

Joonas Laiho

Suolistomikrobiston muutokset ja muokkaaminen ärtyvän suolen  
oireyhtymässä

Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Kevätlukukausi 2021

Joonas Laiho

Suolistomikrobiston muutokset ja muokkaaminen ärtyvän suolen oireyhtymässä

Klininen laitos  
Kevätlukukausi 2021  
Vastuhenkilö: Marko Kalliomäki

*Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck - järjestelmällä.*

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

Laiho, Joonas: Suolistomikrobiston muutokset ja muokkaaminen ärtyvän suolen oireyhtymässä

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 45 s.

Lastentautioppi

Huhtikuu 2021

---

Tämä syventävien opintojen kirjallinen työ on muodoltaan kirjallisuuskatsaus. Sen tarkoituksena on esitellä ärtyvän suolen oireyhtymän (IBS) taudinmäärityksen apuna käytetyt Rooma IV -kriteerit, ja selvittää suolistomikrobiston koostumuksen muutoksia IBS:ssä, niin lapsi- kuin aikuispotilailla. Lisäksi kirjallisuuskatsauksessa esitellään suolistomikrobiston muokkaamiseksi käytettyjä menetelmiä, ja kerrotaan niiden tehosta IBS:n hoidossa tuoreimpien tutkimustulosten pohjalta eri ikäryhmissä.

Aineisto koostuu PubMed-tietokannan artikkeleista, jotka käsittelevät suolistomikrobiston koostumusta ja sen muokkaamista IBS-potilailla. Päätös tutkimuksen tarkemmasta tarkastelusta tehtiin sekä otsikon että abstraktin pohjalta, ja lopullinen päätös tutkimuksen käytöstä tehtiin tarkemman tarkastelun pohjalta, mikäli tutkimus oli saatavilla. Kirjallisuuskatsauksessa käytettiin ennen lokakuuta 2020 julkaistuja tutkimuksia.

IBS-potilaiden suolistomikrobiston on havaittu poikkeavan terveiden yksilöiden suolistomikrobistosta merkittävästi niin määrällisesti kuin koostumuksenkin suhteen. Koostumuksen on havaittu poikkeavan myös IBS:n eri alatyypin välillä. Suolistomikrobiston muutokset IBS:ssä tarjoavat potentiaalisen mahdollisuuden IBS:n hoitoon suolistomikrobistoa muokkaamalla. Näitä suolistomikrobiston modulointiin käytettyjä menetelmiä ovat antibiootit, probiootit, prebiootit, synbiootit, ruokavalio ja ulosteensiirto.

Avainsanat: IBS, ärtyvän suolen oireyhtymä, suolistomikrobisto, antibiootit, probiootit, prebiootit, synbiootit, ruokavalio, ulosteensiirto

# SISÄLLYS

1 JOHDANTO.....	1
1.1 Ärtävän suolen oireyhtymä (IBS).....	1
1.2 Suolistomikrobisto ja sen kehitys.....	2
1.3 Työn tarkoitus.....	3
2 IBS:n ROOMA IV -KRITEERIT.....	4
3 IBS JA SUOLISTOMIKROBISTO.....	6
3.1 Suolistomikrobiston muutokset IBS:ssä aikuisilla.....	7
3.2 Suolistomikrobiston muutokset IBS:ssä lapsilla.....	9
4 SUOLISTOMIKROBISTON KOOSTUMUKSEN MUOKKAAMINEN IBS-POTILAILLA.....	10
4.1 Antibiootit.....	11
4.2 Probiootit.....	12
4.3 Prebiootit.....	15
4.4 Synbiootit.....	16
4.5 Ruokavalio.....	16
4.6 Ulosteensiirto.....	20
5 POHDINTA.....	23
LÄHTEET.....	26

# 1 JOHDANTO

## 1.1 Ärtävän suolen oireyhtymä (IBS)

IBS eli ärtävän suolen oireyhtymä (irritable bowel syndrome) on yleisin toiminnallisista vatsavaivoista. Toiminnallisiksi vatsavaivoiksi kutsutaan mahasuolikanavan vaivoja, joihin ei pystytä liittämään elimellisiä syitä. IBS:ään liittyy kroonista sekä toistuvaa vatsanalueen turvottelua ja kipua. Vatsanalueen turvottelun sekä kivun luonne on tyypillisimmin ajallisesti varsin vaihtelevaa, ja oireet saattavat olla hyvin moninaisia eri potilaiden välillä. Lisäksi vaivalle tunnusomaista ovat muutokset suolen toiminnassa, jotka ilmenevät muutoksina ulostamistiheydessä sekä ulosteen koostumuksessa. IBS jaetaankin juuri ulosteen koostumuksen mukaan eri tyyppeihin: ripulipainotteiseen (IBS-D), ummetuspainotteiseen (IBS-C), sekamuotoiseen (IBS-M) sekä määrittämättömään (IBS-U) muotoon.

1

Länsimaisia ruokatottumuksia sekä elämäntapaa pidetään keskeisenä tekijänä IBS:n yleistymiseen viime vuosina <sup>2</sup>. Arviolta 10–15 % suomalaisista kärsii vaivasta ja naisilla se on kaksi kertaa miehiä yleisempää <sup>3</sup>. IBS on yleistynyt myös lapsilla. Ilmiö on tärkeä huomioida, koska lapsuudessa todetun IBS:n on todettu altistavan vaivan jatkumiselle aikuisuuteen erityisesti potilailla, joilla ilmenee oheissairauksia, kuten masennusta <sup>4</sup>. Ruokavalion lisäksi genetiikalla, antibioottien käytöllä, psyykkisellä hyvinvoinnilla, lapsuuden haitallisilla kokemuksilla, suolistomikrobistolla ja suoliston tulehduksilla arvioidaan olevan yhteys IBS:n kehittymiseen <sup>5 6</sup>.

IBS on monitekijäinen tauti eikä sen tarkkaa syntymekanismia tiedetä. Kuitenkin joitakin toisiinsa kytkeytyviä patofysiologisia tekijöitä on ehdotettu potilailla ilmenneiden löydösten myötä. Potilailla on todettu säätelyn häiriöitä suoliaivoakselilla, muutoksia sappihappojen metaboliassa, muutoksia suolen läpäisevyydessä ja suoliesteessä, immuunijärjestelmän toimintahäiriöitä ja muutoksia suolistomikrobistossa <sup>6</sup>. Yhtenä merkittävänä tekijänä oireiden syntyyn pidetään viskeraalista herkistymistä tavanomaisillekin ärsykkeille, minkä katsotaan johtuvan edellä mainituista tekijöistä <sup>7</sup>.

Vaivan monitekijäisyyttä tukee oireiden moninaisuuden sekä erilaisten löydösten lisäksi se, että IBS:ään kuten myös muihinkin toiminnallisiin vatsavaivoihin liittyy varsin usein erilaisia oheissairauksia, jotka voivat olla niin somaattisia kuin psyykkisiäkin. IBS:ään on yhdistetty muita toiminnallisia vatsavaivoja sekä ruoansulatuselimistön ulkopuolisia sairauksia kuten fibromyalgiaa,

kroonista väsymysoireyhtymää, kroonista lantiokipua, parentaalimistön ongelmia sekä ahdistusta ja masennusta.<sup>1</sup>

## 1.2 Suolistomikrobisto ja sen kehitys

Suolistomikrobisto kattaa kaikki suoliston bakteerit, arkit, virukset, sienet ja muut mikro-organismit. Eri paikoissa ruoansulatuskanavaa on sille oma tyypillinen lajistonsa, jonka monimuotoisuus kasvaa ylhäältä alas mentäessä. Suolistomikrobiston koostumus on hyvin yksilöllinen, ja terveen mikrobiston voivat muodostaa hyvin erilaiset lajikirjot<sup>8</sup>. Kuitenkin sukulaisten mikrobisto muistuttaa paljon toisiaan mikä kertoo perimän vaikutuksesta suolistomikrobiston kehittämisessä<sup>8</sup>.

Suolistomikrobistolla on useita isännälleen hyödyllisiä tehtäviä. Mikrobisto hajottaa imeytymättömiä proteiineja ja hiilihydraatteja, osallistuu sappihappojen ja monien ksenobioottien eli elimistölle vieraiden aineiden metaboliaan sekä valmistaa lyhytketjuisia rasvahappoja, vitamiineja sekä erilaisia kaasuja, kuten rikkivetyä<sup>9</sup>. Täten sillä on vaikutusta suoliston toiminnan kehittymiseen ja homeostaasiin sekä elimistön immuunijärjestelmään ja sen kehittymiseen<sup>9</sup>. Tuottamiensa neurotransmittereiden välityksellä suolistomikrobisto on osallisena suoliaivoakselin toiminnassa, jonka häiriöt katsotaan olevan useiden sairauksien taustalla<sup>10 11</sup>.

Suolistomikrobiston kehitykseen vaikuttavat jo varhaiset vaiheet sikiökaudella. Sikiön mikrobiston kehitykseen vaikuttavat yksilön perimä, varhainen mikrobien kolonisaatio mm. lapsiveden kautta, äidin ravinto ja mahdollinen antibioottien käyttö<sup>12</sup>. Varsinainen mikrobien kolonisaatio tapahtuu kuitenkin vasta syntymän yhteydessä. Alatiesynnytyksessä bakteerien kolonisaatio tapahtuu pitkälti äidin synnytyskanavan sekä ulosteen mikrobien toimesta, kun taas keisarinleikkauksessa äidin ihon mikrobeilla on keskeinen merkitys kolonisaatiossa<sup>13</sup>. Kolonisaatioon vaikuttaa äidin mikrobiston lisäksi myös raskausajan pituus<sup>12</sup>.

Suolistomikrobiston kehitys jatkuu syntymän jälkeen imetysaikana ja lapsuudessa. Merkittävänä suolistomikrobiston kehitykselle pidetään bifidobakteerien määrän kasvua ja siitä seuraavaa ehdollisten anaerobisten bakteerien vähenemistä imetyksen seurauksena<sup>14</sup>. Lapsuudessa kehittyvä suolistomikrobisto on erityisen alttiina muutoksille, jota ravinto ja mahdollisten probioottien, prebioottien ja antibioottien käyttö voi aiheuttaa<sup>12</sup>. Mikrobiston monimuotoisuus kasvaa runsaasti aina varhaisnuoruuteen asti ja alkaa tämän jälkeen muistuttamaan hiljalleen aikuisen mikrobistoa<sup>15</sup>. Aikuisen terve kehittänyt mikrobisto on monimuotoinen ja kestää varsin hyvin erilaisia

häiriötekijöitä. Tämä näkyy siinä, että mahdolliset suolistomikrobiston muutokset esimerkiksi antibiootikuurin johdosta ovat terveellä aikuisella ajan myötä palautuvia <sup>16</sup>.

### 1.3 Työn tarkoitus

Suolistomikrobiston on todettu poikkeavan useissa tutkimuksissa koostumukseltaan terveiden mikrobistosta IBS-potilailla. Potilailla on todettu vähäisiä laadullisia ja määrällisiä muutoksia suolistomikrobiston koostumuksessa, sekä lisäksi mikrobiston monimuotoisuuden ja vakauden väheneminen. Kuitenkin epävarmuus vallitsee vielä siinä, liittyykö tämä suolistomikrobiston dysbioosi IBS:n kehittymiseen vai onko dysbioosi seurausta IBS:stä. Suolistomikrobistolla on vaikutusta suoliaivoakseliin ja tämän johdosta suolistomikrobiston epätasapainon uskotaan vähintäänkin edistävän IBS:n kehittymistä ja sen oireita. Dysbioosin on nähty olevan yhteydessä mm. vatsaontelon sisäisen yliherkkyyden, limakalvon immuuniaktivaation ja limakalvon läpäisevyyden kasvun kehittymiseen sekä ahdistuneisuuteen ja masennukseen <sup>17</sup>. Näiden tekijöiden katsotaan olevan taustalla useilla IBS-potilailla taudin kehitymisessä.

Suolistomikrobiston dysbioosi tarjoaa mahdollisuuden uudenkaltaisten hoitomenetelmien kehittämiseen IBS-potilailla. Näiden hoitomenetelmien pyrkimyksenä on moduloida suolistomikrobistoa ja korjata näin IBS:ään liittyvä dysbioosi. Useat aiheeseen liittyvät tutkimukset vaikuttavat hyvin lupaavilta, ja joitain uusia hoitosuosituksia on otettu rutiinisti käytäntöön. Tutkimuksia on kuitenkin tehty pääosin aikuisille, ja lapsiin kohdistuvat tutkimukset ovat jääneet vähemmälle.

Kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on esitellä IBS:n taudinmäärittämisessä käytetyt Rooma IV -kriteerit, ja käsitellä edellä mainittuja suolistomikrobiston koostumuksen muutoksia IBS:ssä lapsi- ja aikuispotilailla. Lisäksi työssä esitellään suolistomikrobiston moduloimiseen käytettyjä hoitomenetelmiä, ja kerrotaan niiden tehosta IBS:n hoidossa tuoreimpien tutkimustulosten pohjalta eri ikäryhmissä.

## 2 IBS:n ROOMA IV -KRITTEERIT

Rooma IV -kriteerit ovat monikansallisen työryhmän muodostamat kriteerit toiminnallisten vatsavaivojen diagnosoitiin. Ne päivitettiin vuonna 2016 Rooma III -kriteereistä ja ovat IBS:n diagnosoinnin apuna käytetty työkalu. Kriteerien mukaan IBS diagnosoidaan toistuvan vatsakivun mukaan, joka liittyy ulostamiseen sekä muutoksiin ulostamistiheydessä ja ulosteen koostumuksessa (Taulukko 1).

IBS:n diagnosoinnissa on erityisen tärkeää poissulkea elimellisten sairauksien, kuten keliakian, laktoosi-intoleranssin, tulehduksellisten suolistosairauksien (IBD), suolistoinfektioiden ja suolistosyövän mahdollisuus. Epäilyksen edellä mainituille sairauksille on syytä herätä hälyttävien oireiden esiintyessä potilaalla. Näitä ovat painonlasku, veriulosteet, IBD:n tai suolistosyövän esiintyminen suvussa, vaikeat ja etenevät oireet, yli 50 vuoden ikä ilman aikaisempaa paksusuolen tähytystä ja yölliset vatsakivut<sup>18</sup>. Lapsilla erityisen tärkeää on huomata mahdolliset häiriöt kasvussa ja viivästynyt puberteetti<sup>7</sup>. Elimellisten sairauksien poissulussa laboratoriotutkimusten merkitys on keskeinen hyvän anamneesin lisäksi.

Muiden toiminnallisten suolistosairauksien erotus IBS:stä voi joskus olla vaikeaa ja monet niistä, kuten toiminnallinen dyspepsia ja närästys, saattavat joskus vaivata yhtä aikaa IBS:n kanssa. Esimerkiksi lapsilla krooninen ummetus sekoittuu helposti IBS-C:hen samankaltaisten oireiden johdosta, ja erotuksessa onkin tärkeää huomioida IBS-C:hen liittyvä vatsakipu ummetuksen hoidon jälkeen<sup>19</sup>.

Taulukko 1. Rooma IV -kriteerit IBS:ään ja sen alatyyppeihin	
lapset <sup>20 7 19</sup>	aikuiset <sup>7 3</sup>
Vatsakipua vähintään neljänä päivänä kuukaudessa, vähintään kaksi kuukautta ennen diagnosointia. Kipu liittyy yhteen tai useammista seuraavista piirteistä:	Toistuva vatsakipu, joka on esiintynyt ensimmäistä kertaa vähintään 6 kk aiemmin. Kipua vähintään yksi päivä viikossa viimeisen kolmen kuukauden aikana. Kipu liittyy kahteen tai useampaan seuraavista piirteistä:
<ul style="list-style-type: none"><li>- liittyen ulostamiseen</li><li>- liittyen muutoksiin ulostamistiheydessä</li><li>- liittyen muutoksiin ulosteen koostumuksessa</li></ul>	

IBS:n alatyyppeiden diagnostiset kriteerit <sup>21</sup>:

- ripulipainotteinen IBS (IBS-D)
  - o yli 25 % ulosteista ulostetyyppiä 6 tai 7 (vastaavat ripulia), ja alle 25 % ulosteista ulostetyyppiä 1 tai 2 (vastaavat ummetusta)\*
- ummetuspainotteinen IBS (IBS-C)
  - o yli 25 % ulosteista ulostetyyppiä 1 tai 2, ja alle 25 % ulosteista ulostetyyppiä 6 tai 7
- sekamuotoinen IBS (IBS-M)
  - o yli 25 % ulosteista ulostetyyppiä 1 tai 2, ja yli 25 % ulosteista ulostetyyppiä 6 tai 7
- määrittämätön IBS (IBS-U)
  - o potilaita ei voida luokitella mihinkään edellä mainittuihin alaluokkiin

\*Kyseessä on Bristolin luokitus ulosteen koostumuksen arviointiin <sup>21</sup>

Rooma IV -kriteerit sisältävät määritelmät myös IBS:n eri alatyyppeihin. Eri alatyypit määräytyvät taulukon 1 mukaisesti ulosteen pääasiallisen koostumuksen mukaan. Ulosteen koostumuksen arvioinnissa käytetään Bristolin luokitusta, joka jakaa ulosteen seitsemään eri tyyppiin; tyypit 1 ja 2 vastaavat ummetusta, tyypit 3 ja 4 vastaavat normaalin ulosteen koostumusta ja tyypit 5–7 vastaavat ripulia <sup>21</sup>. Huomioitavaa on se, että alatyypitys on lisätty Rooma IV -kriteereihin myös lapsille etupäässä tutkimustarkoituksia varten, sillä samanlaista näyttöä alatyyppeiden toimivuudesta lapsilla ei vielä ole aikuisiin verrattuna <sup>19</sup>.

Alatyyppeiden yleisyydestä on hankala tehdä johtopäätöksiä artikkelien pohjalta lapsilla. 129 lapsen tutkimuksessa 58,1 %:lla oli IBS-C, 34,1 %:lla IBS-U, 5,4 %:lla IBS-D ja 2,3 %:lla IBS-M <sup>22</sup>. Toisessa 100 lapsen tutkimuksessa IBS-C:n yleisyys oli 45 % ja IBS-D:n yleisyys 26 % <sup>23</sup>. Tutkimuksessa ilmeni myös IBS:llä mahdollinen piirre alatyypin muuttumisesta, sillä loppuilla 29 %:lla alatyypit muuttui toiseksi ajan myötä. Aikuisilla Lovellin ja Fordin meta-analyysissä (2012) 14 tutkimusta otti kantaa eri IBS:n alatyyppeiden yleisyyteen: IBS-D 40 %, IBS-C 35 % ja IBS-M 23 % <sup>24</sup>.

### 3 IBS JA SUOLISTOMIKROBISTO

Suolistomikrobiston merkitys monien sairauksien taustalla on noussut viime vuosina merkittäväksi tutkimuskohteeksi. Suolistomikrobiston dysbioosin eli alentuneen lajikirjon ja diversiteetin eli monimuotoisuuden katsotaan vaikuttavan useiden mekanismien kautta monien sairauksien syntyyn. Todisteita suolistomikrobiston muutoksista on myös IBS:ssä, ja dysbioosin katsotaankin olevan yksi merkittävistä tekijöistä IBS:n patogeneesissä.

Hyvin monien eri tekijöiden vaikutusta IBS:n patogeneesin taustalla korostaa hiljattain *Cell*-tiedelehdessä julkaistu multiomiikkaa hyödyntävä pitkittäistutkimus<sup>25</sup>. Tutkimus painottaa elintapojen, sairauksien ja suolistomikrobiston koostumuksen lisäksi suolistomikrobiston toiminnan merkitystä vaivan synnyssä. Tutkimuksessa käy ilmi mikrobiston tuottamien metaboliittien merkitys IBS:n oireiden synnyssä ja se, kuinka IBS:n eri alatyyppeihin liittyy niihin ominaisia metaboliitteja. IBS-D:ssä tunnusomaista näyttäisi tutkimuksen mukaan olevan suolistomikrobiston metabolian myötä lisääntyneet ulosteen tryptofaani-, tryptamiini- sekä sappihappopitoisuudet, joiden nähdään olevan taustalla nesteen kertymisessä ulosteisiin. IBS-C:ssä lyhytketjuisten rasvahappojen määrän väheneminen näyttäisi olevan tutkimuksen mukaan keskeistä. IBS:n synnyn taustalla merkittävää on siis se, mitä elimistö sekä suolistomikrobisto tekevät, ja toisaalta se, mitä ne jättävät tekemättä.

IBS:ään ja suolistomikrobistoon liittyvissä tutkimuksissa on runsaasti vaihtelua tulosten suhteen. Tämän vaihtelun ymmärtämisessä ja tulosten tulkinnassa on tärkeää käsittää normaalin suolistomikrobiston ominaisuuksia. Normaalin suolistomikrobiston voivat muodostaa hyvin monenlaiset lajikirjot, ja mikrobiston koostumus on hyvin yksilöllinen ominaisuus. Pääpiirteissään joitain yleistyksiä voidaan kuitenkin tehdä, mikä mahdollistaa suolistomikrobiston koostumuksen vertailun sairaiden ja terveiden yksilöiden välillä. Koostumukseen vaikuttavat lisäksi hyvin monenlaiset tekijät, kuten sukupuoli, ruokavalio, antibiootit, lihavuus, sairaudet ja suoliston motiliteetti<sup>26</sup>, joiden osuus suolistomikrobiston muutoksissa on huomioitava.

Sen lisäksi, että suolistomikrobisto poikkeaa monien eri tekijöiden johdosta eri yksilöiden välillä, myös erilaiset tutkimusmenetelmät tuovat vaihtelua tuloksiin. Suolistomikrobiston koostumusta on perinteisesti tutkittu ulostenäytteistä, joista voidaan tutkia niin kutsuttua luminaalista mikrobistoa. Viime vuosina on kuitenkin alettu hiljalleen huomioimaan ulosteen mikrobiston lisäksi myös suoliston limakalvon mikrobistoa, sillä nämä eivät kuvaa tarkasti toisiaan<sup>27</sup>. Esimerkiksi Carroll ja

kumppanit tutkivat IBS-D-potilaiden ulosteen sekä suoliston limakalvon mikrobistoa ja totesivat näiden eroavan monimuotoisuudeltaan toisistaan <sup>28</sup>. Ulosteen mikrobiston monimuotoisuus oli tilastollisesti merkitsevästi limakalvon mikrobiston monimuotoisuutta suurempi. Luminaalisen mikrobiston uskotaan vaikuttavan suoliston metaboliaan pitkälti erittämiensä metaboliittien myötä, siinä missä limakalvon mikrobiston uskotaan olevan suoraan yhteydessä suoliston epiteelin ja immuunijärjestelmän kanssa <sup>29 30</sup>. Tämän johdosta limakalvon mikrobiston katsotaan olevan tärkeämmässä roolissa sairauksien synnyssä <sup>31</sup>.

Limakalvon mikrobiston tutkimuksissa on tärkeää huomioida se, että sen koostumus vaihtelee runsaasti sen mukaan mistä kohdasta suolistoa näyte otetaan. Lisäksi näyte voidaan ottaa eri menetelmin, kuten harjaamalla tai aspiraatiolla. Myös eri tutkimusten erilaiset tutkimusasetelmat sekä kohdejoukot hankaloittavat meta-analyysien tekemistä.

IBS-potilaiden suolistomikrobiston koostumusta on tutkittu pitkälti vain aikuisilla ja lapsia koskevia tutkimuksia on hyvin vähän. Tutkimuksissa on ilmennyt joitakin yhtäläisyyksiä mutta eroja on runsaasti, mikä osaltaan selittynee sillä, että lasten suolistomikrobiston kehittyminen on vielä kesken. Lisäksi lasten suolistomikrobiston arvioidaan olevan alttiimpi erilaisille häiriötekijöille. Tutkimusten runsauden johdosta käsittelen ensin aikuispotilaiden tutkimuksissa ilmenneet tulokset ja tämän jälkeen tarkastelen lapsipotilaiden tutkimustuloksia.

### 3.1 Suolistomikrobiston muutokset IBS:ssä aikuisilla

Tutkimuksissa, jotka käsittelevät suolistomikrobiston muutoksia aikuisilla IBS-potilailla, on ilmennyt mikrobiston muutoksia sekä bakteerien kokonaismäärissä että bakteerilajien välisissä suhteissa. Bakteerien kokonaismäärissä on ilmennyt muutoksia erityisesti ohutsuolessa, ja ohutsuolen bakteeriylikasvun (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO) ja IBS:n mahdollisesta yhteydestä onkin kiistelty pitkään <sup>32</sup>. SIBO:ssa ohutsuolessa esiintyy epänormaalin runsas ohutsuolen normaaliin mikrobistoon liittyvä aerobisten ja anerobisten koliformisten bakteerien kanta. Sen katsotaan lisäävän suoliston fermentaatiota ja kaasujen muodostusta aiheuttaen vatsakipuja, turvotusta ja muutoksia suolen toiminnassa <sup>32</sup>. SIBO:n on osoitettu olevan yleisempää IBS-potilailla, erityisesti IBS-D-potilailla, terveisiin verrattuna <sup>33</sup>. Kyseisen meta-analyysin mukaan SIBO:n yleisyys IBS-potilailla oli 36,7 % (95 % CI 24,2 %-44,6 %). Kuitenkin IBS:n ja SIBO:n yhteyttä käsittelevissä tutkimuksissa merkittävänä haasteena on ollut SIBO:n diagnosointi. SIBO diagnosoidaan luotettavimmin suoliston aspiraatioviljelyn avulla. Kuitenkin useimmissa tutkimuksissa SIBO on todettu epäluotettavimmilla

hengitystesteillä, joilla mitataan uloshengitysilman vety- ja metaanipitoisuutta<sup>32</sup>. Suoliston bakteerit tuottavat kyseisiä kaasuja hajottaessaan testeissä käytettyä glukoosia (glucose-hydrogen breath test, GHBT) tai laktuloosia (lactulose-hydrogen breath test, LHBT). Vaikka IBS-potilaat eivät täytäkään aina SIBO:n kriteereitä, aspiraatioviljelyiden avulla on kuitenkin pystytty osoittamaan IBS-potilaille varsin yleinen ohutsuoliston mikrobiston kokonaismäärän lievä kasvu<sup>34</sup>.

Tutkimuksia, jotka käsittelevät bakteerilajien välisissä suhteissa ilmeneviä muutoksia IBS-potilailla on hyvin runsaasti, eivätkä kaikki vahvista IBS:n ja mikrobiston muutosten välistä yhteyttä. Esimerkkinä tästä on tuoreehko ruotsalaistutkimus, jossa tutkittiin sekä ulosteen että suoliston limakalvon mikrobiston yhteyttä IBS:ään<sup>35</sup>. Yleisesti ottaen IBS-potilaiden suolistomikrobistosta voidaan kuitenkin todeta mikrobiston monimuotoisuuden vähentyminen<sup>36 37 38 39 40 41</sup> sekä epävakauden lisääntyminen<sup>42</sup>. Pääjaksotasolla havaitaan useissa tutkimuksissa firmikuutti/bakteroidi-suhteen olevan korkeampi kuin verrokeilla<sup>43 44 45</sup>, mutta tämän yhteys IBS:ään on jokseenkin kyseenalainen<sup>46</sup>.

IBS-potilaiden suolistomikrobiston tyypillinen piirre luokkatasolla on gammaproteobakteerien määrän kasvu<sup>40 41 47</sup>. Gammaproteobakteerit ovat gram-negatiivisia bakteereja, joihin kuuluu monia kliinisesti merkittäviä enterobakteereja, kuten *E. Coli*, *Klebsiella*-bakteerit ja salmonella. Monien gammaproteobakteerilajien määrän on todettu korreloivan suoraan IBS:n oireiden kanssa<sup>43</sup>. Gammaproteobakteerien määrän kasvun lisäksi useissa tutkimuksissa on havaittu eräiden *Clostridia*-luokkaan kuuluvien *Clostridium*-bakteerien määrän kasvua IBS-potilailla<sup>43 48 49 50</sup>. *Clostridium*-bakteerit ovat grampositiivisia itiöitä tuottavia anerobeja, joihin kuuluu myös useita haitallisia patogeeneja.

IBS:lle varsin tyypillistä näyttäisi olevan bifidobakteerien<sup>43 48 51 47 52 53</sup> ja laktobasillien<sup>51 52</sup> väheneminen. Näitä bakteereita pidetään yleisesti hyödyllisinä suolistobakteereina, sillä ne osallistuvat moniin hyödyllisiin metaboliiteihin suolistossa ja estävät monien haitallisten mikrobien kasvua<sup>54</sup>. Tämän johdosta bifidobakteereita ja laktobasilleja käytetään monissa probioottivalmisteissa pyrkimyksenä lisätä näiden bakteereiden pitoisuuksia ja terveyshyötyjä suolistossa.

Edellä mainittujen muutosten lisäksi IBS-potilailla on osoitettu *Veillonella*-suvun<sup>44</sup> ja *Ruminococcus*-suvun<sup>43 55 52</sup> bakteerien määrän kasvua ja *Faecalibacterium prausnitzii* -bakteerin määrän vähenemistä<sup>43 37 40 52</sup>. Näistä esimerkiksi *Faecalibacterium prausnitzii* -bakteerin tiedetään

olevan tärkeässä roolissa suolinukan kunnon ylläpidossa tuottamiensa anti-inflammatoristen metaboliittien myötä <sup>56</sup>.

Kaksi laajaa meta-analyysiä on tarkastellut suolistomikrobiston koostumuksen muutoksia IBS-potilailla. Sekä Wang ym. <sup>17</sup> että Liu ym. <sup>57</sup> totesivat laktobasillien ja bifidobakteerien määrän vähenemistä IBS-potilailla. Wangin ym. meta-analyysissä todettiin lisäksi enterobakteerien kuten *E. Coli* -bakteerin määrän kasvu, mikä ei ollut tilastollisesti merkitsevää Liun ym. meta-analyysissä. Liun ym. meta-analyysissä todettiin *Faecalibacterium prausnitzii* -bakteerin määrän tilastollisesti merkitsevä väheneminen.

Useissa tutkimuksissa on osoitettu IBS:n eri alatyypeille tunnusomaisia muutoksia suolistomikrobiston koostumuksessa. Yksi ummetuspainotteiselle IBS:lle tunnusomainen muutos on metaania tuottavien mikrobien kasvu <sup>58</sup>. Metaanin on todettu hidastavan suolen liikkeitä <sup>59</sup>, ja yleisimpiä metaania tuottavia suolistomikrobeja ovat *Methanobacteriales*-lahkoon kuuluvat *Methanobrevibacter smithii* -arket <sup>60</sup>. Lisäksi IBS-C:hen on yhdistetty *Veillonella*-bakteerien määrän kasvua <sup>52</sup>.

Ripulipainotteisessa IBS:ssä bifidobakteerien ja laktobasillien määrät näyttäisivät olevan vähentyneet tilastollisesti merkitsevästi ummetuspainotteista IBS:ää enemmän <sup>57 48</sup>. Perimmäisestä mekanismista IBS-D:n oireiden synnylle suolistomikrobistotasolla ei olla kuitenkaan vielä varmoja. Eräs tuorehko tutkimus esittää runsaasti *Clostridia*-bakteereita sisältävän suolistomikrobiston olevan merkittävä tekijä IBS-D:n taustalla <sup>61</sup>. Tutkimuksessa osoitettiin *Clostridia*-bakteerien määrän positiivinen yhteys sappihappojen määrän kanssa. Sappihappojen tiedetään toimivan endogeenisinä laksatiiveina ja täten nopeuttaen suoliston liikkeitä. Niiden määrän on havaittu olevan suurempia IBS-D-potilailla IBS-C-potilaisiin verrattuna <sup>62</sup>.

### 3.2 Suolistomikrobiston muutokset IBS:ssä lapsilla

Lasten IBS:n ja suolistomikrobiston välistä yhteyttä ovat käsitelleet vain harvat tutkimukset. Saulnier ym. tutki lapsilla 22 IBS-potilaan ja 22 terveen ulostenäytteitä ja havaitsi gammaproteobakteerien, erityisesti *Hemophilus parainfluenzae* -bakteerin, määrän kasvua IBS-potilailla. Lisäksi IBS-potilailla todettiin uuden *Ruminococcus*-sukuun liittyvän taksonin määrän kasvua. <sup>63</sup>

Rigsbee ym. teki vastaavanlaisen tutkimuksen 22 IBS-D-potilaalle ja 22 terveelle. Mikrobisto muistutti ryhmien välillä merkittävästi toisiaan mutta *Veillonella*-, *Prevotella*-, *Lactobacillus*- ja *Parasporobacterium*-bakteerien määrät olivat suuremmat IBS-potilailla. Bifidobakteerien ja *Verrucomicrobium*-bakteerien määrät olivat vastaavasti pienemmät. <sup>64</sup>

Vaikkakin tutkimuksia lapsilla ja niihin osallistuneita potilaita on hyvin vähän, voidaan tuloksista kuitenkin huomata joitain yhtäläisyyksiä aikuisiin erityisesti gammaproteobakteerien määrän kasvun ja bifidobakteerien määrän vähenemisen osalta. Suurempia johtopäätöksiä tuloksista on kuitenkin hankala tehdä ja lisää tutkimuksia tarvittaisiin. Lisäksi tulosten tulkinnassa ja vertailuissa aikuisiin on tärkeää ottaa huomioon lasten vielä kehittyvä mikrobisto, joka poikkeaa merkittävästi aikuisten terveestä ja vakaammasta suolistomikrobistosta.

## 4 SUOLISTOMIKROBISTON KOOSTUMUKSEN MUOKKAAMINEN IBS-POTILAILLA

Suolistomikrobiston muutokset IBS-potilailla tarjoavat uuden lähestymistavan IBS:n hoitoon perinteisten hoitomenetelmien rinnalle. Näiden suolistomikrobiston koostumukseen vaikuttavien hoitomenetelmien pyrkimyksenä on moduloida suoliston mikrobistoa ja korjata siten IBS:n taustalla oleva dysbioosi. Vaikkakin tämän katsotaan olevan niiden keskeinen mekanismi, on joillekin hoitomenetelmille on ehdotettu muita mahdollisia mekanismeja.

Kuten suolistomikrobiston koostumukseen liittyvissä tutkimuksissa IBS-potilailla, myös suolistomikrobiston muokkaamiseen liittyvissä tutkimuksissa on huomioitava se, että tutkimuksia on tehty etupäässä aikuisille. Lapsille tutkimuksia on tehty vain muutamia, ja joihinkin hoitomenetelmiin kuten ulosteensiirtoon ei löytynyt yhtäkään lapsiin kohdistuvaa tutkimusta. Lisäksi lapsille tehtyjen tutkimusten luotettavuus on useissa tutkimuksissa varsin huono, sillä otoskoko on usein varsin pieni eikä kunnollisia pitkiä seurantalutkimuksia ole lainkaan.

Hoitomenetelmiä, joiden tarkoituksena on moduloida suolistomikrobistoa ja joihin liittyy tutkimuksia IBS-potilailla ovat antibiootit, probiootit, prebiootit, synbiootit, ruokavalio sekä ulosteensiirto. Hoitojen tarkoituksena on tukea hyödyllisten mikrobien kasvua siirtämällä niitä suolistoon lisää,

tarjoamalla niille suotuisat kasvuolosuhteet tai tuhoamalla haitallisia mikrobeja. Hoitomenetelmien on oltava turvallisia ilman merkittäviä haittavaikutuksia, sillä IBS:n kaltaisen toiminnallisen sairauden hoidossa ei haluta ottaa suuria riskejä etenkin lapsilla. Seuraavaksi esittelen hoitomenetelmien yleiset periaatteet sekä joitain tutkimustuloksia niiden tehosta aikuisilla ja lapsilla.

#### 4.1 Antibiootit

Antibioottien tehoa IBS:n hoidossa pidetään vahvana näyttönä suolistomikrobiston osallisuudesta taudin syntyyn. IBS:n hoidossa on tutkittu antibiootteja, jotka imeytyvät suolistosta huonosti. Näitä ovat rifaksimiini, neomysiini ja norfloksasiini. Näistä rifaksimiinin käyttö on ollut selvästi yleisempää neomysiinin ja norfloksasiinin haittavaikutusten takia.

Rifaksimiini on rifamysiineihin kuuluva antibiootti, joka imeytyy heikosti (alle 0,4 %) suun kautta annosteltaessa. Se estää prokaryoottien DNA-riippuvaista RNA-polymeraasia estäen näin niiden RNA-synteesiä. Rifaksimiini on varsin hyvin siedetty, ja haittavaikutuksia kuten ilmavaivoja, vatsakipuja, pahoinvointia ja oksentelua ilmenee vain alle prosentilla potilaista. Antibiootti tehoaa laajasti niin anaerobisiin kuin aerobisiin gram-positiivisiin ja -negatiivisiin bakteereihin.<sup>65</sup> Rifaksimiinin pääasiallinen käyttö liittyy hepaattisen enkefalopatian estoon aikuisilla<sup>66</sup>. Ripulipainotteisen IBS:n hoidossa sitä käytetään toissijaisena hoitona ripulin ja turvotusten helpottamiseksi<sup>3</sup>.

Rifaksimiini tuhoaa bakteereita tehokkaimmin ohutsuolessa ja sen katsotaankin olevan tehokas niille IBS-D-potilaille, joilla epäillään SIBO:ta<sup>67</sup>. Vähentämällä ohutsuolen bakteerien määrää, sen ajatellaan helpottavan IBS:lle tyypillistä turvotusta ja muita oireita. Lisäksi rifaksimiinin tehon arvioidaan perustuvan sen anti-inflammatorisiin ominaisuuksiin ja bakteerien metabolian muutoksiin, mikä edesauttaa normaalin mikrobiston säilymistä<sup>68 69</sup>.

Rifaksimiinin käyttöön liittyvissä tutkimuksissa on todettu ohimenevä helpotus IBS-D:n oireisiin. Kahdessa samanlaisessa faasin 3 satunnaistetussa vertailukokeessa (TARGET 1 ja TARGET 2) tutkittiin kahden viikon kestävästä rifaksimiinikuurin (550 mg x 3) tehoa ei-ummetuspainotteiseen IBS:ään<sup>70</sup>. Neljän viikon jälkeen merkittävästi suurempi osa rifaksimiinia käyttävistä koki riittävän parannuksen IBS:n oireisiin (40,7 % vs. 31,7 %,  $p < 0,001$ ) ja turvotuksiin (40,2 % vs. 30,3 %,  $p < 0,001$ ). Oireiden lieventyminen kesti ainakin 10 viikkoa. Myöhemmässä faasin 3 tutkimuksessa (TARGET 3) tutkittiin rifaksimiinin tehoa potilaille, joiden oireet palasivat rifaksimiinikuurin jälkeen

<sup>71</sup>. Rifaksimiini toi suuremman helpotuksen oireisiin plaseboon verrattuna (38,1 % vs. 31,5 %). Haittavaikutukset olivat harvinaisia sekä yhtä yleisiä ryhmien välillä. TARGET 3 -tutkimukseen osallistuvien suolistomikrobistossa todettiin pieniä, ohimeneviä vaikutuksia useisiin suolistomikrobeihin <sup>72</sup>. Näiden muutosten merkityksestä hoidon teholle ei tiedetä.

Useissa rifaksimiiniin liittyvissä tutkimuksissa pyrkimyksenä on ollut löytää potilaan suolistomikrobistosta muutoksia, jotka lisäävät rifaksimiinin ennusteellista tehoa IBS:n oireisiin. Ying ym. havaitsi tutkimuksissaan, että rifaksimiini toi suuremman tehon potilaille, joiden ulosteen mikrobisto oli koostumukseltaan erilainen terveisiin verrattuna <sup>73</sup>. Näillä potilailla havaittiin ulosteen bifidobakteerien määrän lisääntymistä ja *E. coli* -bakteerien vähenemistä rifaksimiinin myötä. Limakalvon mikrobistossa ei havaittu merkittäviä muutoksia. Zeber-Lubecka ym. teki vastaavanlaisen tutkimuksen muttei löytänyt ulosteen mikrobistosta eikä metabolomista ennusteellisia muutoksia rifaksimiinin teholle IBS-potilailta <sup>74</sup>. Ulosteen mikrobiston muutosten lisäksi positiivisen LHB:n on todettu joissain tutkimuksissa ennustavan rifaksimiinin tehoa <sup>75 76</sup>. Ghoshalin ja kumppaneiden tutkimuksessa todettiin norfloksoasiinin tehoavan paremmin IBS-potilailla, joilla oli todettu SIBO LHB:tä luotettavamman aspiraatioviljelyn avulla <sup>77</sup>.

Tutkimuksia rifaksimiinin käytöstä lapsipotilaille on hyvin vähän. Scarpellini ym. tutki rifaksimiinin tehoa lapsilla, joilla oli todettu IBS:n lisäksi SIBO LHB:llä <sup>78</sup>. Potilaat saivat 600 mg rifaksimiinia viikon ajan. LHB normalisoitui 64 %:lla potilaista ja IBS:n oireet vähenivät tehokkaasti. Haittavaikutusten ilmaantuvuus oli pientä ja ne olivat suhteellisen lieviä. Tutkimuksessa merkittävänä puutteena oli se, ettei se ollut satunnaistettu vertailututkimus. Tämän johdosta rifaksimiinin tehosta ja turvallisuudesta ei voida tehdä suurempia johtopäätöksiä lapsilla.

#### 4.2 Probiootit

Probiootit ovat eläviä mikro-organismeja, jotka edistävät käyttäjän terveyttä annosteltaessa niitä riittäviä määriä <sup>79</sup>. Probiootteina käytetään bakteereja kuten laktobasilleja, bifidobakteereita ja tiettyjä *Streptococcus*-, *Escherichia*- ja *Bacillus*-suvun lajeja tai hiivoja (*Saccharomyces boulardii*). Probioottien tehoa on tutkittu laajasti hyvin erilaisiin sairauksiin, ja niillä katsotaan olevan tehoa joidenkin suolistosairauksien, kuten *C. difficile* -ripulin, akuuttien suolistoinfektioiden ja IBS:n hoidossa. <sup>80</sup>

Probioottien on todettu olevan hyvin siedettyjä terveillä, mutta niiden turvallisuutta keskosilla ja immunosuppressoiduilla potilailla on epäilty<sup>81</sup>. Erityisesti laktobasillien on havaittu voivan aiheuttaa bakteremiaa immunosuppressoiduille potilaille, pitkään sairaalahoidossa oleville potilaille sekä kirurgisten toimenpiteiden jälkeen<sup>82</sup>.

Probiootteja käytetään sekä monikantaisina että yksittäisinä probioottivalmisteina. Näistä yksittäisiä probioottivalmisteita on tutkittu enemmän IBS:n hoidossa mutta viime vuosina monikantaisten valmisteiden käyttö on lisääntynyt tutkimustarkoituksissa. Monikantaisten probioottivalmisteiden ajatellaan olevan yksittäisiä probioottikantoja tehokkaampia synergisten vaikutusten johdosta<sup>83</sup>.

Tehokkaiden probioottikantojen yhdistelmien löytäminen on osoittautunut vaikeaksi. Tämä selittynee osaltaan sillä, että probioottien tarkasta toimintamekanismista ei olla varmoja. Niiden toimintaan katsotaan vaikuttavan useat tekijät, kuten probioottien pääsy suolistotasolle sekä isännän ja suolistomikrobiston vuorovaikutus probioottien kanssa<sup>84</sup>. Tämän johdosta probioottien annosmäärillä ja kuljetusmuodolla on ratkaiseva merkitys niiden teholle. Esimerkiksi kaksoispäälystettyjä probioottikapseleita on tutkittu niiden paremman kestävyuden vuoksi, ja eräässä tutkimuksessa niiden teho oli päälylystämättömiä parempi IBS-D:n hoidossa<sup>85</sup>. Lisäksi probioottien tehoon vaikuttavat useat potilaan tekijät kuten ravinto, tulehdustila ja perimä<sup>86</sup>. Toimintamekanismien IBS:n hoidossa katsotaan liittyvän siihen, että ne muokkaavat suoliston luumenin ympäristöä, suoliston limakalvon seinämän läpäisevyyttä ja toimintaa sekä immuunisysteemiä<sup>87 88 89</sup>. Täten niillä katsotaan olevan vaikutusta suoliaivoakselin toimintaa.

Probioottien tarkan toimintamekanismin epävarmuus näkyy niihin liittyvien tutkimusten tuloksissa. Useat tutkimukset ovat osoittaneet probioottien käytön liittyvän suolistomikrobiston muuttumiseen terveemmäksi katsottuun suuntaan<sup>38 90 91 92 93</sup>. Tällöin hyödyllisiksi pidettyjen, probioottivalmisteissa jo olevien kantojen, kuten laktobasillien ja bifidobakteerien pitoisuus kasvaa suolistossa. Kuitenkin suolistomikrobiston muutokset voivat olla tätä laajempia ja käsittää bakteerilajeja, joita probioottivalmisteet eivät sisällä. Aina suolistomikrobiston koostumus ei edes muutu, vaikka oireet saattaisivatkin helpottua<sup>94 95</sup>. Lisäksi joissain tutkimuksissa annettujen probioottikantojen määrät suolistossa ovat paradoksaalisesti jopa vähentyneet<sup>96</sup>. Tutkimukset antavatkin syyn olettaa, että probioottien aikaansaamat suolistomikrobiston toiminnassa tapahtuneet muutokset voivat olla suolistomikrobiston koostumuksessa tapahtuviin muutoksiin verrattuna merkittävimpiä.

Tutkimuksia probioottien tehosta IBS-potilailla on varsin runsaasti etenkin aikuisilla mutta myös lapsilla. Tuloksia on melko vaikeaa vertailla keskenään johtuen erilaisista tutkimusasetelmista, probioottien annoksista, annostelutavoista sekä eri probioottikannoista ja niiden yhdistelmistä. Kaiken kaikkiaan näyttäisi siltä, että probiootit ovat suhteellisen tehokkaita mutta niillä on usein vaikutusta vain joihinkin IBS:n oireisiin eikä aina laaja-alaisesti kaikkiin oireisiin.

Fordin ja kumppaneiden meta-analyysi käsitteli laajasti erilaisia suolistomikrobiston koostumukseen vaikuttavia menetelmiä IBS:n hoitoon aikuisilla <sup>97</sup>. Meta-analyysissä 53 satunnaistettua vertailututkimusta käsitteli probioottien tehoa. Tutkimuksen lopputoteamuksena oli se, että tietyillä probioottikombinaatioilla tai tietyillä lajeilla ja kannoilla on hyödyllisiä vaikutuksia sekä yleisiin oireisiin että vatsakipuun. Niun ja Xiaon tuoreessa meta-analyysissä todettiin monikantaisten probioottien olevan yksikantaisia tehokkaampia <sup>98</sup>. Wenin ja kumppaneiden meta-analyysi käsitteli 17 satunnaistetun vertailututkimuksen tuloksia probioottien tehosta IBS-C-potilailla <sup>99</sup>. Tutkimuksessa todettiin probioottien teho ulostustiheyden lisääntymiseen ja ulosteen koostumuksen paranemiseen. Vaikka meta-analyysit tukevat probioottien tehoa IBS:n hoidossa, monet niistä korostavat uusien tutkimusten merkitystä, jotta löydettäisiin tehokkaimmat probioottikannat ja niiden annokset sekä selvitetäisiin oikea hoitoajan pituus.

Tutkimusten mukaan probiootit näyttäisivät olevan tehokkaita ja turvallisia myös lasten IBS:ään. Probioottien teho näyttäytyy selvimmin niiden vaikutuksesta joihinkin IBS:n oireisiin, etenkin vatsakipuun. Giannettin ym. satunnaistetussa vertailututkimuksessa kolmen eri bifidobakteerikannan sisältämän probioottivalmisteen kuuden viikon kuuri vähensi merkittävästi vatsakipuja ja paransi elämänlaatua lapsilla IBS:ssä <sup>100</sup>. Lisäksi tutkimuksessa todettiin suoliston läpäisevyyden vähenemistä probioottiryhmällä. Gawronskan ym. tutkimuksessa *Lactobacillus GG*:tä sisältävän probioottivalmisteen neljän viikon kuuri vähensi merkittävästi vatsakivun esiintyvyyttä muttei kivun voimakkuutta plaseboryhmään verrattuna lapsilla <sup>101</sup>. Francavillan ym. vastaavankaltaisessa tutkimuksessa pidempi kahdeksan viikon annostelu *Lactobacillus GG*:tä sisältävää probioottivalmistetta vähensi merkittävästi sekä vatsakivun voimakkuutta että yleisyyttä <sup>102</sup>. Guandalinin ym. tutkimuksessa VSL#3-probioottivalmiste toi apua vatsakipuun, turvotteluun sekä vanhempien jaksamiseen <sup>103</sup>. Valmisteella ei todettu olevan vaikutuksia ulosteen koostumukseen.

### 4.3 Prebiootit

Prebiootit ovat sulamattomia ruoan ainesosia, jotka tukevat isännän omien hyödyllisten suolistomikrobien kasvua paksusuolella. Ne kulkeutuvat hajoamatta ohutsuolen läpi ja hajoavat vasta paksusuolella tiettyjen bakteerilajien toimesta. Prebioottien hajotessa syntyy lyhytketjuisia rasvahappoja (SCFA) ja maitohappoa, joka laskee suoliston pH:ta antaen suojan monia patogeeneja vastaan <sup>104</sup>. Yleisimmin käytetyt prebiootit ovat inuliinityyppiset fruktaanit kuten inuliini, oligofruktoosi, frukto-oligosakkaridit (FOS) sekä galakto-oligosakkaridit (GOS) <sup>105</sup>.

Prebiootteihin liittyvissä tutkimuksissa on huomattu keskeisenä haasteena oikeiden valmisteiden ja annosmäärien löytäminen. Oikeiden annosmäärien löytäminen on osoittautunut hankalaksi sillä liian pienet annokset eivät anna käyttäjilleen riittävää tehoa ja liian suuret annokset saattavat paradoksaalisesti jopa pahentaa IBS:n oireita käymistuotteiden kertyessä suolistoon liian suurina määrinä <sup>106</sup>. Tutkimuksia prebioottien käytöstä IBS-potilailla on vähän, ja niiden tehosta on hankala tehdä kunnollisia johtopäätöksiä. Lapsille tehtyjä tutkimuksia prebioottien käytöstä IBS:ssä ei löytynyt.

Paineau ym. tutki lyhytketjuisten frukto-oligosakkaridien tehoa toiminnallisista vatsavaivoista kärsivillä potilailla satunnaistetussa vertailututkimuksessa <sup>107</sup>. Tutkimuksessa käytettiin prebioottivalmistetta 5 g päivässä yli kuuden viikon ajan. Tutkimuksessa havaittiin tilastollisesti merkitsevää oireiden voimakkuuden sekä yleisyyden vähenemistä prebioottiryhmässä plaseboryhmään verrattuna. Myös elämänlaatua mittaavien kyselyjen pisteet kasvoivat merkitsevästi. Tuoreemmassa lyhytketjuisten frukto-oligosakkaridien tehoa IBS-potilailla tarkastelevassa satunnaistetussa vertailututkimuksessa potilaat saivat 5 g prebiootteja neljän viikon ajan <sup>108</sup>. Tutkimuksessa havaittiin ahdistuksen tilastollisesti merkitsevää vähenemistä prebioottiryhmällä plaseboryhmään verrattuna. Lisäksi ulosteen mikrobiston tutkimuksissa todettiin bifidobakteerien määrän lisääntymistä prebioottien vaikutuksesta. Muissa bakteeriryhmissä ei todettu muutoksia. Tutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa peräsuolen viskeraalisessa herkkyydessä eri ryhmien välillä vaikka tulokset paranivatkin merkitsevästi kummassakin ryhmässä.

Silk ym. tutki trans-galakto-oligosakkaridien tehoa IBS-potilaille neljän viikon ajan sekä 3,5 g että 7,0 g vuorokausiannoksella <sup>109</sup>. Tutkimuksissa havaittiin ulosteen bifidobakteerien määrän lisääntymistä annosmäärän kasvaessa. 3,5 g annoksella ulosteen koostumus ja potilaan subjektiivinen vointi paranivat, sekä ilmavaivat, turvotus ja oirepisteet vähenivät tilastollisesti merkitsevästi plaseboryhmään verrattuna. 7,0 g annos vähensi ahdistusta ja paransi potilaan subjektiivista vointia.

Kuitenkin suoliston oirepisteet olivat kyseisessä ryhmässä plaseboryhmään verrattuna suuremmat. Iribarren ym. tuoreessa tutkimuksessa selvitettiin ihmisen maidon oligosakkaridien tehoa IBS:n hoidossa <sup>110</sup>. Tutkimuksessa käytettiin sekä 5 g että 10 g prebioottiannoksia neljän viikon ajan. 10 g annokset lisäsivät tilastollisesti merkitsevästi ulosteen bifidobakteerien runsautta mutta mahasuolikanavan oireissa ei tapahtunut tilastollisesti merkitseviä muutoksia kummankaan ryhmän osalta.

#### 4.4 Synbiootit

Synbiooteiksi kutsutaan probioottien ja prebioottien yhdistelmiä, ja niiden katsotaan toimivan synergisesti mahasuolikanavan terveyden edistämiseksi. Niiden tavoitteena on pyrkiä parantamaan prebiooteilla probioottien selviytymistä ruoansulatuskanavan yläosassa ja tukea niin probioottien kuin muidenkin suolistomikrobien kasvua ja metaboliaa suolistossa <sup>111</sup>. Synbioottien tehoa käsitteleviä laadukkaita satunnaistettuja vertailututkimuksia IBS-potilailla on erittäin vähän. Tutkimukset niiden tehosta ovat varsin heterogeenisiä ja tulokset vaihtelevia. Nämä seikat todettiin myös Fordin ym. meta-analyysissä <sup>97</sup>. Lapsille tehtyjä tutkimuksia ei löytynyt.

Moser ym. tutki kaupallisen synbioottivalmisteen (OMNi-BiOTiC ® Stress Repair) tehoa ripulipainotteisen IBS:n hoitoon <sup>112</sup>. Valmiste sisältää useita eri prebiootteja kuten frukto-oligosakkarideja sekä yhdeksää erilaista laktobasilli- ja bifidobakteerikantaa. Synbiootin todettiin lisäävän suolistomikrobiston monimuotoisuutta sekä mahalaukun että pohjukaissuolen limakalvonäyhteissä. Valmiste vähensi CD4+ T-solujen määrää paksusuolen nousevassa osassa liittyen todennäköisesti sen anti-inflammatorisiin vaikutuksiin. Lisäksi ulosteen sisältämien lyhytketjuisten rasvahappojen kuten butyraatin määrät kasvoivat ja suoliston läpäisevyyttä kuvaavan zonuliinin määrä väheni tilastollisesti merkitsevästi synbiootin vaikutuksesta. Synbiootti vähensi myös IBS:n oirepisteitä. Vaikka tutkimus oli laaja ja siinä tarkasteltiin useita erilaisia IBS:n taustalla olevia tekijöitä, sen merkittävänä puutteena oli se, ettei se ollut satunnaistettu vertailututkimus. Tämän johdosta tarvittaisiin enemmän laajoja satunnaistettuja vertailututkimuksia selvittämään synbioottien tehoa IBS:n hoidossa.

#### 4.5 Ruokavalio

IBS:n oireiden pahenemiset liittyvät useilla potilailla ruokailuun, ja potilaat oppivat usein yhdistämään tietyt ruoka-aineet oireiden syntymiseen <sup>113</sup>. Kyselytutkimuksissa potilaat ovat

yhdistäneet oireet mm. viljaperäisiin tuotteisiin, vihanneksiin, alkoholiin sekä rasvaisiin ja tulisiin ruokiin <sup>114</sup>. IBS:n ja ravinnon väliseen yhteyteen liittyy hyvin runsaasti tutkimuksia, joista merkittävä osa käsittelee FODMAP-yhdisteiden (fermentoituvat oligo-, di-, monosakkaridit ja polyolit) ja gluteiinin merkitystä IBS:n oireisiin. Gluteiinin merkitys IBS:n oireisiin on varsin epävarmaa. Gluteiinitonnan ruokavalion on todettu lieventävän IBS:n oireita, mutta ei olla varmoja siitä, johtuuko oireiden lieventyminen juuri gluteenin puutteesta vai FODMAP-yhdisteiden vähäisemmästä määrästä gluteiinitonmassa ruokavaliossa <sup>115</sup>.

Ruokavalioon liittyvissä tutkimuksissa on tärkeää tiedostaa se, että ravinnolla voi olla hyvin erilainen vaste eri yksilöiden välillä. Ravinnon aiheuttamassa vasteessa suolistomikrobiston koostumuksella on merkittävä rooli <sup>116</sup>. Toisaalta ravinto on keskeisimmistä suolistomikrobiston metaboliaan ja koostumukseen vaikuttavista tekijöistä <sup>117</sup>. Erityisesti imeytymättömiä hiilihydraatteja pidetään tärkeinä suolistomikrobiston koostumukseen vaikuttavina tekijöinä. Walkerin ym. tutkimuksessa todettiin suolistomikrobiston muutosten riippuvan keskeisesti yksilön alkuperäisen suolistomikrobiston koostumuksesta <sup>118</sup>. Täten voidaan todeta, että ruokavalion ja suolistomikrobiston välinen yhteys on varsin monimutkainen, mutta tietyllä ravitsemuksella voi olla merkittävä vaikutus suolistomikrobiston toimintaan ja siten myös sairauksien kehittymiseen.

FODMAP-yhdisteiden välttäminen on IBS:n ravitsemushoidossa ensisijainen ratkaisu ja se on osoittautunut tehokkaaksi erityisesti turvotusta kärsiville IBS-potilaille. Yhdisteet fermentoituvat paksusuolella aiheuttaen suoliston laajentumista vedyn ja metaanin tuoton lisääntyessä, mikä on merkittävä oireiden, kuten turvotuksen, kivun, ilmavaivojen ja ripulin laukaisija <sup>119</sup>. Lisäksi yhdisteet keräävät osmoottisesti vettä suoliston luumeniin <sup>120</sup>. Vaikka FODMAP-yhdisteiden katsotaan aiheuttavan oireita lisääntyneen kaasunmuodostuksen johdosta, Zhoun ym. tutkimuksen mukaan merkittävänä tekijänä voi olla viskeraalinen herkistyminen suolen laajentumiselle <sup>121</sup>. Tutkimuksessa havaittiin FODMAP-yhdisteiden aiheuttaman dysbioosin ja kohonneiden ulosteen lipopolysakkaridien (LPS) vaikuttavan IBS:n oireiden syntymiseen moduloimalla viskeraalista tuntoaistimusta. Teoriaa tukee se, että FODMAP-yhdisteiden on todettu kasvattavan suoliston tilavuutta ja kaasun muodostusta yhtä paljon terveillä kuin IBS-potilailla <sup>122</sup>. Runsaasti FODMAP-yhdisteitä sisältäviä ruoka-aineita on kirjattu taulukkoon 2.

oligosakkaridit	fruktaanit (FOS, inuliini)	vehnä, ruis, ohra, sipuli, valkosipuli, parsa, vesimeloni, persikka
	galakto-oligosakkaridit (GOS)	palkokasvikset, ruusukaali, kukkakaali, parsakaali, kikherne, linssi
disakkaridit	laktoosi, laktuloosi	maitotuotteet
monosakkaridit	fruktoosi	useat hedelmät (mango, omena, päärynä, persikka, vesimeloni) ja makeutusaineet (hunaja)
polyolit	mannitoli, ksylitoli, sorbitoli	omena, päärynä, kirsikka, luumu, avokado, sienet, vesimeloni, kookosmaito

Whealan ym. käsitteli laajassa katsauksessaan FODMAP-rajoituksen toteuttamista IBS-potilailla <sup>124</sup>. Rajoituksen toteutus on hyvin yksilöllistä ja siihen vaikuttanee yksilön suolistomikrobisto sekä sen toleranssi FODMAP-rikkaaseen ruokaan. Rajoitus perustuu yhdisteiden annosriippuvaiseen sekä kumuloituvaan vaikutukseen suolistossa. Rajoituksen toteutuksessa on kolme vaihetta. Ensimmäisessä vaiheessa FODMAP-yhdisteiden määrää rajoitetaan voimakkaasti yksilön sietorajan alapuolelle, mikä tuottaa 50–80 %:lle potilaista vasteen. Toisessa vaiheessa FODMAP-yhdisteitä sisältäviä elintarvikkeita lisätään vuorollaan ruokavalioon ja tarkkaillaan mahdollisten oireiden kehittymistä. Tämä on tärkeää, jotta pystytään välttämään turhat rajoitukset ja voidaan varmistua riittävästä ravintoaineiden ja prebioottien saannista <sup>125</sup>. Toinen vaihe ei erään pitkäaikaistutkimuksen mukaan pahenna merkittävästi IBS:n oireita oikein toteutettuna <sup>126</sup>. Viimeisessä vaiheessa FODMAP-yhdisteitä sisältävien elintarvikkeiden käyttö yksilöidään potilaan sietokyvyn mukaan sopivaksi.

FODMAP-rajoituksella on todettu olevan merkittäviä vaikutuksia suolistomikrobiston koostumukseen IBS-potilailla. Rajoituksen on todettu vähentävän useissa tutkimuksissa bifidobakteerien määrää suolistossa <sup>127 128 129 130</sup>. Vähentymisen on todettu olevan suurempaa niillä potilailla, joiden bifidobakteerien pitoisuus on aluksi korkeampi <sup>128</sup>. Havainto on varsin yllättävää ottaen huomioon se, että monien prebioottien on havaittu lisäävän bifidobakteerien määrää vähentäen samalla oireita. Kuitenkin sen voidaan katsoa kuvastavan sitä, kuinka monitekijäinen vaiva IBS on, eikä suolistomikrobiston koostumus ole ainoana tekijänä vaivan taustalla. Staudacher ym. osoitti tutkimuksessaan VSL#3-probioottivalmisteen estävän FODMAP-rajoituksen aiheuttaman

bifidobakteerien vähenemisen <sup>131</sup>. Probioottien käytön kliinisestä merkityksestä osana FODMAP-rajoitusta ei olla kuitenkaan varmoja. Kuitenkin on tärkeää huomata, ettei suolistomikrobiston koostumusta ole tutkittu myöhemmässä vaiheessa, kun yksilön sietokyky on löydetty ja oireet ovat hallinnassa.

Bifidobakteerien määrän vähenemisen mahdollisista vaikutuksista ei vielä tiedä pitkäaikaisten tutkimusten puutteen vuoksi, mutta sen on epäilty aiheuttavan ongelmia pidempään kestävässä ravitsemushoidossa <sup>132</sup>. Lisäksi FODMAP-rajoitus vähentää merkittävästi prebioottien määrää ravinnossa, minkä mahdollisista muista seurauksista ei myöskään olla varmoja. FODMAP-rajoituksessa on kiinnitettävä erityistä huomiota riittävään energian sekä ravintoaineiden kuten kalsiumin saantiin erityisesti lapsilla <sup>132</sup>. Lisäksi rajoitus voi altistaa potilaan syömishäiriöiden synnylle <sup>133</sup>. Näiden haasteiden johdosta rajoitus tulisi toteuttaa ravitsemusterapeutin johdolla.

FODMAP-rajoituksen tehosta IBS-potilailla on runsaasti tutkimuksia, joista merkittävä osa on satunnaistamattomia seurantatutkimuksia. Tämä johtunee satunnaistettuihin vertailututkimuksiin liittyvistä haasteista mm. sokkouttamisessa dieetti-interventioihin liittyen. Valeurin ja kumppaneiden tutkimuksessa neljän viikon FODMAP-rajoitus vähensi merkittävästi IBS:n oirepisteitä <sup>134</sup>. Lisäksi ulosteen lyhytketjuisten rasvahappojen määrä väheni tilastollisesti merkitsevästi. Ulosteen sakrolyyttinen fermentaatio väheni ja proteolyyttinen fermentaatio kasvoi tilastollisesti merkitsevästi oireista riippumatta alkutilanteeseen verrattuna. Hustoftin ja kumppaneiden tutkimuksessa osalle potilaista annettiin kolmen viikon FODMAP-rajoituksen jälkeen ravintolisänä frukto-oligosakkarideja ja osalle maltodekstriiniä sisältävää plaseboa 10 päivää osana FODMAP-rajoitusta <sup>129</sup>. Interventioita vaihdettiin keskenään ryhmien välillä kolmen viikon tauon jälkeen. Merkittävästi suurempi osa plaseboryhmästä koki oireiden helpottumisen FOS-ryhmään verrattuna (80 % vs. 30 %). FODMAP-rajoituksen havaittiin lisäksi vähentävän tulehdusvälittäjäaineiden, IL-6:n ja IL-8:n, määrää seerumissa sekä ulosteen bifidobakteereita, aktinobakteereita ja *Faecalibacterium prausnitzii*-bakteereita. Suolistomikrobiston koostumuksen vaikutusta FODMAP-rajoituksen tehoon IBS-potilailla on tutkittu lupaavin tuloksin <sup>135</sup> <sup>130</sup> <sup>136</sup>. Tutkimuksissa on havaittu mm. lisääntyneen suoliston bakteerien määrän ja dysbioosia kuvaavan dysbioosi-indeksin olevan yhteydessä huonompaan FODMAP-rajoituksen tehoon.

Altobellin ym. meta-analyysissä tarkasteltiin kuuden satunnaistetun vertailututkimuksen ja kuuden kohorttitutkimuksen tuloksia FODMAP-rajoituksen tehosta IBS-potilailla <sup>137</sup>. Meta-analyysissä havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero vatsakivun ja turvotuksen vähenemisessä FODMAP-

rajoituksen eduksi sekä perinteiseen IBS:n dieettiin että korkeamman FODMAP-pitoisuuden dieettiin verrattuna. Ulosteen koostumukseen FODMAP-rajoituksella ei todettu olevan vaikutuksia perinteiseen IBS:n dieettiin verrattuna. Schumannin ym. meta-analyysissä yhdeksän satunnaistettua vertailututkimusta tarkasteli FODMAP-rajoituksen tehoa<sup>138</sup>. Meta-analyysissä havaittiin selvä ero ruoansulatuskanavan oireissa, vatsakivussa ja elämänlaadussa FODMAP-rajoituksen eduksi muihin dieetteihin verrattuna. Lisäksi meta-analyysin kolmessa tutkimuksessa todettiin luminaalisen bifidobakteerien vähenemisen FODMAP-rajoituksen seurauksena. Sekä Altobellin ym., että Schumannin ym. meta-analyysit korostivat pitkäaikaistutkimusten tarvetta erityisesti FODMAP-rajoituksen tehosta tavanomaiseen IBS:n dieettiin verrattuna.

Lapsille tehtyjä tutkimuksia FODMAP-rajoituksen tehosta on huomattavasti aikuisten tutkimuksia vähemmän. Chumpitazin ym. tutkimuksessa vatsakivun yleisyys ja voimakkuus vähenivät tavoitteeseen neljällä potilaalla kahdeksasta viikon mittaisen FODMAP-rajoituksen seurauksena<sup>139</sup>. Tutkimuksessa ei todettu eroja vedyn tai metaanin tuotossa, ulosteen koostumuksessa tai suoliston läpikulkuajassa potilailla, joille FODMAP-rajoitus tehoi muihin verrattuna. Chumpitazin ym. myöhemmässä satunnaistetussa vertailututkimuksessa vertailtiin FODMAP-rajoituksen tehoa tyypilliseen amerikkalaiseen dieettiin IBS-potilailla<sup>140</sup>. Ristikkäiskokeeseen osallistui 33 lasta. FODMAP-rajoitus vähensi merkittävästi vatsakipuja sekä tutkimuksen alkuun että tyypilliseen amerikkalaiseen dieettiin verrattuna. FODMAP-rajoitukseen vastaavilla potilailla oli aluksi suurempi suolistomikrobiston sakrolyyttinen aktiivisuus, mikä ilmeni mm. suurempina bakteroidien, *Ruminococcaceae*- sekä *Faecalibacterium prausnitzii* -bakteerien pitoisuuksina.

#### 4.6 Ulosteesiirto

Ulosteesiirrossa terveen henkilön ulostetta viedään potilaan suolistoon. Toimenpiteen tavoitteena on muuttaa potilaan suolistomikrobiston koostumusta enemmän ns. terveen mikrobiston kaltaiseksi ja näin tasapainottaa mikrobiston koostumusta. Uloste viedään yleisimmin ulostesuspensiona kolonoskopiassa potilaan paksusuoleen, mutta myös gastroskopian, nenämahaletkun, peräruiskeiden ja kapselien käyttöä on tutkittu<sup>141</sup>. Ulosteesiirtoa käytetään tällä hetkellä vain toistuvan *C. difficile* -infektion hoidossa<sup>142</sup>, mutta sen käyttöä tutkitaan useissa sairauksissa, joiden taustalla dysbioosilla nähdään olevan vaikutusta. Ulosteesiirron etuna muihin suolistomikrobistoon vaikuttavien hoitomuotoihin verrattuna on se, että se tarjoaa mahdollisuuden vaikuttaa laaja-alaisesti koko suolistomikrobiston koostumukseen terveen suolistomikrobiston avulla. Näin se antaa mahdollisuuden myös sellaisille vaikutuksille, joista ei vielä tarkkaan tiedetä.

Ulosteensiirron merkittävänä haasteena pidetään sopivan luovuttajan löytämistä. Sen katsotaan olevan yksi keskeisistä ulosteensiirron onnistumiseen vaikuttavista tekijöistä <sup>143</sup>. Luovuttajan valinnassa keskeistä on selvittää yksilön sairaushistoria, kuten erilaiset mahasuolikanavan sairaudet, autoimmuuni- ja allergiasairaudet, krooniset kipuoireyhtymät sekä maligniteetit. Tämän lisäksi luovuttajan valintaan vaikuttavat yksilön elintavat, suolistomikrobistoon vaikuttavien lääkkeiden viimeaikainen käyttö, ikä sekä matkailuhistoria. Luovuttajille tehdään laajat veren sekä ulosteen laboratoriotutkimukset mm. infektiosairauksien poissulkemiseksi. <sup>141 144</sup>

Ulosteensiirto on osoittautunut yleisesti varsin turvalliseksi menetelmäksi. Toimenpide voi aiheuttaa muutamien päivien kestäväää ripulia, ummetusta sekä turvottelua <sup>143</sup>. Kuitenkin suurena riskinä pidetään infektiosairauksien siirtymistä potilaalle ulosteen mukana. Tämän johdosta sopivien luovuttajien löytäminen on erittäin tärkeää ja tulevaisuudessa erilaisten ulostepankkien merkitys tulee todennäköisimmin korostumaan. Lisäksi ulosteensiirron pelätään aiheuttavan odottamattomia suolistomikrobiston koostumuksen muutoksia.

Holsterin ym. satunnaistetussa vertailututkimuksessa osalle IBS-potilaista annettiin terveen yksilön ulostetta (allogeeninen siirto) ja osalle potilaiden omaa ulostetta (autologinen siirto) <sup>145</sup>. Vaikka allogeeninen ulosteensiirto laski IBS:n oirepisteitä tilastollisesti merkitsevästi alkutilanteeseen verrattuna, tilastollisesti merkitsevää eroa ei ilmennyt oirepisteissä ryhmien välillä. Allogeeninen ulosteensiirto muutti suoliston mikrobistoa luovuttajan mikrobiston kaltaiseksi mutta autologinen siirto aiheutti osalle potilaista odottamattomia muutoksia sekä luminaalisen että limakalvon suolistomikrobiston koostumuksessa. Muutosten epäillään johtuneen suolen puhdistuksesta, jossa pyrittiin poistamaan mahdollisimman paljon yksilön kommensaalia suolistomikrobistoa ennen ulosteensiirtoa. Muutokset saattoivat johtua myös ulosteen käsittelystä ennen siirtoa. Joka tapauksessa tutkimus osoittaa, että ulosteensiirtoon liittyy paljon ennalta tiedostamattomia muuttujia, jotka voivat aiheuttaa yllättäviäkin haittoja. Lisäksi ulosteensiirron pitkäaikaisvaikutukset ovat vielä varsin epäselviä. Nämä ovat keskeisimmistä syistä sille, ettei ulosteensiirtoa ole vielä tutkittu IBS:n hoidossa lapsilla.

Ulosteensiirtoon liittyvissä tutkimuksissa aikuispotilailla on ilmennyt muutamien kuukausien kestäväää helpotusta IBS:n oireisiin, minkä jälkeen oireet ovat tyypillisesti palanneet. Johnsenin ym. satunnaistetussa vertailututkimuksessa ulosteensiirto vähensi kolmen kuukauden jälkeen 65 %:lla oireita, siinä missä oman ulosteen siirtäminen helpotti oireita 43 %:lla potilaista ( $p=0,049$ ) <sup>146</sup>. 12

kuukauden kohdalla tilastollisesti merkitsevää eroa ei enää ollut ryhmien välillä. Hyvin samankaltaisia tuloksia ulosteensiirron lyhytaikaisesta tehosta on saatu myöhemmin Huangin ym. avoimessa tutkimuksessa<sup>147</sup> ja Lahtisen ym. satunnaistetussa vertailututkimuksessa<sup>148</sup>.

Erittäin lupaavia tuloksia ulosteensiirrosta on saatu El-Sahlyn ym. laajasta satunnaistetusta vertailututkimuksesta, johon osallistui 165 potilasta<sup>143</sup>. Tutkimuksessa potilaat jaettiin kolmeen ryhmään: osalle annettiin gastroskopiassa plaseboa, osalle 30 g ulostetta ja osalle 60 g ulostetta. Kolmen kuukauden jälkeen todettiin ulosteensiirron aikaansaaneen annosriippuvaisen tehon IBS:n oireiden helpottumiseen. Plaseboryhmästä 23,6 %, 30 g:n ryhmästä 76,9 %, 60 g:n ryhmästä 89,1 % koki oireiden riittävän helpottumisen alkutilanteeseen verrattuna. Tutkimuksen hyvien tulosten arvellaan johtuneen ulosteenluovuttajan erittäin huolellisesta valinnasta.

Myös ulostetta sisältävien kapseleiden tehoa on tutkittu IBS:n hoidossa. Halkjær ym. tutkivat satunnaistetussa vertailututkimuksessa neljän luovuttajan ulosteita sisältävien kapseleiden ja plasebokapseleiden tehoa 12 päivän kuurin jälkeen<sup>149</sup>. Tutkimukseen osallistui 52 aikuispotilasta. Ulostetta sisältävät kapselit kasvattivat potilaiden suolistomikrobiston monimuotoisuutta ja mikrobiston koostumus muuttui enemmän luovuttajien mikrobiston kaltaiseksi. Kuitenkin kolmen kuukauden jälkeen plasebo osoittautui tilastollisesti merkitsevästi tehokkaammaksi parantamaan sekä oireita että elämänlaatua IBS-potilailla ulosteensiirtoon verrattuna. Suurimmalla osalla potilaista (84,6 %) ilmeni lieviä haittavaikutuksia, kuten ripulia, ulostekapseleiden seurauksena.

Mazzawin ym. tutkimuksessa seurattiin 13 potilaan suolistomikrobiston ja oireiden muutoksia ulosteensiirron jälkeen<sup>150</sup>. Ennen siirto luovuttajien ja IBS-potilaiden ulosteen mikrobisto poikkesi tilastollisesti merkitsevästi toisistaan eri bakteerikantojen määrien suhteen. Kolme viikkoa ulosteensiirron jälkeen erot ulosteen mikrobistoissa eivät olleet enää tilastollisesti merkitseviä. Aktinobakteerien kuten bifidobakteerien määrän todettiin kasvaneen luovuttajien määrän tasolle, ja mikrobiston koostumus säilyi viikolle 12 asti, jonka jälkeen aktinobakteerien määrä laski tilastollisesti merkitsevästi (viikot 20 ja 28). Tutkimuksessa kahdeksan potilaan oireipisteet laskivat halutulle tasolle. Myöhemmässä Mazzawin ym. tutkimuksessa todettiin hoidolle vastaavilla potilailla erilainen suolistomikrobiston koostumus niihin potilaisiin verrattuna, joille hoito ei tuottanut haluttua tehoa<sup>151</sup>.

## 5 Pohdinta

IBS:n synnyssä merkittävänä tekijänä on todettu olevan hyvin monenlaisten eri tekijöiden, kuten perimän, ruokavalion, antibioottien käytön, sairastettujen suolistoinfektioiden ja psyykkisen hyvinvoinnin häiriöiden yhteisvaikutus. Kyseisillä tekijöillä katsotaan olevan vaikutusta suolistomikrobiston koostumukseen, suoliston metaboliaan, suolen limakalvon immunologisiin reaktioihin ja osaltaan näiden tekijöiden myötä myös suoliaivoakselin toimintaan. Näiden muutosten katsotaan vaikuttavan keskeisesti IBS:ssä ilmeneviin suoliston motiliteettihäiriöihin ja suoliston viskeraalisen herkkyyden lisääntymiseen ja täten myös oireiden syntyyn. IBS:n monitekijäisyyden voidaan katsoa olevan yksi selitys sille, ettei kaikki suolistomikrobiston koostumusta käsittelevät tutkimukset IBS-potilailla ole löytäneet tilastollisesti merkittäviä muutoksia mikrobiston koostumuksessa. Tästä hyvänä esimerkkinä on jo aikaisemmin mainittu laaja satunnaistettu vertailututkimus Ruotsista <sup>35</sup>.

Suolistomikrobiston muutosten suhdetta IBS:ään käsitellään kattavasti jo mainitussa Cell-lehden tuoreessa artikkelissa <sup>25</sup>. Suolistomikrobien muutoksia pidetään yhtenä keskeisinä vaivan taustalla olevista tekijöistä. Artikkeliki korostaa erityisesti suolistomikrobien metabolian muutosten merkitystä IBS:ssä ja esittää IBS:n eri alatyypeille ominaisia muutoksia suoliston metaboliasteissa, joihin erilaiset suolistomikrobikannat keskeisesti vaikuttavat. Huomionarvoista suolistomikrobiston metaboliassa on kuitenkin se, ettei tietynlainen metabolia ole aina suoraan kytköksissä suolistomikrobiston tietynkaltaiseen koostumukseen. Toisin sanoen, suolistomikrobit saattavat vaikuttaa hyvinkin eri tavoin eri potilailla, mihin myös Cell-lehden artikkelissa vihjataan. Tämä vaikuttaa paljon myös siihen, että suolistomikrobistoa käsittelevissä tutkimuksissa on ilmennyt runsaasti vaihtelua eikä kovinkaan selkeitä muutoksia bakteerikantojen muutoksissa useinkaan olla havaittu. Lisäksi ilmiö saattaa olla vahvasti taustalla siinä, että IBS-potilaiden onnistunutkin mikrobiston muokkaaminen ei tuo aina helpotusta oireisiin. Tätä on havaittu paljon probiootteihin, prebiootteihin ja ulosteensiirtoon liittyvissä tutkimuksissa.

Vaikka suolistomikrobiston koostumusta IBS:ssä on tutkittu pääosin aikuispotilailla hyvin vakuuttavin tuloksin, myös lapsipotilaille on tehty lupaavia tutkimuksia aiheesta. Saulnierin ym. <sup>63</sup> ja Rigsbeen ym. <sup>64</sup> tutkimuksissa lapsipotilailla havaittiin osittain samankaltaisia muutoksia suolistomikrobiston koostumuksessa kuin aikuisilla. Näitä IBS:lle tunnusomaisia ja useissa tutkimuksissa ilmenneitä suolistomikrobiston koostumuksen muutoksia ovat gammaproteobakteerien

määrän kasvu ja bifidobakteerien määrän väheneminen. Aikuispotilaiden suolistomikrobistoa käsittelevät meta-analyysit <sup>17 57</sup> ovat havainneet näiden lisäksi myös *Lactobacillus*-bakteerien ja *Faecalibacterium prausnitzii* -bakteerien määrän vähenemisen. Useat tutkimukset ovat havainneet lisäksi merkittäviä eroavaisuuksia mikrobiston koostumuksessa eri IBS:n alatyypin välillä. Ummetuspainotteisessa IBS:ssä merkittävänä tekijänä pidetään metaania tuottavien arkkien kasvu <sup>58 60</sup>, kun taas ripulipainotteisessa IBS:ssä sappihappojen määrän kasvu suolistossa mahdollisesti *Clostridium*-bakteerien lisääntyneen metabolian johdosta <sup>61</sup> arvioidaan olevan tärkeässä roolissa suoliston motiliteetin muutoksiin <sup>47</sup>. Cell-tiedelehden tutkimus esittää lisäksi, että lisääntyneet tryptofaani- sekä tryptamiinipitoisuudet IBS-D-potilaiden ulosteissa saattaa olla taustalla nesteen kertymiseen ulosteisiin <sup>25</sup>.

IBS:n hoidossa on tärkeää huomioida potilaan yksilölliset oireet ja niitä laukaisevat tekijät <sup>3</sup>. Tämä johtuu siitä, että perinteinen IBS:n hoito on pitkälti oireiden, kuten vatsakivun, vatsan turvottelun, ripulin ja ummetuksen, hoitoa. Tämän lisäksi psykoterapeuttisilla hoitomuodoilla on merkittävä asema IBS:n hoidossa. Kun suolistomikrobiston merkitys IBS:n taustalla on alkanut selkeytyä, on alkanut herätä kysymyksiä siitä, voitaisiinko IBS:n taustalla oleviin perimmäisiin syntymekanismeihin vaikuttaa suolistomikrobistoa moduloivoin keinoin. Tutkimustulokset erityisesti rifaksimiinin, probioottien ja ruokavalioidon tehosta ovatkin olleet lupaavia, ja näiden käyttö IBS:n hoidossa ovat vakiintuneet hoitosuosituksiin tietyissä tilanteissa. Kuitenkaan niiden käyttö ei ole ollut ongelmattonta ja usein niilläkin on ollut vaikutusta vain tiettyihin IBS:n oireisiin. Lisäksi hoidoille varsin tunnusomaista on ollut se, että niiden teho on osoittautunut varsin lyhytaikaiseksi ja oireet ovat palautuneet suhteellisen pian hoitojen päättyessä. Viime aikoina runsaasti tutkimuskohteena ollut ulosteensiirto on tarjonnut mahdollisuuden suolistomikrobiston entistä voimakkaampaan ja laaja-alaisempaan muokkaamiseen IBS-potilailla. Tutkimustulokset ovatkin olleet useissa tutkimuksissa melko lupaavia. Kuitenkin myös ulosteensiirron teho on ollut vain joitain kuukausia, minkä johdosta lisää tutkimuksia sen käytöstä etenkin pidemmältä ajalta ja toistuvien siirtojen osalta tarvitaan.

Kun suolistomikrobiston koostumusta on alettu muokkaamaan entistä voimakkaammin, voidaan pohtia, kannattaako IBS:n kaltaisessa toiminnallisessa suolistosairaudessa ottaa niihin liittyviä riskejä. IBS on yhteiskunnallisesti hyvinkin merkittävä esimerkiksi työpoissaoloja lisäävä vaiva, ja potilailla se voi haitata merkittävästi yksilön kokemaa elämänlaatua. Kuitenkin suolistomikrobiston muokkaamiseen voimakkain menetelmin voi liittyä odottamattomia seurauksia mm. suolistomikrobiston koostumuksen laaja-alaisen muutosten suhteen. Näiden muutosten pidempiaikaisista seurauksista ei vielä tiedetä, ja lisää tutkimuksia aiheesta tarvitaan. Erityisesti

lapsilla, joiden kehittyvä suolistomikrobisto on tutkitusti herkempi muutoksille, näiden menetelmien käyttöön liittyy erittäin vähän tutkimuksia, pidempiaikaisista seurantatutkimuksista puhumattakaan. Lisäksi suolistomikrobiston kehittyminen lapsilla on vielä muutenkin varsin huonosti tunnettua, ja tähän puuttuminen voi olla hyvinkin vahingoittavaa.

Hoitomenetelmät suolistomikrobiston muuttamiseksi IBS:ssä tulevat tulevaisuudessa todennäköisesti olemaan vahvasti osana muiden eri hoitovaihtojen rinnalla. IBS:n kaltaisessa monitekijäisessä vaivassa useat eri tavoin vaikuttavat hoitovaihtoehdot tulevat tarjoamaan parhaat työkalut potilaan yksilölliseen hoitoon erilaisten oireiden ja muiden tekijöiden perusteella. Kuitenkin näiden suolistomikrobiston modulointiin pyrkivien menetelmien tehosta tarvitaan lisää pitkäaikaisia seurantatutkimuksia aikuisille mutta erityisesti myös lapsille.

## LÄHTEET

1. Rosa LS Soares. Irritable bowel syndrome:A clinical review. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(34):12144-12160.
2. Buscail C, Sabate J, Bouchoucha M, et al. Western dietary pattern is associated with irritable bowel syndrome in the french NutriNet cohort. *Nutrients*. 2017;9(9).
3. Hillilä M. Ärtävän suolen oireyhtymä. In: Färkkilä M, Isoniemi H, Heikkinen M, Puolakkainen P, eds. *Gastroenterologia ja hepatologia*. Suomi: Kustannus Oy Duodecim; 2018: gjh00600 - gjh00605.
4. Horst S, Shelby G, Anderson J, et al. Predicting persistence of functional abdominal pain from childhood into young adulthood. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(12):2026-2032.
5. Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: Trends, predictions and risk factors. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2020;17(8):473-486.
6. Bhattarai Y, Muniz Pedrego DA, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: A gut microbiota-related disorder? *American journal of physiology: Gastrointestinal and liver physiology*. 2017;312(1):G52-G62.
7. Oświęcimska J, Szymłak A, Rocznik W, Girczys-Połedniok K, Kwiecień J. New insights into the pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome. *Advances in Medical Sciences*. 2017;62(1):17-30.
8. Turnbaugh PJ, Gordon JI. The core gut microbiome, energy balance and obesity. *The Journal of Physiology*. 2009;587(17):4153-4158.

9. Montalto M, D'Onofrio F, Gallo A, Cazzato A, Gasbarrini G. Intestinal microbiota and its functions. *Digestive and Liver Disease Supplement*. 2009;3(2):30-34.
10. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of gastroenterology*. 2015;28(2):203-209.
11. Kalliomäki Marko, Käyhkö Sofia, Mykkänen Minja, Isolauri Erika, Lähdesmäki Tuire. Suoli-aivoakseli – mikrobiston ja hermoston monimuotoinen yhteys. 2018;73(4):203-207.
12. Li M, Wang M, Donovan SM. Early development of the gut microbiome and immune-mediated childhood disorders. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2014;32(1):74-86.
13. Maria G. Dominguez-Bello, Elizabeth K. Costello, Monica Contreras, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences - PNAS*. 2010;107(26):11971-11975.
14. Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *The American journal of clinical nutrition*. 1999;69(5):1035s-1045s.
15. Sachdev A, Pimentel M. Antibiotics for irritable bowel syndrome: Rationale and current evidence. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14(5):439-445.
16. Palleja A, Mikkelsen KH, Forslund SK, et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nature microbiology*. 2018;3(11):1255-1265.
17. Wang L, Alammari N, Singh R, et al. Gut microbial dysbiosis in the irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2020;120(4):565-586.

18. Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable bowel syndrome. *The New England journal of medicine*. 2017;376(26):2566-2578.
19. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/adolescent. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1456-1468.
20. Devanarayana Niranga Manjuri, Rajindrajith Shaman. Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities. *World Journal of Gastroenterology*. 2018;24(21):2211-2235.
21. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393-1407.
22. Self MM, Czyzewski DI, Chumpitazi BP, Weidler EM, Shulman RJ. Subtypes of irritable bowel syndrome in children and adolescents. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2014;12(9):1468-1473.
23. Giannetti E, de'Angelis G, Turco R, Campanozzi A, Pensabene L, Salvatore S. Subtypes of irritable bowel syndrome in children: Prevalence at diagnosis and at follow-up. *The Journal of Pediatrics*. 2014;164(5):1099-1103.
24. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10(7):712-721.
25. Mars RAT, Yang Y, Ward T, et al. Longitudinal multi-omics reveals subset-specific mechanisms underlying irritable bowel syndrome. *Cell*. 2020;182(6):1460-1473.

26. Paul J Kennedy John F Cryan Timothy G Dinan Gerard Clarke. Irritable bowel syndrome: A microbiome-gut-brain axis disorder? *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(39):14105-14125.
27. Erwin G. Zoetendal, Atte von Wright, Terttu Vilpponen-Salmela, Kaouther Ben-Amor, Antoon D. L. Akkermans, Willem M. de Vos. Mucosa-associated bacteria in the human gastrointestinal tract are uniformly distributed along the colon and differ from the community recovered from feces. *Applied and Environmental Microbiology*. 2002;68(7):3401-3407.
28. Ian M. Carroll, Tamar Ringel-Kulka, Temitope O. Keku, et al. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2011;301(5):799-807.
29. Iqbal S, Quigley E. Progress in our understanding of the gut microbiome: Implications for the clinician. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18(9):1-7.
30. König J, Brummer RJ. Alteration of the intestinal microbiota as a cause of and a potential therapeutic option in irritable bowel syndrome. *Beneficial Microbes*. 2014;5(3):247-261.
31. Tropini C, Earle KA, Huang KC, Sonnenburg JL. The gut microbiome: Connecting spatial organization to function. *Cell host & microbe*. 2017;21(4):433-442.
32. Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: A bridge between functional organic dichotomy. *Gut and liver*. 2017;11(2):196-208.
33. Ghoshal UC, Nehra A, Mathur A, Rai S. A meta-analysis on small intestinal bacterial overgrowth in patients with different subtypes of irritable bowel syndrome. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2019.

34. Posserud I, Stotzer P, Björnsson ES, Abrahamsson H, Simrén M. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2007;56(6):802-808.
35. Hugerth LW, Andreasson A, Talley NJ, et al. No distinct microbiome signature of irritable bowel syndrome found in a swedish random population. *Gut*. 2019;69(6):1076-1084.
36. Lo Presti A, Zorzi F, Del Chierico F, et al. Fecal and mucosal microbiota profiling in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Frontiers in microbiology*. 2019;10.
37. Maharshak N, Ringel Y, Katibian D, et al. Fecal and mucosa-associated intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2018;63(7):1890-1899.
38. Ng SC, Lam EFC, Lam TTY, et al. Effect of probiotic bacteria on the intestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013;28(10):1624-1631.
39. Codling C, Codling C, O'Mahony L, et al. A molecular analysis of fecal and mucosal bacterial communities in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2010;55(2):392-397.
40. Carroll IM, Ringel-Kulka T, Siddle JP, Ringel Y. Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and motility*. 2012;24(6):521-e248.
41. Giamarellos-Bourboulis E, Tang J, Pylaris E, et al. Molecular assessment of differences in the duodenal microbiome in subjects with irritable bowel syndrome. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2015;50(9):1076-1087.
42. Mättö J, Maunuksela L, Kajander K, et al. Composition and temporal stability of gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome – a longitudinal study in IBS and control subjects. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2005;43(2):213-222.

43. Rajilić–Stojanović M, Biagi E, Heilig, Hans G. H. J, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1792-1801.
44. Chung C, Chang P, Liao C, et al. Differences of microbiota in small bowel and faeces between irritable bowel syndrome patients and healthy subjects. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2016;51(4):410-419.
45. Jeffery IB, O'Toole PW, Öhman L, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*. 2012;61(7):997-1006.
46. Pozuelo M, Panda S, Santiago A, et al. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with irritable bowel syndrome. *Scientific reports*. 2015;5(1).
47. Duboc H, Rainteau D, Rajca S, et al. Increase in fecal primary bile acids and dysbiosis in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*. 2012;24(6):513-520.
48. Parkes GC, Rayment NB, Hudspith BN, et al. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of sub-groups of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*. 2012;24(1):31-39.
49. Zhu S, Liu S, Li H, et al. Identification of gut microbiota and metabolites signature in patients with irritable bowel syndrome. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2019;9.
50. Zhuang X, Tian Z, Li L, Zeng Z, Chen M, Xiong L. Fecal microbiota alterations associated with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Frontiers in microbiology*. 2018;9.

51. Su T, Liu R, Lee A, et al. Altered intestinal microbiota with increased abundance of prevotella is associated with high risk of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology Research and Practice*. 2018;2018.
52. Malinen E, Rinttila T, Kajander K, et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(2):373-382.
53. Angèle PM Kerckhoffs Melvin Samsom Michel E van der Rest Joris de Vogel Jan Knol Kaouther Ben-Amor Louis MA Akkermans. Lower bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15(23):2887-2892.
54. O'Callaghan A, van Sinderen D. Bifidobacteria and their role as members of the human gut microbiota. *Frontiers in microbiology*. 2016;7:925.
55. Jeffery IB, Das A, O'Herlihy E, et al. Differences in fecal microbiomes and metabolomes of people with vs without irritable bowel syndrome and bile acid malabsorption. *Gastroenterology*. 2020;158(4):1016-1028.
56. Ferreira-Halder CV, Faria, Alessandra Valéria de Sousa, Andrade SS. Action and function of faecalibacterium prausnitzii in health and disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2017;31(6):643-648.
57. Liu H, Wu H, Chen Y, Chen Y, Shen X, Liu T. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *Digestive and Liver Disease*. 2017;49(4):331-337.

58. Tap J, Derrien M, Törnblom H, et al. Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2016;152(1):111-123.
59. Mark Pimentel, Henry C Lin, Pedram Enayati, Brian van den Burg. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *American journal of physiology: Gastrointestinal and liver physiology*. 2006;53(6):G1089-G1095.
60. Kim G, Deepinder F, Morales W, et al. Methanobrevibacter smithii is the predominant methanogen in patients with constipation-predominant IBS and methane on breath. *Dig Dis Sci*. 2012;57(12):3213-3218.
61. Zhao L, Yang W, Chen Y, et al. A clostridia-rich microbiota enhances bile acid excretion in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *The Journal of clinical investigation*. 2020;130(1):438-450.
62. Dior M, Delagrèverie H, Duboc H, et al. Interplay between bile acid metabolism and microbiota in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(9):1330.
63. Saulnier DM, Riehle K, Mistretta T, et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1782-1791.
64. RIGSBEE L, AGANS R, SHANKAR V, et al. Quantitative profiling of gut microbiota of children with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(11):1740-1751.
65. Gerard L, Garey KW, DuPont HL. Rifaximin: A nonabsorbable rifamycin antibiotic for use in nonsystemic gastrointestinal infections. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2005;3(2):201-211.

66. Koivusalo A, Wennervirta J, Isoniemi H.

Hepaattinen enkefalopatia. In: Färkkilä M, Isoniemi H, Heikkinen M, Puolakkainen P, eds.

*Gastroenterologia ja hepatologia*. Suomi: Kustannus Oy Duodecim; 2018: gjh07905.

67. Kamesh Gupta, Harparam Singh Ghuman, Shivani Vijay Handa. Review of rifaximin: Latest treatment frontier for irritable bowel syndrome mechanism of action and clinical profile. *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology*. 2017;2017(10):1179552217728905.

68. DuPont HL. Introduction: Understanding mechanisms of the actions of rifaximin in selected gastrointestinal diseases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016;43(Suppl 1):1-2.

69. Gao J, Gilliland M, Owyang C. Rifaximin, gut microbes and mucosal inflammation: Unraveling a complex relationship. *Gut Microbes*. 2014;5(4):571-575.

70. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *The New England Journal of Medicine*. 2011;364(1):22-32.

71. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, et al. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1113-1121.

72. Fodor AA, Pimentel M, Chey WD, et al. Rifaximin is associated with modest, transient decreases in multiple taxa in the gut microbiota of patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Gut Microbes*. 2019;10(1):22-33.

73. Li Y, Hong G, Yang M, et al. Fecal bacteria can predict the efficacy of rifaximin in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Pharmacological research*. 2020;159:104936.

74. Zeber-Lubecka N, Kulecka M, Ambrozkiwicz F, et al. Limited prolonged effects of rifaximin treatment on irritable bowel syndrome-related differences in the fecal microbiome and metabolome. *Gut Microbes*. 2016;7(5):397-413.
75. Rezaie A, Heimanson Z, McCallum R, Pimentel M. Lactulose breath testing as a predictor of response to rifaximin in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *The American journal of gastroenterology*. 2019;114(12):1886-1893.
76. Kasir R, Kasir R, Zakko S, et al. Predicting a response to antibiotics in patients with the irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2016;61(3):846-851.
77. Ghoshal U, Srivastava D, Misra A, Ghoshal U. A proof-of-concept study showing antibiotics to be more effective in irritable bowel syndrome with than without small-intestinal bacterial overgrowth: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2016;28(3):281-289.
78. Scarpellini E, Giorgio V, Gabrielli M, et al. Rifaximin treatment for small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2013;17(10):1314.
79. Ganguly N, Bhattacharya S, Sesikeran B, et al. ICMR-DBT guidelines for evaluation of probiotics in food. *Indian journal of medical research*. 2011;134(1):22-25.
80. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nature medicine*. 2019;25(5):716-729.
81. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: What are the risks? *The American journal of clinical nutrition*. 2006;83(6):1256-1264.

82. Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S, et al. Lactobacillus bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic *L. rhamnosus* GG. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;38(1):62-69.
83. Chapman C, Gibson G, Rowland I. Health benefits of probiotics: Are mixtures more effective than single strains? *Eur J Nutr*. 2011;50(1):1-17.
84. Quigley EMM. Prebiotics and probiotics. *Nutrition in Clinical Practice*. 2012;27(2):195-200.
85. Han K, Han K, Wang J, et al. Efficacy of double-coated probiotics for irritable bowel syndrome: A randomized double-blind controlled trial. *J Gastroenterol*. 2017;52(4):432-443.
86. Ohland CL, Kish L, Bell H, et al. Effects of lactobacillus helveticus on murine behavior are dependent on diet and genotype and correlate with alterations in the gut microbiome. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(9):1738-1747.
87. Bhattarai Y, Muniz Pedrogo DA, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: A gut microbiota-related disorder? *American journal of physiology: Gastrointestinal and liver physiology*. 2017;312(1):G52-G62.
88. Theodorou V, Belgnaoui AA, Agostini S, Eutamene H. Effect of commensals and probiotics on visceral sensitivity and pain in irritable bowel syndrome. *Gut Microbes*. 2014;5(3):430-436.
89. Bron PA, Kleerebezem M, Brummer RJ, et al. Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function? *The British journal of nutrition*. 2017;117(1):93-107.
90. Cremon C, Guglielmetti S, Gargari G, et al. Effect of lactobacillus paracasei CNCM I-1572 on symptoms, gut microbiota, short chain fatty acids, and immune activation in patients with irritable

bowel syndrome: A pilot randomized clinical trial. *United European Gastroenterology Journal*. 2018;6(4):604-613.

91. Yoon JS, Sohn W, Lee OY, et al. Effect of multispecies probiotics on irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2014;29(1):52-59.

92. Lyra A, Krogius-Kurikka L, Nikkilä J, et al. Effect of a multispecies probiotic supplement on quantity of irritable bowel syndrome-related intestinal microbial phylotypes. *BMC gastroenterology*. 2010;10(1):110.

93. Mezzasalma V, Manfrini E, Ferri E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial: The efficacy of multispecies probiotic supplementation in alleviating symptoms of irritable bowel syndrome associated with constipation. *BioMed Research International*. 2016;2016.

94. Maccaferri S, Candela M, Turrone S, et al. IBS-associated phylogenetic unbalances of the intestinal microbiota are not reverted by probiotic supplementation. *Gut Microbes*. 2014;3(5):406-413.

95. Michail S, Michail S, Kenche H, Kenche H. Gut microbiota is not modified by randomized, double-blind, placebo-controlled trial of VSL#3 in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Probiotics & Antimicro Prot*. 2011;3(1):1-7.

96. Cui S, Hu Y. Multistrain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebo-controlled study. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2012;5(3):238-244.

97. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: The efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2018;48(10):1044-1060.
98. Niu H, Xiao J. The efficacy and safety of probiotics in patients with irritable bowel syndrome: Evidence based on 35 randomized controlled trials. *International Journal of Surgery*. 2020;75:116-127.
99. Wen Y, Li J, Long Q, Yue C, He B, Tang X. The efficacy and safety of probiotics for patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis based on seventeen randomized controlled trials. *International Journal of Surgery*. 2020;79:111-119.
100. Giannetti E, Maglione M, Alessandrella A, et al. A mixture of 3 bifidobacteria decreases abdominal pain and improves the quality of life in children with irritable bowel syndrome: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2017;51(1):e5-e10.
101. GAWROŃSKA A, DZIECHCIARZ P, HORVATH A, SZAJEWSKA H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of lactobacillus GG for abdominal pain disorders in children. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2007;25(2):177-184.
102. Francavilla R, Miniello V, Magista AM, et al. A randomized controlled trial of lactobacillus GG in children with functional abdominal pain. *Pediatrics (Evanston)*. 2010;126(6):e1445-e1452.
103. Guandalini S, Magazzù G, Chiaro A, et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;51(1):24-30.

104. Wilson B, Whelan K. Prebiotic inulin-type fructans and galacto-oligosaccharides: Definition, specificity, function, and application in gastrointestinal disorders. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2017;32(S1):64-68.
105. Whelan K. Mechanisms and effectiveness of prebiotics in modifying the gastrointestinal microbiota for the management of digestive disorders. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2013;72(3):288-298.
106. Collins SM. A role for the gut microbiota in IBS. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2014;11(8):497-505.
107. Paineau D, Payen F, Panserieu S, et al. The effects of regular consumption of short-chain fructo-oligosaccharides on digestive comfort of subjects with minor functional bowel disorders. *British journal of nutrition*. 2008;99(2):311-318.
108. Azpiroz F, Dubray C, Bernalier-Donadille A, et al. Effects of scFOS on the composition of fecal microbiota and anxiety in patients with irritable bowel syndrome: A randomized, double blind, placebo controlled study. *Neurogastroenterology & Motility*. 2017;29(2):e12911.
109. SILK DBA, DAVIS A, VULEVIC J, TZORTZIS G, GIBSON GR. Clinical trial: The effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2009;29(5):508-518.
110. Iribarren C, Törnblom H, Aziz I, et al. Human milk oligosaccharide supplementation in irritable bowel syndrome patients: A parallel, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterology and motility*. 2020:e13920.
111. Peña AS. Intestinal flora, probiotics, prebiotics, synbiotics and novel foods. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007;99(11):653-658.

112. Moser A, Moser A, Spindelboeck W, et al. Effects of an oral synbiotic on the gastrointestinal immune system and microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Eur J Nutr.* 2019;58(7):2767-2778.
113. Böhn L, Störsrud S, Törnblom H, Bengtsson U, Simrén M. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *The American journal of gastroenterology.* 2013;108(5):634-641.
114. Hayes P, Corish C, O'Mahony E, Quigley EMM. A dietary survey of patients with irritable bowel syndrome. *Journal of human nutrition and dietetics.* 2014;27(s2):36-47.
115. Rej A, Sanders DS. Gluten-free diet and its 'cousins' in irritable bowel syndrome. *Nutrients.* 2018;10(11):1727.
116. Smits SA, Marcobal A, Higginbottom S, Sonnenburg JL, Kashyap PC. Individualized responses of gut microbiota to dietary intervention modeled in humanized mice. *mSystems.* 2016;1(5):98.
117. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature (London).* 2013;505(7484):559-563.
118. Walker AW, Ince J, Duncan SH, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *The ISME Journal.* 2010;5(2):220-230.
119. Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS, et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2010;25(8):1366-1373.

120. BARRETT JS, GEARRY RB, MUIR JG, et al. Dietary poorly absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;31(8):874-882.
121. Zhou S, Gilliland 3, Merritt, Wu X, et al. FODMAP diet modulates visceral nociception by lipopolysaccharide-mediated intestinal inflammation and barrier dysfunction. *The Journal of clinical investigation*. 2018;128(1):267-280.
122. Major G, Pritchard S, Murray K, et al. Colon hypersensitivity to distension, rather than excessive gas production, produces carbohydrate-related symptoms in individuals with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2017;152(1):124-133.
123. Khan M, Khan M, Nusrat S, et al. Low-FODMAP diet for irritable bowel syndrome: Is it ready for prime time? *Dig Dis Sci*. 2015;60(5):1169-1177.
124. Whelan K, Martin LD, Staudacher HM, Lomer MCE. The low FODMAP diet in the management of irritable bowel syndrome: An evidence-based review of FODMAP restriction, reintroduction and personalisation in clinical practice. *Journal of human nutrition and dietetics*. 2018;31(2):239-255.
125. Staudacher HM. Nutritional, microbiological and psychosocial implications of the low FODMAP diet. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2017;32(S1):16-19.
126. Harvie RM, Chisholm AW, Bisanz JE, et al. Long-term irritable bowel syndrome symptom control with reintroduction of selected FODMAPs. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(25):4632-4643.
127. McIntosh K, Reed DE, Schneider T, et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: A randomised controlled trial. *Gut*. 2017;66(7):1241-1251.

128. Staudacher HM, Lomer MCE, Anderson JL, et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *The Journal of nutrition*. 2012;142(8):1510-1518.
129. Hustoft TN, Hausken T, Ystad SO, et al. Effects of varying dietary content of fermentable short-chain carbohydrates on symptoms, fecal microenvironment, and cytokine profiles in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*. 2017;29(4):e12969.
130. Bennet SMP, Böhn L, Störsrud S, et al. Multivariate modelling of faecal bacterial profiles of patients with IBS predicts responsiveness to a diet low in FODMAPs. *Gut*. 2018;67(5):872-881.
131. Staudacher HM, Lomer MCE, Farquharson FM, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome and probiotic restores bifidobacterium species: A randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2017;153(4):936-947.
132. Catassi G, Lionetti E, Gatti S, Catassi C. The low FODMAP diet: Many question marks for a catchy acronym. *Nutrients*. 2017;9(3):292.
133. Bhesania N, Cresci GAM. A nutritional approach for managing irritable bowel syndrome. *Current opinion in pediatrics*. 2017;29(5):584-591.
134. Valeur J, Røseth AG, Knudsen T, et al. Fecal fermentation in irritable bowel syndrome: Influence of dietary restriction of fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols. *Digestion*. 2016;94(1):50-56.
135. Valeur J, Småstuen M, Knudsen T, Lied G, Røseth A. Exploring gut microbiota composition as an indicator of clinical response to dietary FODMAP restriction in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2018;63(2):429-436.

136. Biesiekierski JR, Jalanka J, Staudacher HM. Can gut microbiota composition predict response to dietary treatments? *Nutrients*. 2019;11(5):1134.
137. Altobelli E, Del Negro V, Angeletti PM, Latella G. Low-FODMAP diet improves irritable bowel syndrome symptoms: A meta-analysis. *Nutrients*. 2017;9(9):940.
138. Schumann D, Klose P, Lauche R, Dobos G, Langhorst J, Cramer H. Low fermentable, oligo-, di-, mono-saccharides and polyol diet in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2018;45:24-31.
139. Chumpitazi BP, Hollister EB, Oezgüen N, et al. Gut microbiota influences low fermentable substrate diet efficacy in children with irritable bowel syndrome. *Gut Microbes*. 2014;5(2):165-175.
140. Chumpitazi BP, Cope JL, Hollister EB, et al. Randomised clinical trial: Gut microbiome biomarkers are associated with clinical response to a low FODMAP diet in children with the irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;42(4):418-427.
141. Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2018;67(1):196-197.
142. Rautio M, Mattila E. Clostridium- ja clostridioides-lajien aiheuttamat infektiot ja taudinkuvat. In: Heikkinen T, Järvinen A, Meri S, Vapalahti O, Vuopio J, eds. *Mikrobiologia*. Suomi: Kustannus Oy Duodecim; 2020: mbg00171.
143. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Bråthen Kristoffersen A, Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut*. 2019;69(5):859-867.

144. König J, Siebenhaar A, Högenauer C, et al. Consensus report: Faecal microbiota transfer - clinical applications and procedures. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;45(2):222-239.
145. Holster S, Lindqvist CM, Repsilber D, et al. The effect of allogenic versus autologous fecal microbiota transfer on symptoms, visceral perception and fecal and mucosal microbiota in irritable bowel syndrome: A randomized controlled study. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2019;10(4):e00034.
146. Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*. 2018;3(1):17-24.
147. Huang HL, Chen HT, Luo QL, et al. Relief of irritable bowel syndrome by fecal microbiota transplantation is associated with changes in diversity and composition of the gut microbiota. *Journal of Digestive Diseases*. 2019;20(8):401-408.
148. Lahtinen P, Jalanka J, Hartikainen A, et al. Randomised clinical trial: Faecal microbiota transplantation versus autologous placebo administered via colonoscopy in irritable bowel syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2020;51(12):1321-1331.
149. Halkjær SI, Christensen AH, Lo BZS, et al. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: Results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut*. 2018;67(12):2107-2115.
150. Mazzawi T, Lied GA, Sangnes DA, et al. The kinetics of gut microbial community composition in patients with irritable bowel syndrome following fecal microbiota transplantation. *PloS one*. 2018;13(11):e0194904.

151. Mazzawi T, Hausken T, Hov JR, et al. Clinical response to fecal microbiota transplantation in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome is associated with normalization of fecal microbiota composition and short-chain fatty acid levels. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2019;54(6):690-699.