed in Pubmed: 23066911.
23. 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.
24. Scarpellini E, Gabrielli M, Lauritano CE, Lupascu A, Merra G, Cammarota G, Cazzato IA, Gasbarrini G, Gasbarrini A. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Apr 1;25(7):781-6. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03259.x. PMID: 17373916.

25. Leite G.G.S., Morales W., Weitsman S., Celly S., Parodi G., Mathur R., Sedighi R., Barlow G.M., Rezaie A., Pimentel M.: Optimizing microbiome sequencing for small intestinal aspi-rates: validation of novel techniques through the REIMAGINE study. *BMC Microbiol.* 1, 239 (2019).
26. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P., Hurley G., Luo F., Chen K., O'Sullivan G.C., Kiely B., Collins J.K., Shanahan F., Quigley E.M.: *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cyto-kine profiles. *Gastroenterology*, 128, 541–551 (2005).
27. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E i wsp. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2031-2035.
28. 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.
29. Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jun;8(6):504-8. doi: 10.1016/j.cgh.2009.12.022. Epub 2010 Jan 6. PMID: 20060064.
30. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug;11(8):506-14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24912386.
31. 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.
32. Rosania R, Giorgio F, Principi M, Amoruso A, Monno R, Di Leo A, Ierardi E. Effect of probiotic or prebiotic supplementation on antibiotic therapy in the small intestinal bacterial overgrowth: a comparative evaluation. *Curr Clin Pharmacol*. 2013 May;8(2):169-72. doi: 10.2174/15748847113089990048. PMID: 23244247.
33. Rao SSC, Rehman A, Yu S, Andino NM. Brain fogginess, gas and bloating: a link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018 Jun

- 19;9(6):162. doi: 10.1038/s41424-018-0030-7. PMID: 29915215; PMCID: PMC6006167.
34. Bubnov RV, Babenko LP, Lazarenko LM, Mokrozub VV, Spivak MY. Specific properties of probiotic strains: relevance and benefits for the host. *EPMA J.* 2018 Apr 13;9(2):205-223. doi: 10.1007/s13167-018-0132-z. PMID: 29896319; PMCID: PMC5972142.
35. Posserud I, Stotzer PO, Björnsson ES, Abrahamsson H, Simrén M. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* 2007 Jun;56(6):802-8. doi: 10.1136/gut.2006.108712. Epub 2006 Dec 5. PMID: 17148502; PMCID: PMC1954873.
36. García-Collinot G, Madrigal-Santillán EO, Martínez-Bencomo MA, Carranza-Muleiro RA, Jara LJ, Vera-Lastra O, Montes-Cortes DH, Medina G, Cruz-Domínguez MP. Effectiveness of *Saccharomyces boulardii* and Metronidazole for Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Systemic Sclerosis. *Dig Dis Sci.* 2020 Apr;65(4):1134-1143. doi: 10.1007/s10620-019-05830-0. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31549334.
37. Pylaris E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Tzivras D, Koussoulas V, Barbatzas C, Pimentel M. The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: relationship with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2012 May;57(5):1321-9. doi: 10.1007/s10620-012-2033-7. Epub 2012 Jan 20. PMID: 22262197.
38. Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: A Bridge between Functional Organic Dichotomy. *Gut Liver.* 2017 Mar 15;11(2):196-208. doi: 10.5009/gnl16126. PMID: 28274108; PMCID: PMC5347643.
39. McIntosh K., Reed DE, Schneider T., Dang F., Keshteli AH, De Palma G., Madsen K., Bercik P., Vanner S. FODMAPs Alter Objawy i metabolizm pacjentów z IBS: randomizowana kontrolowana Test. *Jelito.* 2017; 66 :1241-1251. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311339.
40. 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.
41. Banaszak M, Górna I, Woźniak D, Przysławski J, Drzymała-Czyż S. Association between Gut Dysbiosis and the Occurrence of SIBO, LIBO, SIFO and IMO.

- Microorganisms. 2023 Feb 24;11(3):573. doi: 10.3390/microorganisms11030573. PMID: 36985147; PMCID: PMC10052891.
42. Patcharatrakul T, Juntrapirat A, Lakananurak N, Gonlachanvit S. Effect of Structural Individual Low-FODMAP Dietary Advice vs. Brief Advice on a Commonly Recommended Diet on IBS Symptoms and Intestinal Gas Production. *Nutrients*. 2019 Nov 21;11(12):2856. doi: 10.3390/nu11122856. PMID: 31766497; PMCID: PMC6950148.
43. Rondanelli M, Faliva MA, Perna S, Giacosa A, Peroni G, Castellazzi AM. Using probiotics in clinical practice: Where are we now? A review of existing meta-analyses. *Gut Microbes*. 2017 Nov 2;8(6):521-543. doi: 10.1080/19490976.2017.1345414. Epub 2017 Jul 21. PMID: 28640662; PMCID: PMC5730384.
44. Brown K, DeCoffe D, Molcan E, Gibson DL. Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients*. 2012 Aug;4(8):1095-119. doi: 10.3390/nu4081095. Epub 2012 Aug 21. Erratum in: *Nutrients*. 2012 Oct;4(11):1552-3. PMID: 23016134; PMCID: PMC3448089.
45. Black CJ, Staudacher HM, Ford AC. Efficacy of a low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2022 Jun;71(6):1117-1126. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325214. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34376515.