

# Hastane Enfeksiyonlarının Önlenmesinde Probiyotiklerin Rolü Nedir?

## *What is the Role of Probiotics in Preventing Hospital Infections?*

### Öz

Probiyotikler yeterli miktarda alındığında konağın sindirim sisteminde yeterli sayıda kalabilen ve konağa yarar sağlayabilen insan kaynaklı canlı mikroorganizmalardır. *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) en az 109 CFU/gün, hastane yatışı boyunca kullanıldığında nozokomiyal ishalin önlenmesinde etkili bulunmuştur. 2014 metaanalizinde probiyotiklerin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında VAP insidansını %29'dan %21'e azalttığı saptanmıştır. Ancak yoğun bakım yatış süresinde ve mortalitede azalma bulunmamıştır. Hali hazırda probiyotiklerin VAP'ı önlemek amacıyla rutin olarak kullanımı önerilmemektedir

### Abstract

Probiotics are defined as live microorganisms of human origin that are able to tolerate the hostile gastrointestinal environment such that they persist in the lower alimentary tract to confer a health benefit to the host. Meta-analysis of RCT showed that LGG at a dose of 109 CFU/day is effective in prevention of nosocomial diarrhea in children. In 2014 metaanalysis the use of probiotics decreased the incidence of VAP from 29 to 21 percent. However no significant differences in mortality, length of ICU stay, or duration of mechanical ventilation were detected. However quality of evidence is low. Available results do not provide sufficient evidence to draw conclusions regarding the efficacy or safety of probiotics for the prevention of VAP.

Nozokomiyal enfeksiyonlar, hastaneye yatış sırasında inkübasyon döneminde olmayan ve yatıştan 48 saat sonra ortaya çıkan enfeksiyonlardır. Hipotansiyon, barsak motilitesinde azalma, stres hormonlarında artış, ilaçlar ve beslenme bozuklukları gibi faktörler ağır hastalığı olan kişilerde intestinal floranın bozulmasına ve fırsatçı patojenlere bağlı enfeksiyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Hastanede yatan kritik hastalığı olan kişilerde *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* bakterilerinin sayı-

**Doç. Dr. Özden TÜREL**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları B.D.

**Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Adnan Menderes Bulvarı (Vatan caddesi), 3409, Fatih, İstanbul

**Tel/phone:** +90 212 523 22 88

**mail:** barisbulent98@yahoo.com

### **Anahtar Kelimeler:**

Nozokomiyal ishal, ventilatör ilişkili pnömoni, probiyotikler.

### **Keywords:**

Nosocomial diarrhea, ventilatory associated pneumonia, probiotics.

**Geliş Tarihi - Received**

21/07/2018

**Kabul Tarihi - Accepted**

14/08/2018

sının azaldığı, öte yandan *Pseudomonas aeruginosa*'nın logaritmik olarak artış gösterdiği saptanmıştır (1). İntestinal mikroflora, antibiyotik, prebiyotik (yararlı bakterilerin çoğalmasını sağlayan ve etkisini arttıran gıdalar), probiyotik kullanımı ile veya fekal transplantasyon (bakteriyoterapi) yoluyla değiştirilebilir.

Probiyotikler, yeterli miktarda alındığında, konağın sağlığına faydalı etki sağlayan canlı mikroorganizmalardır (2). 1973'den beri probiyotiklerin etkisini araştıran 5 bine yakın araştırma (>500 randomize kontrollü klinik çalışma) yayımlanmıştır. Çoğunlukla gastrointestinal hastalıklar (inflamatuvar barsak hastalığı, yenidoğanda nekrotizan enterokolit vb.) ve enterik enfeksiyonlarda probiyotik kullanımı araştırılmıştır (3). Fekal floranın kompozisyonuna ve immün cevaba etkisinin incelendiği araştırmalar da mevcuttur. Nozokomiyal enfeksiyonların önlenmesinde probiyotiklerin etkisini araştıran az sayıda çalışma vardır. Bu konuda araştırmalar devam etmektedir.

### Etki Mekanizmaları

Kolonik mikrobiyota, *Clostridium* ve *Bacteroides* bakterilerinden meydana gelmektedir. Her insanın kendine özgü yapıda bir kolon mikrobiyotası vardır. Kolonik mikrobiyal floranın sağlık ve hastalık üzerine etkisini araştıran pek çok çalışma mevcuttur. Farelerde, *Bacteroides fragilis*'in seçilmiş türlerinin, yüzey polisakkarit A ekspresyonu yoluyla, mukozal inflamasyonu azalttığı ve sistemik adaptif immün cevabı arttırdığı gösterilmiştir (4). Kolon florasındaki bakterilerin dengesinin bozulması, obezite ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi birçok hastalığın gelişimine zemin hazırlamaktadır (5, 6). Probiyotiklerin çoğunun etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, probiyotik uygulanan bölgede, mikrobiyom-epitel hücre etkileşiminin tetiklenerek, mukozal ve sistemik immün yanıtı etkilediği düşünülmektedir. Bazı probiyotiklerin nükleer faktör  $\kappa\beta$  aktivasyonunu ve pro-inflamatuvar mukozal ve sistemik immün yanıtı baskıladığı gösterilmiştir (7). Probiyotiklerin, mukozal adherans yoluyla, patojenlerin kolonizasyona engel olarak hastalık gelişimini önlediği düşünülse de, bunu kanıtlayan kesin veriler bulunmamaktadır. İnsan çalışmalarında kolonizasyon kapasitesinin türler arasında farklılık gösterdiği saptanmıştır (8). Bazı probiyotikler bakteriyostatik/bakterisidal etkinliği olan maddeler oluştururlar. Örneğin *Lactobacillus reuterii* bir antibiyotik peptidi olan reutericyclin oluşturur (9). Probiyotiklerin enfeksiyonları önlemede etkili olduğu düşünülen mekanizmalar Tablo 1 'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Probiyotiklerin enfeksiyonları önlemede etkili olduğu düşünülen mekanizmalar

1. Patojenin epitele tutunmasını engeller
2. Antimikrobiyal maddeler üretilmesini sağlar Örneğin *Lactobacillus reuterii* bir antibiyotik peptidi olan reutericyclin oluşturur
3. Epitelde mukus üretimini artırır
4. Epitel hücrelerinin yeniden yapılandırılmasını artırır, membran geçirgenliğini azaltır
5. İmmün sistemi kuvvetlendirir (antijen sunan hücreleri: makrofaj ve dendritik hücreleri aktive ederek)
6. Proinflamatuvar sitokin salınımı artırır, hücrel immünite indüklenir (sitotoksik T hücreleri, fagositik hücreler ve NK hücreleri aktive olur)
7. B hücre proliferasyonu artar, mukoza ilişkili lenfoid hücreler göç eder
8. Sekretuar IgA gibi antikorların üretimini artırır

### Nozokomiyal İshalin Önlenmesinde Probiyotikler

Hastanede yatan hastalarda *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) en az 109 CFU/gün, hastane yatışı boyunca kullanıldığında nozokomiyal ishalin önlenmesinde etkili bulunmuştur (10). *Bifidobacterium bifidum* ve *Streptococcus thermophilus* için ise 2. derecede kanıt mevcuttur (11).

### Ventilatör İlişkili Pnömoni(VAP)'ın Önlenmesinde Probiyotikler

Yoğun bakımda yatan hastalarda probiyotik kullanımı ile VAP gelişiminde azalma tespit edilen çalışmalar mevcuttur (12). Ancak hali hazırda probiyotiklerin VAP'ı önlemek amacıyla rutin olarak kullanımı önerilmemektedir. Wang ve ark.'larının derlemesinde probiyotik kullanımı ile *P. aeruginosa*'ya bağlı enfeksiyonların azalması dikkate değer bulunmuştur (13). Fransa'da 2003 yılında yapılan tek merkezli bir çalışmada yoğun bakımda yatan erişkin hastalarda, *Lactobacillus casei rhamnosus* uygulanmasının, solunum yolunda *P. aeruginosa* kolonizasyonu ve/veya enfeksiyonunu geciktirdiği saptanmıştır (14). Petrof ve ark.'ları kritik hastalarda probiyotiklerin VAP sıklığını azalttığını bildirmişlerdir (15). Öte yandan Gu ve ark.'ları, mekanik ventilatör tedavisi uygulanan hastalarda probiyotiklerin rutin olarak kullanılmasını önermemektedirler (16). 1083 hastanın incelendiği 8 randomize kontrollü çalışmanın derlendiği bir meta-analizde probiyotiklerin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında VAP insidansını azalttığı saptanmıştır (17). Ancak yoğun bakım yatış süresinde ve mortalitede azalma

bulunmamıştır. Hasta grupları arasında ve uygulanan probiyotikler arasında (*Lactobacillus casei rhamnosus*; *Lactobacillus plantarum*; simbiyotik 2000FORTE; Ergyphilus; *Bifidobacterium longum* + *Lactobacillus bulgarius* + *Streptococcus thermophilus*) farklılıklar olduğu gözlenmiştir. *Bacillus subtilis* ve *Enterococcus faecalis* uygulanan grupta plasebo verilen grupla karşılaştırıldığında VAP insidansında belirgin azalma görülmüştür (%36.4 ve %50.4). Ayrıca VAP gelişene kadar geçen süre daha uzun bulunmuştur (10.4 ve 7.5 gün). Ancak orofarenkste kolonize olan patojen mikroorganizma sayısında azalma olmamıştır. Probiyotiklerin antibiyotik kullanımında ve mekanik ventilatör süresinde azalma sağlamadığı gösterilmiştir.

### **Travma Geçiren Hastalarda Probiyotikler**

Bazı çalışmalarda ağır travma sonrası yoğun bakımda izlenen hastalarda probiyotiklerin plaseboya kıyasla pnömoni ve bakteriyemi gibi enfeksiyonları azalttığı bildirilmiştir (18). İki çalışmada ise, hastanede yatış süresinde kısımla saptanmıştır. Ancak probiyotiklerin mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir (19).

Kritik hastalığı olan ve majör cerrahi girişim uygulanan hastalarda probiyotikler: Mcnaught ve ark.'larının prospektif randomize kontrollü çalışmasında, 103 kritik hastada, *L. plantarum*'un barsak bariyer fonksiyonuna ve sistemik inflamatuvar cevaba etkisi araştırılmıştır (20). Probiyotik tedavisinin gastrik kolonizasyon, intestinal geçirgenlik, serum C-reaktif protein düzeyi, septik morbidite ve mortalite üzerine faydalı etkisi gösterilememiştir. Rayes ve ark.'ları, karaciğer transplantasyonu uygulanan hastalarda, post-operatif enfeksiyonların önlenmesinde probiyotiklerin rolünü incelemişlerdir (21). Probiyotik verilen hastalarda enfeksiyon sıklığı %48'den %3'e gerilemiş ve hiçbir hastada probiyotik türü ile ilişkili enfeksiyon gözlenmemiştir.

### **Pediyatrik Yoğun Bakım Ünitesi (PICU)' da Probiyotikler:**

2004 yılında 16 yataklı bir yoğun bakım ünitesinde 61 hasta arasında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada *L.rhamnosus* GG, nozokomiyal enfeksiyon sıklığını azaltmada etkili bulunmamış, hatta probiyotik uygulanan grupta daha fazla enfeksiyon geliştiği gözlenmiştir (22). Kasım 2007-Mayıs 2008 yılları arasında Hırvatistan'da yapılan bir başka çalışmada ise, hastanede yatarak tedavi gören 742 çocuğa LGG uygulanmış, nozokomiyal gastrointestinal enfeksiyonlar ve solunum yolu enfeksiyon-

larının sayısında azalma tespit edilmiştir (23). Kumar ve ark.'ları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, yoğun bakımda yatan ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi verilen çocuklarda, probiyotiklerin kandidemi ve kandidüri sıklığına etkisi araştırılmıştır (24). Yaşları 3 ay ila 12 yaş arasında değişen 344 hastaya bir probiyotik karışımı (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces thermophilus*, früktoz oligosakkaritler ve laktoz) uygulanmıştır. Probiyotik verilen hastalarda kandidüri ve kandidemi sıklığı %10.7 ve %1.2 bulunurken, kontrol grubunda ise %22 ve %3.7 olarak tespit edilmiştir. Yazarlar, anlamlı derecede olmamakla birlikte, probiyotik uygulanan hastalarda nozokomiyal kan akımı ve üriner enfeksiyon sıklığında da azalma gözlediklerini bildirmişlerdir. Anlamlı derecede olmamakla birlikte, probiyotik uygulanan hastalarda nozokomiyal kan akımı ve üriner enfeksiyon sıklığında da azalma izlenmiştir.

### **Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YYBÜ)'nde Probiyotikler:**

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde tedavi gören bebeklerde, uzun süreli antibiyotik kullanımı ve enteral beslenmede gecikme nedeniyle, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* gibi komensal bakterilerin yerini patojen bakteriler olarak barsaklarda kolonize olmaktadır. Manzoni ve ark.'ları, bu bebeklerde, anne sütü ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin yanı sıra probiyotik takviyesi ve H2 reseptör blokerlerinin kısıtlı kullanımıyla enterik mikrobyotanın kuvvetlendirilebileceğini bildirmişlerdir (25). Araştırmacılar, nozokomiyal enfeksiyonların önlenmesinde, laktoferrin, flukonazol ve nistatin gibi ilaçların da kullanılabilmesine değinmişlerdir. *Lactobacillus rhamnosus* GG ve *L. reuterii*'nin *Candida* türleri ile barsak kolonizasyonunu önlediği gösterilmiştir (26). *Lactobacillus reuteri* DSM 17938'nin prematürelde NEK riskini azalttığı gösterilmiştir (kanıt düzeyi 2) (27). Bir Cochrane derlemesinde, enteral yolla probiyotik tedavisinin, preterm bebeklerde ağır nekrotizan enterokolit (NEK) gelişimini ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. Kullanılan probiyotiğe bağlı sistemik bir enfeksiyon gözlenmemiştir ancak yazarlar probiyotiklerin doğum ağırlığı >1500 gr olan bebeklerde kullanılmasını önermişlerdir (28). Rao ve ark. prematüre bebeklerde probiyotik desteğinin geç sepsis gelişimini azalttığını bildirmişlerdir (29). Ancak başka bir çalışmada gestasyonel yaşı 23-30 haftalık 1315 preterm bebeğe *Bifidobacterium breve* BBG-001 veya plasebo uy-

günlüğünde NEK insidanda (%9-10) veya geç sepsis gelişiminde fark bulunmamıştır (30). Mevcut kanıtlar Probiyotiklerin prematürelde NEK'i önlemede faydalı olabileceğinin göstermektedir ancak halen rutin kullanımını önerilmemektedir. *Bifidobacterium breve* BBG- 001, Bb12 ve *Saccharomyces boulardii* CNCM I- 745 NEK önlenmesinde etkisiz bulunmuştur. Probiyotik desteği olarak Solar ABC Dophilus Powder kullanılan prematüre bir bebekte mukormikoz gelişmiştir. NEK önlenmesi amacıyla probiyotik verilen 2 prematüre bebekte *Bifidobacterium longum* bakteriyemisi bildirilmiştir.

### Probiyotiklerin Yoğun Bakımda Mortalite Üzerine Etkisi:

Yoğun bakım hastalarında probiyotik kullanımının mortalite üzerine etkisi net değildir. 2009 yılında Fransa'da 167 erişkin hastada yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, 28 gün sonundaki mortalite oranı probiyotik kullanılan grupta %25.3 iken plasebo verilen grupta %23.7 bulunmuştur (31).

Olası yan etkileri: Akut pankreatitte, 6 farklı probiyotiğin (*Lactobacillus* veya *Bifidobacterium* türleri) araştırıldığı randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, probiyotik verilen grupta enfeksiyona bağlı komplikasyonlarda bir azalma olmamış, hatta mortalitenin arttığı gözlenmiştir (32). Probiyotik kullanımı sonrası, *Lactobacillus* spp. ilişkili karaciğer apsesi, bakteriyemi ve endokardit gelişen olgular bildirilmiştir (33-36). Bir çalışmada *Saccharomyces boulardii* fungemisi saptanan çocuk ve erişkinlerin %86'sının önceden *Saccharomyces boulardii* kullandığı tespit edilmiştir (37). Yakın zamanda İtalya'dan yayınlanan retrospektif bir çalışmada, çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlara rutin olarak *L.rhamnosus* GG uygulanan 2 merkezde, 6 yıllık bir süre zarfında herhangi bir istenmeyen olay veya mikrobiyolojik sorun gözlenmemiştir (38).

### Sonuç ve Gelecek Görüşler:

- Probiyotiklerin etkisi türe özgüdür. Bu nedenle kullanılmadan önce her türün etkinliği ve güvenilirliği belirlenmelidir.
- Bir probiyotiğin etkili olduğu bir durumda bir diğeri etkili olmayabilir. Şu ana kadar etkin olmadığı gösterilse dahi ileride yapılacak çalışmalar ile faydalı olduğu gösterilebilir.
- İmmünkompromize, kronik hastalığı olan veya damar içi kateter yerleştirilmesi gibi invazif girişimlerin uygulandığı ağır hastalığı olan bebek ve çocuklarda pro-

biyotiklerin ve rekombinan probiyotik türlerinin güvenilirliği konusunda endişeler vardır.

- Bir probiyotiğin kullanıma sunulabilmesi için etkinliğinin iyi yönetilmiş randomize kontrollü çalışmalarla ispatlanmış olması ve üretici tarafından düzenli olarak içeriği hakkında yeterli kalite kontrolün yapılması gereklidir.

### Kaynaklar

1. Shimizu K, Ogura H, Goto M, et al. Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS. *J Trauma* 2006; 60: 126-33.
2. Sanders ME. Probiotics: definition, sources, selection, and uses. *Clin Infect Dis* 2008; 46: S58-S61.
3. Goldin BR, Gorbach SL. Clinical indications for probiotics: an overview. *Clin Infect Dis* 2008; 46: S96-100.
4. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005; 122: 107-18.
5. Eckburg PB, Relman DA. The role of microbes in Crohn's disease. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 256-62.
6. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022-23.
7. Walker WA. Mechanisms of action of probiotics. *Clin Infect Dis* 2008; 46: S87-S91.
8. Jacobsen CN, Rosenfeldt Nielsen V, Hayford AE, et al. Screening of probiotic activities of forty seven strains of *Lactobacillus* spp. by in vitro techniques and evaluation of colonization ability of five selected strains in humans. *Appl Environ Microbiol* 1999; 65: 4949-56.
9. Gänzle MG. Reutericyclin: biological activity, mode of action, and potential applications. *Appl Microbiol Biotechnol* 2004; 64: 326-32.
10. Szajewska H, Ko odziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Oct;42(7):793-801).
11. Saavedra JM, Bauman NA, Qung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus. *Lancet Lond Engl* 1994;344:1046-9.
12. Siempos II, Ntaidou TK, Falagas ME. Impact of the administration of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2010; 38: 954-62.
13. Wang J, Liu K, Ariani F, Tao LL, Zhang J, Qu JM. Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis of high-quality randomized controlled trials. *PLOS One* 2013; 8: e83934
14. Forestier C, Guelon D, Cluytens V, Gillart T, Sirot J, De Champs C. Oral probiotic and prevention of *Pseudomonas aeruginosa* infections: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study in intensive care unit patients. *Crit Care* 2008; 12: R69.

15. Petrof EO, Dhaliwal R, Manzaranes W, Johnstone J, Cook D, Heyland DK. Probiotics in the critically ill: a systematic review of the randomized trial evidence. *Critical Care Med* 2012; 40: 3290–302.
16. Gu WJ, Wei CY, Yin RX. Lack of efficacy of probiotics in preventing ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2012; 142: 859–968.
17. Bo L, Li J, Tao T, Bai Y, Ye X, Hotchkiss RS, et al. Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 25;(10):CD009066).
18. Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ, Voudouris A, Kazamias P, Eleftheriadis E. Benefits of a synbiotic formula (Synbiotic 2000Forte) in critically ill trauma patients: results of a randomized controlled trial. *World J Surg* 2006;30:1848–55.
19. Gu WJ, Deng T, Gong YZ, Jing R, Liu JC. The effects of probiotics in early enteral nutrition on the outcomes of trauma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37: 310-317.
20. Mcnaught CE, Woodcock NP, Anderson AD, MacFie J. A prospective randomized trial of probiotics in critically ill patients. *Clin Nutr* 2005; 24: 211–19
21. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation: a randomized double blind trial. *Am J Transplant* 2005; 5: 125–30
22. Honeycutt TC, El Khashab M, Wardrop RM, et al. Probiotic administration and the incidence of nosocomial infection in pediatric intensive care: a randomized placebo-controlled trial. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8: 452-64.
23. Hojsak I, Abdovi S, Szajewska H, Milosevi M, Krznari Z, Kolacek S. *Lactobacillus GG* in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatrics* 2010; 125: e1171-77.
24. Kumar S, Singhi S, Chakrabarti A, Bansal A, Jayashree M. Probiotic use and prevalence of candidemia and candiduria in a PICU. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14: e409-415.
25. Manzoni P, De Luca D, Stronati M, et al. Prevention of nosocomial infections in neonatal intensive care units. *Am J Perinatol* 2013; 30: 81-88.
26. Manzoni P, Mostert M, Leonessa ML, et al. Oral supplementation with *Lactobacillus casei* subspecies *rhamnosus* prevents enteric colonization by *Candida* species in preterm neonates: a randomized study. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1735–42.
27. Athalye-Jape G, Rao S, Patole S. *Lactobacillus reuterii* DSM 17938 as a probiotic for preterm neonates: A strain specific systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:738-94.
28. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (3): CD005496.
29. Rao SC, Athalye-Jape GK, Deshpande GC, Simmer KN, Patole SK. Probiotic supplementation and late onset sepsis in preterm infants: A meta analysis. *Pediatrics* 2016;137:e20153684
30. Costeloe K, Hardy P, Juszczak E, Wilks M, Millar MR, Probiotics in preterm infants study collaborative group. *Lancet* 2016;387: 649-60.
31. Barraud D, Blard C, Hein F, et al. Probiotics in the critically ill patient: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1540-47.
32. Besseling MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 651-59.
33. Syndman DR. The safety of probiotics. *Clin Infect Dis* 2008; 46: S104-S111.
34. Rautio M, Jousimies-Somer H, Kauma H, et al. Liver abscess due to a *Lactobacillus rhamnosus* strain indistinguishable from *L. Rhamnosus* strain GG. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1159–60.
35. Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S, et al. *Lactobacillus bacteremia*, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic *L.rhamnosus GG*. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 62–69.
36. Mackay AD, Taylor MB, Kibbler CC, Hamilton-Miller JM. *Lactobacillus endocarditis* caused by a probiotic organism. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5: 290–92.
37. Enache-Angoulvant A, Hennequin E. Invasive *Saccharomyces* infection: a comprehensive review. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1559-668.
38. Manzoni P, Lista G, Gallo E, et al. Routine *Lactobacillus rhamnosus GG* administration in VLBW infants: a retrospective, 6-year cohort study. *Early Hum Dev* 2011; 87: S35–S38.