

POMEN PROBIOTIKOV PRI OKUŽBAH

IMPORTANCE OF PROBIOTICS IN INFECTIONS

AVTOR / AUTHOR:

Doc. dr. Aleš Berlec, mag. farm.

Odsek za biotehnologijo, Institut »Jožef Stefan«
Jamova 39, SI-1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: ales.berlec@ijs.si

ALI STE VEDELI?

- Koncept probiotikov je prvi predstavil ruski nobelovec Elie Metchnikoff na začetku 20. stoletja.
- Zahteve za nov probiotik vključujejo določitev genoma, določitev profila antibiotične rezistence, testiranje na *in vitro* modelu, toksikološke študije in določitev tarčne populacije.
- Fekalna transplantacija ali presaditev blata je proces transplantacije fekalnih mikroorganizmov iz zdravega posameznika pacientu in je klinično dokazano učinkovita za zdravljenje okužbe z bakterijo *Clostridium difficile*.

1 DEFINICIJA

Leta 2001 je skupina strokovnjakov, ki je delovala pod okriljem FAO in WHO postavila splošno uveljavljeno definicijo probiotikov, ki pravi, da so probiotiki "živi mikroorganizmi, ki aplicirani v zadostni količini, posredujejo ugoden učinek na zdravje

POVZETEK

Probiotiki so živi mikroorganizmi, ki imajo ugoden učinek na zdravje gostitelja, če jih apliciramo v zadostni količini, pri čemer mora biti učinek na zdravje potrjen v ustreznih kliničnih študijah. Med probiotike najpogosteje uvrščamo seve iz bakterijskih rodov *Lactobacillus* in *Bifidobacterium*, pa tudi nekatere kvasovke, kot je *Saccharomyces boulardii*. Probiotiki lahko sodelujejo v boju proti patogenim mikroorganizmom preko utrjevanja epitelne bariere, povečane adhezije na črevesno sluznico s hkratnim kompetitivnim izključevanjem patogenih mikroorganizmov, preko tvorbe protimikrobnih snovi in modulacije imunskega sistema. Številne klinične študije in meta-analize potrjujejo učinkovitost probiotikov pri okužbah. V članku smo pregledali uporabo probiotikov pri akutnem gastroenteritisu, nekrotizirajočem enterokolitisu, urogenitalnih okužbah, okužbah zgornjih dihalnih poti, okužbah z bakterijama *Helicobacter pylori* in *Clostridium difficile*, pri kariesu in pri okužbah po abdominalni operaciji. Probiotiki imajo dolgo zgodovino varne uporabe in študije redko poročajo o stranskih učinkih. Kljub temu je na mestu pazljivost pri nekaterih skupinah, kot so pacienti z oslabljenim imunskim sistemom. Probiotiki so raznolika skupina in za ustrezen učinek je potrebno uporabiti določen sev ali mešanico mikroorganizmov, katerih delovanje je potrjeno s kvalitetnimi kliničnimi študijami, v ustrezni količini in z ustrežno viabilnostjo.

KLJUČNE BESEDE:

probiotiki, okužbe, *Lactobacillus*, mehanizem delovanja, akutni gastroenteritis

ABSTRACT

Probiotics are live microorganisms that when administered in adequate amount confer a health benefit on the host, whereby the health benefit has to be confirmed in appropriate clinical trials. Probiotics usually include strains from bacterial genera *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, as well as some yeasts, like *Saccharomyces boulardii*. Probiotics participate in the fight against pathogen microorganisms by fortifying epithelial barrier, increasing adhesion to the intestinal mucosa and concomitant competitive exclusion of pathogen microorganisms, by formation of antimicrobial compounds and by modulation of the immune system. Numerous clinical studies and meta-analysis have confirmed the efficacy of probiotics in

infections. In the present article we have reviewed the use of probiotics in acute gastroenteritis, necrotizing enterocolitis, urogenital infections, infections of upper respiratory tract, infections with *Helicobacter pylori* and *Clostridium difficile* bacteria, in caries and in infections following abdominal surgery. Probiotics have a history of safe usage and the trials rarely report adverse effects. Nevertheless, they should be used with care in certain groups of patients, such as immunocompromised patients. Probiotics are a heterogeneous group; to exert a defined effect it is therefore necessary to use a defined strain or mixture of microorganisms, which have their activity confirmed in good quality clinical trials, in appropriate amount and with appropriate viability.

KEY WORDS:

probiotics, infections, *Lactobacillus*, mechanism of action, acute gastroenteritis

gostitelja" (1). Kljub s kliničnimi študijami dobro potrjenemu delovanju probiotikov na različnih področjih in naraščajočemu številu znanstvenih objav s področja probiotikov, se pri uporabi izraza probiotiki pojavljajo tudi številne zlorabe, predvsem v tržne namene. Zato se je v letu 2013 ponovno sestala mednarodna skupina strokovnjakov z namenom razjasnitve in posodobitve definicije (1). Zaključili so, da se kot probiotiki lahko obravnavajo samo vrste, za katere je bilo v ustrezno kontroliranih študijah ugotovljeno, da omogočajo ugoden učinek na zdravje. Vsaka zdravstvena trditev mora biti ustrezno utemeljena s študijami. Med probiotike ne uvrščamo kultur, ki se tradicionalno uporabljajo za pripravo fermentiranih izdelkov in nimajo dokazanega dobrodejnega vpliva na zdravje; ravno tako se med probiotike ne uvrščajo nedefinirane mešanice mikroorganizmov, ki se uporabljajo pri fekalni transplantaciji. Nasprotno pa se med probiotike lahko uvrstijo novo odkriti komenzalni mikroorganizmi ali njihovi konzorciji, če imajo ustrezno dokumentirano varnost in učinkovitost.

2 VRSTE PROBIOTIKOV

Najpogosteje med probiotike uvrščamo seve dobro raziskanih mikrobnih vrst. Najbolj uveljavljena sta rodova *Bifidobacterium* (vrste *adolescentis*, *animalis*, *bifidum*, *breve* in *longum*) in *Lactobacillus* (vrste *acidophilus*, *casei*, *fermentum*, *gasseri*,

johnsonii, *paracasei*, *plantarum*, *rhamnosus* in *salivarius*). Med njimi so med najbolj proučenimi naslednji sevi: *Lactobacillus acidophilus* LA-5, *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *Lactobacillus casei* Shirota, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri* RC-14, *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BB-12 in *Bifidobacterium breve* strain Yakult. Iz ostalih rodov se pogosto uporabljata *Bacillus coagulans* in *Escherichia coli* sev Nissle 1917. Poleg bakterij se kot probiotiki uporabljajo tudi kvasovke, med katerimi je najbolj uveljavljena vrsta *Saccharomyces boulardii*. V probiotičnih pripravkih se lahko uporabljajo posamezni sevi ali njihove mešanice (2).

3 MEHANIZEM DELOVANJA

Probiotiki lahko učinkujejo po različnih poteh, pri čemer so nekatere skupne večini probiotičnih mikroorganizmov, medtem ko so druge značilne samo za posamezne mikroorganizme. Glavni mehanizmi probiotičnega delovanja so utrditev epitelne bariere, povečana adhezija na črevesno sluznico in hkrati kompetitivno izključevanje patogenih mikroorganizmov, tvorba protimikrobnih snovi in modulacija imunskega sistema (3). Probiotiki vplivajo na utrditev epitelne bariere preko povečanja izločanja mucina, regulacije izražanja genov za tesne stike in zmanjšanja izločanja pro-vnetnih citokinov. Probiotiki se na epitelne celice pritrjujejo s pomočjo proteinov adhezinov in pri tem za vezavna mesta tekmujejo s patogeni. Spodbujajo izločanje antibakterijskih peptidov iz enterocitov, hkrati pa tudi sami tvorijo protibakterijske spojine, kot so kratkoverižne maščobne kisline ali visoko-molekularni bakteriocini. Probiotiki lahko preprečijo nastanek vnetja po različnih mehanizmih, med drugim z vplivanjem na zmanjšano izražanje Toll-u podobnih receptorjev, ali izločanjem metabolitov, ki preprečujejo privzem TNF α ali inhibirajo signaliziranje preko NF- κ B (3). Vsi opisani mehanizmi igrajo pomembno vlogo pri boju proti okužbam.

4 UČINKI PRI POSAMEZNIH OKUŽBAH

4.1 AKUTNI GASTROENTERITIS

Akutni gastroenteritis ali infekcijska diareja je vnetje prebavnega trakta, ki ga spremljajo driska, bruhanje in abdo-



minalna bolečina ter nastane kot posledica okužbe z virusi ali bakterijami. Pri otrocih je pogosta okužba z rotavirusom, pri odraslih pa z norovirusom ali bakterijo *Campylobacter jejuni*. Za številne probiotične pripravke obstajajo poročila o koristnem delovanju pri akutnem gastroenteritisu in obstaja konsenz, da je uporaba probiotikov smiselna. Znanstveno pa je najbolj podprto delovanje bakterije *Lactobacillus rhamnosus* GG in kvasovke *Saccharomyces boulardii* (4). Pri obeh probiotikih so v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah in meta-analizah ugotovili skrajšanje poteka driske za en dan (5-8). Polega tega so pri sevu *Lactobacillus rhamnosus* GG ugotovili večjo učinkovitost pri koncentracijah večjih od 10^{10} CFU/ml (7).

4.2 NEKROTIZIRAJOČI ENTEROKOLITIS

Nekrotizirajoči enterokolitis je najpogostejše pridobljeno obolenja prebavnega trakta pri nedonošenčkih in novorojenčkih. Zanj je značilno ulcerativno vnetje črevesne stene, ki ima za posledico zelo visoko smrtnost, tudi do 42 % pri zelo majhnih nedonošenčkih (9). Razlog za nastanek ni znan, domneva pa se, da igra pomembno vlogo mikrobiota in okužbe črevesja. Dobrodejno delovanje probiotikov je ustrezno podkrepjeno s kliničnimi študijami. V dveh meta-analizah, ki sta vključevali več tisoč otrok, so prišli do podobnih ugotovitev. Aplikacija probiotikov je zmanjšala pojavnost nekrotizirajočega enterokolitisa in smrtnost, ni pa vplivala na pojavnost sepse (10, 11). Kot učinkoviti so se izkazali preparati, ki so vsebovali laktobacile z ali brez bifidobakterij (10).

4.3 UROGENITALNE OKUŽBE

Okužbe urogenitalnega trakta pri ženskah so povezane s poslabšanjem kvalitete življenja in visokimi stroški zdravljenja. Med okužbe uvrščamo bakterijsko vaginozo (zanjo je značilen premik od zdrave mikrobiote, v kateri prevladuje rod *Lactobacillus*, proti mikrobioti s prevladujočimi anaerobnimi bakterijskimi vrstami), vulvovaginalno kandidiazo (namnožitve kvasovk, predvsem kvasovke *Candida albicans*) in okužbo sečil z bakterijo *E. coli* (12). V meta-analizi desetih randomiziranih kontroliranih študij vaginalne kandidiaze na 1656 pacientkah so ugotovili kratkotrajno klinično in mikološko izboljšanje, zmanjšano pojavnost znotraj enega meseca, ne pa tudi vpliva na dolgoročno pojavnost okužb (13). Čeprav številne klinične študije potrjujejo učinkovitost probiotikov pri preprečevanju ali zdravljenju bakterijske vaginoze (12), meta-analize tega niso potrdile (14). Ravno tako hkratno jemanje probiotikov z antibiotikom metroni-

dazolom ni prispevalo k boljšemu kliničnemu izidu zdravljenja (15). Učinkovito delovanje bakterij iz rodu *Lactobacillus* so v meta-analizi potrdili samo z vključevanjem izbranih kliničnih študij (16). Kljub racionalni podlagi uporabe probiotikov za zdravljenje urogenitalnih okužb, je tovrstna uporaba, v primerjavi z drugimi aplikacijami, še relativno na začetku in so zato potrebne nadaljnje klinične študije in meta-analize.

4.4 OKUŽBE ZGORNJIH DIHALNIH POTI

Raziskovalci so v meta-analizi preverili 12 randomiziranih in kontroliranih študij in ugotovili, da so probiotiki učinkovitejši od placeba pri zmanjševanju pojavnosti okužb zgornjih dihalnih poti, skrajšali pa so tudi trajanje okužbe, pri čemer je bila učinkovitost večja pri otrocih (17). Raziskovalci so izpostavili pomanjkljivo načrtovanje študij in relativno majhne vzorce (17). V drugo meta-analizo so raziskovalci vključili 23 študij, ki so skupno vključevale kar 6269 otrok (18). Ugotovili so zmanjšanje števila posameznikov z vsaj eno okužbo zgornjih dihalnih poti, manjše število dni trajanja okužbe in zmanjšano odsotnost iz šole, niso pa potrdili signifikantnega skrajšanja trajanja posameznega obolenja. Zaključili so, da je uživanje probiotikov primeren način za zmanjšanje pogostosti okužb dihalnih poti pri otrocih (18). Nasprotno v tretji meta-analizi niso uspeli potrditi učinkovitosti probiotikov na zmanjševanje pogostosti okužb zgornjega dihalnega trakta pri otrocih ali mladostnikih (19).

4.5 OKUŽBE Z BAKTERIJO *HELICOBACTER PYLORI*

Bakterija *Helicobacter pylori* je pomemben povzročitelj razjede na želodcu (ulkusa) in raka na želodcu. Zaradi visoke pojavnosti rezistence bakterije na antibiotike, trojna terapija s klaritromicinom ni nujno najboljša metoda zdravljenja. Učinkovitost probiotikov na zdravljenje okužbe z bakterijo *H. pylori* so preverili v več meta-analizah (20-22). Skupen zaključek analiz je bil, da probiotiki niso alternativa za antibiotsko zdravljenje okužbe s *H. pylori*, vendar pa lahko so-uporaba probiotikov s standardno terapijo izboljša uspešnost odstranitve *H. pylori* in zmanjša neželene učinke standardne terapije (23).

4.6 OKUŽBE Z BAKTERIJO *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Clostridium difficile je anaerobna, gram pozitivna sporulirajoča bakterija, ki povzroča širok nabor kliničnih obolenj, vse

od asimptomatične oblike do toksičnega megakolona. V meta-analizi 19 študij, izvedenih na 6261 posameznikih so ugotovili, da je bila pogostnost okužbe s *C. difficile* manjša v kohorti, ki je prejela antibiotik (1,6 %), kot v kontrolni kohorti (3,9 %) (24). Ugotovili so tudi, da so probiotiki bistveno bolj učinkoviti, če se aplicirajo časovno blizu prvi aplikaciji antibiotikov, pri čemer so opazili tudi več kot 50 % zmanjšanje tveganja za okužbo pri hospitaliziranih odraslih (24). Podobno zmanjšanje verjetnosti za okužbo s 5,5 % (kontrola) na 2,0 % (probiotiki) so določili tudi v drugi meta-analizi 23 randomiziranih kontroliranih študij (25). Vendar pa poročila zopet niso enotna, saj v nekaterih pregledih literature niso uspeli jasno potrditi učinkovitosti (26).

4.7 KARIES

Karies ali zobno gnilobo povzročajo mikroorganizmi, ki tvorijo biofilm v obliki zobnega plaka. Kot produkt metabolizma ogljikovih hidratov proizvajajo organske kisline, ki raztapljajo zobno sklenino. Med glavnimi povzročitelji sta *Streptococcus sobrinus* in *Streptococcus mutans*. Za nekatere laktobacile so pokazali, da lahko zavirajo rast *S. mutans* preko tvorbe kratkoverižnih maščobnih kisline, vodikovega peroksida ali bakteriocinov (27). V dvojno slepi, randomizirani študiji so pokazali, da probiotik *L. paracasei* GMNL-33 zmanjša število *S. mutans* v slini (28). Podobno je uživanje probiotika *Lactobacillus casei* Shirota pri otrocih zvišalo pH vrednost v ustih in delovalo kariostatično (29).

4.8 OKUŽBE PO ABDOMINALNI OPERACIJI

Probiotiki se čedalje pogosteje uporabljajo tudi v bolnišnicah za preprečevanje bolnišničnih okužb. Primer tovrstne uporabe je preprečevanje okužb po abdominalni operaciji z dodajanjem probiotikov ali sinbiotikov (mešanic probiotikov in prebiotikov). V meta-analizi 20 študij na 1374 pacientih so ob uporabi probiotikov ali sinbiotikov ugotovili zmanjšano pojavnost okužb na mestu operacije, pa tudi zmanjšano število urinarnih okužb (30). V primerjavi s kontrolno skupino niso ugotovili stranskih učinkov, ravno tako pa probiotiki niso vplivali na respiratorne okužbe, dolžino bolnišničnega staleža ali smrtnost. V drugi meta-analizi, izvedeni na podlagi 6 študij na 361 pacientih, so ugotovili zmanjšano pojavnost diareje, zmanjšano pojavnost obstrukcij črevesja, zmanjšano število skupnih okužb in zmanjšano število pljučnic (31). Ob aplikaciji probiotikov je prišlo do povečanja števila bakterij iz rodu *Lactobacillus* v blatu

pacientov in zmanjšanja števila bakterij iz družine *Enterobacteriaceae*.

5 VARNOST PROBIOTIKOV

Probiotiki se varno uporabljajo v prehrani in mlečnih izdelkih že več kot 100 let in nekaterim probiotičnim organizmom je FDA je podelila status GRAS (»splošno priznani kot varni«). Študije s probiotiki praviloma ne poročajo o neželenih učinkih. Kljub temu pa nekateri znanstveniki trdijo, da poročila o varnosti probiotikov v kliničnih študijah niso najbolj konsistentna, oziroma ustrezno obravnavana (32). To je verjetno posledica tega, da v okviru kliničnih študij s probiotiki niso opravili toksikoloških študij, kakršne običajno izvedejo pri farmacevtskih učinkovinah, kar pa je spet posledica dolgotrajne varne uporabe, zaradi katere se načrtovalcem študij podrobne toksikološke študije verjetno ne zdijo smiselne. Poročila o posameznih kliničnih primerih neželenih učinkov probiotikov vključujejo sistemske okužbe, škodljive metabolične učinke, prekomerno stimulacijo imunskega sistema pri občutljivih posameznikih, genski prenos in neželene učinke na prebavo. Uporaba probiotikov je za nekatere skupine pacientov bolj tvegana, npr. za paciente z oslABLJENIM imunskim sistemom, nedonošenčke, paciente s sindromom kratkega črevesja, paciente s centralnim venskim katetrom in paciente z obolenjem srčne zaklopke (32).

6 SKLEP

Številne klinične študije in meta-analize potrjujejo učinkovitost probiotikov pri okužbah. Kljub temu pa lahko najdemo tudi številna poročila, pri katerih razlik med probiotiki in kontrolno skupino niso ugotovili. Zavedati se je potrebno da je izraz »probiotik« zelo širok in zajema številne, popolnoma različne mikroorganizme. Probiotiki niso enaki, učinkovitost se lahko močno razlikuje celo znotraj vrste. Nekateri sevi so primernejši za določeno indikacijo, drugi za drugo. Ne nazadnje igra pomembno vlogo tudi koncentracija apliciranih mikroorganizmov. Večina meta-analiz, ki potrjujejo učinkovitost probiotikov, zato zaključuje s previdnim stavkom, da je kakovost študij relativno slaba in da so potrebne nadaljnje štu-



dije. Ob tem pa je spet potrebno vedeti, da študije s probiotiki po rigoroznosti niso primerljive s kliničnimi študijami zdravil, saj gre običajno za prehranske dodatke in študije v omejenem obsegu, ki ciljno podpirajo določeno zdravstveno trditev. Ne glede na to lahko rečemo, da je uporaba probiotikov pri okužbah lahko koristna, poleg tega pa tudi varna. V prihodnosti lahko pričakujemo večje zanimanje za probiotike s strani farmacevtskih družb, kjer pa bodo v ospredju verjetno kompleksne, definirane mešanice mikroorganizmov s ciljem uravnavanja mikrobiote. Zgled za to daje uspešna transplantacija zdrave mikrobiote (fekalna transplantacija) pri zdravljenju okužbe s *Clostridium difficile*.

7 LITERATURA

- Hill C, Guarner F, Reid G et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Rev Gastroenterology & hepatology*. 2014; 11 (8): 506-14.
- Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *J Food Sci Technol*. 2015; 52 (12): 7577-87.
- Bermudez-Brito M, Plaza-Diaz J, Munoz-Quezada S et al. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab*. 2012; 61 (2): 160-74.
- Guarino A, Guandalini S, Lo Vecchio A. Probiotics for Prevention and Treatment of Diarrhea. *J Clin Gastroenterol*. 2015; 49 Suppl 1: S37-45.
- Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 33 Suppl 2: S17-25.
- Szajewska H, Skorka A. *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009; 30 (9): 960-1.
- Szajewska H, Skorka A, Rusczyński M et al. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute gastroenteritis in children-- updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38 (5): 467-76.
- Villarruel G, Rubio DM, Lopez F et al. *Saccharomyces boulardii* in acute childhood diarrhoea: a randomized, placebo-controlled study. *Acta Paediatr*. 2007; 96 (4): 538-41.
- Muller MJ, Paul T, Seeliger S. Necrotizing enterocolitis in premature infants and newborns. *Journal Neonatal Perinatal Med*. 2016; 9 (3): 233-42.
- AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health : a Cochrane review journal*. 2014; 9 (3): 584-671.
- Olsen R, Greisen G, Schroder M et al. Prophylactic Probiotics for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Neonatology*. 2016; 109 (2): 105-12.
- Hanson L, VandeVusse L, Jerme M et al. Probiotics for Treatment and Prevention of Urogenital Infections in Women: A Systematic Review. *J Midwifery Womens Health*. 2016; 61 (3): 339-55.
- Xie HY, Feng D, Wei DM et al. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 11: CD010496.
- Senok AC, Verstraelen H, Temmerman M et al. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (4): CD006289.
- Tan H, Fu Y, Yang C et al. Effects of metronidazole combined probiotics over metronidazole alone for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2017; 295 (6): 1331-9.
- Grin PM, Kowalewska PM, Alhazzan W et al. *Lactobacillus* for preventing recurrent urinary tract infections in women: meta-analysis. *Can J Urol*. 2013; 20 (1): 6607-14.
- Long JD, Morris A. Probiotics in Preventing Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Am J Nurs*. 2017; 117 (12): 69.
- Wang Y, Li X, Ge T et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2016; 95 (31): e4509.
- Amaral MA, Guedes G, Epifanio M et al. Network meta-analysis of probiotics to prevent respiratory infections in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52 (6): 833-43.
- Feng JR, Wang F, Qiu X et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in children: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017; 73 (10): 1199-208.
- McFarland LV, Huang Y, Wang L et al. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United European Gastroenterol J*. 2016; 4 (4): 546-61.
- Wang F, Feng J, Chen P et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017; 41 (4): 466-75.
- Goderska K, Agudo Pena S, Alarcon T. *Helicobacter pylori* treatment: antibiotics or probiotics. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018; 102 (1): 1-7.
- Shen NT, Maw A, Tmanova LL et al. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology*. 2017; 152 (8): 1889-+.
- Ollech JE, Shen NT, Crawford CV et al. Use of probiotics in prevention and treatment of patients with *Clostridium difficile* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016; 30 (1): 111-8.
- Allen SJ. The potential of probiotics to prevent *Clostridium difficile* infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2015; 29 (1): 135-44.
- Lin TH, Lin CH, Pan TM. The implication of probiotics in the prevention of dental caries. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018; 102 (2): 577-86.
- Lin YTJ, Chou CC, Hsu CYS. Effects of *Lactobacillus casei* Shirota intake on caries risk in children. *J Dent Sci*. 2017; 12 (2): 179-84.
- Chuang LC, Huang CS, Ou-Yang LW et al. Probiotic *Lactobacillus paracasei* effect on cariogenic bacterial flora. *Clin Oral Invest*. 2011; 15 (4): 471-6.
- Lytvyn L, Quach K, Banfield L et al. Probiotics and synbiotics for the prevention of postoperative infections following abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hosp Infect*. 2016; 92 (2): 130-9.
- He D, Wang HY, Feng JY et al. Use of pro-/synbiotics as prophylaxis in patients undergoing colorectal resection for cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013; 37 (4): 406-15.
- Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015; 60 Suppl 2: S129-34.