



Necrotizing Enterocolitis pada Neonatus Prematur dan Suplementasi Probiotik

Handoyo

RSUD Landak Kabupaten Landak, Kalimantan Barat, Indonesia

ABSTRAK

Necrotizing enterocolitis (NEC) adalah kegawatdaruratan yang mematikan dan sering ditemukan pada bayi prematur atau berat badan lahir rendah. Patogenesis penyakit ini belum jelas dan dipengaruhi banyak faktor. Diduga faktor risiko utama NEC adalah prematuritas, kolonisasi patogen di luminal, dan pemberian susu formula. Ketidakseimbangan flora komensal pada saluran cerna bayi prematur menjadi dasar pertimbangan pemberian probiotik untuk mencegah NEC. Tinjauan pustaka ini mengulas studi pemberian probiotik untuk mencegah NEC pada neonatus prematur.

Kata kunci: Berat badan lahir rendah, *necrotizing enterocolitis*, prematur, probiotik

ABSTRACT

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a severe emergency condition mostly found in preterm or low birth weight infants. The pathogenesis is not well understood and affected by many factors. Suggested risk factors are prematurity, intraluminal colonization of pathogen, and formula milk feeding. Commensal gut bacteria imbalance in premature infant is the reason to give probiotics to prevent NEC. This article reviews studies on probiotic supplementation in preterm neonates to prevent NEC. **Handoyo. Necrotizing Enterocolitis and Probiotic Supplementation on Preterm Neonates**

Keywords: Low birth weight, necrotizing enterocolitis, preterm, probiotic

PENDAHULUAN

Necrotizing enterocolitis (NEC) adalah kegawatdaruratan abdomen yang mematikan dan paling sering pada bayi prematur atau berat badan lahir rendah.¹ Etiopatogenesis, usaha pencegahan, dan pilihan tatalaksana untuk kondisi ini masih kontroversial, sehingga penanganan NEC dan angka mortalitas keseluruhan masih belum berubah secara umum dalam beberapa dekade terakhir.² *Necrotizing enterocolitis* (NEC) pertama kali disebutkan oleh Mizrahi, *et al*, pada tahun 1965,³ dan dibagi menjadi tiga derajat berdasarkan tingkat keparahan kondisi klinis oleh Bell, *et al*, pada tahun 1978.⁴ Kriteria diagnosis ini kemudian dimodifikasi oleh Walsh dan Kliegman pada tahun 1986.⁵ Kriteria Bell yang dimodifikasi menjelaskan tanda klinis sistemik NEC, tanda penting saluran cerna (yang dapat membantu membedakan NEC dari sepsis), dan gambaran radiologis.¹ Terdapat hubungan antara usia kehamilan atau berat lahir dan insidens NEC, kondisi ini jarang terjadi pada bayi aterm. Jika ditemukan pada bayi aterm biasanya berhubungan

dengan kelainan kongenital, sepsis, atau hipotensi.²

EPIDEMIOLOGI

Necrotizing enterocolitis (NEC) terjadi pada sekitar 5% bayi prematur, bayi dengan berat badan lahir sangat rendah (<1.500 gram), dan sekitar 10% bayi berat badan lahir sangat rendah (<1.000 gram).¹ Neonatus dengan NEC memiliki insidens lebih tinggi dalam hal infeksi nosokomial dan asupan nutrisi buruk (*poor intake*), tumbuh lebih lambat, dan lebih lama dirawat intensif. Studi populasi di Kanada memperkirakan insidens NEC sekitar 6,6% pada bayi dengan berat lahir ≤ 1.500 , sementara di India insidens NEC pada bayi usia gestasi ≤ 32 minggu adalah sebesar 5,2%.^{6,7} Tidak ditemukan predileksi jenis kelamin, ras atau etnis; paling sering ditemukan pada usia gestasi 27-34 minggu, insidens tertinggi (13%) pada neonatus dengan berat lahir <1.000 gram. Angka keberhasilan hidup tidak banyak berubah pada beberapa dekade terakhir, mortalitas rata-rata 20–30% dan angka mortalitas setinggi 50% pada neonatus yang

membutuhkan intervensi bedah.^{1,2}

FAKTOR RISIKO

Meskipun patogenesis NEC rumit dan dipengaruhi banyak faktor, tiga faktor risiko utama terjadinya NEC adalah prematuritas, kolonisasi bakteri di usus, dan pemberian susu formula.^{1,8} Meskipun belum ada predisposisi genetik yang berhubungan langsung dengan NEC, sebuah studi menyebutkan terdapat predisposisi familial pada penyakit ini.⁹ Lebih lanjut, bukti menunjukkan bahwa variasi genetik yang menyebabkan peningkatan ekspresi *Toll Like Receptor 4* (TLR4), faktor yang menghambat migrasi enterosit, dapat meningkatkan risiko NEC.⁸ Sebagai tambahan, polimorfisme dari nukleotida tunggal pada promotor IL18 dan variasi genetik dari protein yang mengkode regulasi perubahan fenotip sel *T-helper* tipe 1 ke tipe 2 dapat meningkatkan risiko terjadinya NEC.¹

Faktor klinis lain yang berhubungan dengan NEC:¹

1. Faktor yang berhubungan dengan bayi



- Prematuritas
- Berat badan lahir sangat rendah (<1.500 gram)
- Skor APGAR di menit ke-5 yang rendah
- Pemberian susu formula
- Ventilasi mekanik
- Kelainan kongenital: kelainan jantung bawaan, PDA (*patent ductus arteriosus*), gastroskisis
- Obat-obatan: indometasin, antagonis reseptor H-2, pemberian antibiotik
- Anemia

2. Faktor yang berhubungan dengan ibu
- HIV positif
 - Penggunaan obat-obatan (kokain, opioid, ganja)
 - Korioamnionitis
 - Melahirkan melalui vagina

DIAGNOSIS

Tatalaksana NEC yang efektif adalah diagnosis yang tepat, yang biasanya bisa ditegakkan dari hasil temuan klinis, radiografi, dan pemeriksaan laboratorium. Gambaran khas neonatus NEC adalah bayi prematur yang bertahan hidup, tiba-tiba terjadi intoleransi pemberian makan (*feeding intolerance*), distensi abdomen, feses berdarah, dan tanda-tanda sepsis (perubahan denyut jantung, frekuensi napas, suhu tubuh, dan tekanan darah). Faktor yang perlu dipertimbangkan adalah usia kehamilan, terdapat hubungan terbalik antara usia kehamilan dengan *onset* dan tingkat keparahan gejala NEC; bayi yang terlahir pada usia kehamilan 27 minggu lebih berisiko menderita NEC, biasanya timbul pada usia 4-5 minggu dibandingkan bayi yang terlahir mendekati usia kehamilan 37 minggu, biasanya timbul dalam 2 minggu pertama kehidupan. NEC *onset* lambat pada sebagian besar bayi prematur dapat berhubungan dengan keterlambatan kolonisasi mikroba

komensal usus dan berkembangnya mikroba virulen, terutama pada penggunaan antibiotik spektrum luas dan lamanya perawatan di rumah sakit. Tanda sepsis dapat dihubungkan dengan tingginya volume residu gaster, yaitu ≥ 2 mL/kg atau $>50\%$ volume pemberian makan sebelumnya, yang dapat merupakan tanda *feeding intolerance*.¹

PATOFISIOLOGI

Penelitian terbaru memperkirakan bahwa *barrier* epitel, imunitas bawaan, dan respons inflamasi sangat berperan pada bayi preterm. Stres mukosa usus (karena pemberian makanan, produk bakteri, atau iskemi) dan proses pertahanan pejamu yang kurang adekuat (karena prematuritas) dapat mengaktifkan kaskade proinflamasi.⁸

1. *Barrier epitel*

Jejas pada mukosa usus dapat disebabkan berbagai hal yang berhubungan dengan prematuritas seperti hipoksia, infeksi, dan kelaparan. Pada kondisi fisiologis, perbaikan mukosa epitelium terjadi segera setelah jejas berupa migrasi enterosit matur ke tempat jejas dari area sehat di dekatnya. Proliferasi enterosit baru di dalam kript Lieberkühn melengkapi proses perbaikan. NEC diduga berhubungan dengan inhibisi kedua proses migrasi dan proliferasi enterosit, membuat pejamu sangat rentan terhadap jejas, dan hilangnya *barrier* epitel menyebabkan translokasi patogen dari lumen usus ke mukosa.⁸

2. Imunitas bawaan

Imunitas bawaan telah dibuktikan ikut mengatur *barrier* epitel pada hewan uji dan kasus manusia dengan NEC. *Toll-like receptors* spesifik (TLRs), komponen penting sistem imun bawaan di permukaan epitel, sangat berperan pada proses perbaikan jaringan. Dari beberapa TLRs pada manusia yang

diketahui, tipe 4 diduga sangat berperan dalam patogenesis NEC. TLR4 dapat diaktivasi oleh bakteri atau oleh komponen sistem imun bawaan. Aktivasi sinyal TLR4 pada epitel usus telah terbukti menghambat migrasi enterosit dan menyebabkan apoptosis enterosit pada tikus percobaan. Penghambatan sinyal TLR4 dapat mencegah perkembangan NEC dan menghambat derajat apoptosis pada hewan coba tikus dan kultur sel.⁸

Pada studi lain, ekspresi TLR4 hingga akhir masa gestasi, menunjukkan bahwa TLR4 berperan mengatur proses proliferasi dan diferensiasi epitel usus melalui jalur sinyal Notch. Ekspresi TLR4 yang persisten tinggi pada masa kehidupan di dalam uterus tidak meningkatkan risiko NEC janin karena lingkungan yang steril dan tingginya kadar EGF (*epithelial growth factor*) cairan amnion yang terus ditelan janin; EGF menghambat amplifikasi sinyal TLR4. Karena perannya yang sangat penting pada perkembangan saluran cerna, TLR4 sangat diekspresikan pada saluran cerna yang sedang berkembang. Oleh karena itu, pada kelahiran prematur TLR4 tetap tinggi akibat saluran cerna yang belum mencapai tahap perkembangan yang sempurna, dan juga oleh aktivasi terus-menerus mikroorganisme usus. Setelah terjadi kolonisasi bakteri pada saluran cerna, berlebihnya ekspresi TLR menyebabkan berkembangnya NEC. Hipotesis ini menjawab mengapa bayi prematur berisiko menderita NEC dan mengapa penyakit ini berkembang saat terjadi kolonisasi bakteri. Selain itu diketahui *inhibitor* TLR4 mencegah NEC *ex vivo* pada jaringan tikus dan manusia, serta ASI yang sejak dahulu diketahui merupakan pencegah NEC yang efektif merupakan penghambat poten sinyal TLR4.^{1,8}

3. Mikrobiota usus

Tabel 1. *Staging* menurut Bell dan tatalaksana NEC yang disarankan¹

Derajat	Keparahan	Gejala dan Klinis	Radiologi	Tatalaksana
I	NEC ringan, diduga NEC	Gejala sistemik dan pencernaan ringan	Tidak spesifik	Observasi klinis ketat Pemberhentian <i>enteral feeding</i>
II	NEC <i>moderate</i>	Gejala sistemik <i>moderate</i> dengan distensi abdomen yang menonjol, nyeri abdomen, dan edema dinding abdomen Trombositopeni dan asidosis metabolik	Pneumatosis intestinalis, udara pada vena porta	Dekompresi abdomen, pemberian cairan IV, antibiotik spektrum luas Observasi klinis ketat, observasi hasil laboratorium dan radiologi
III	NEC lanjut	Perburukan gejala stadium II disertai hipotensi Tanda peritonitis Asidosis metabolik berat dan syok	Pneumoperitonium	Laparotomi eksplorasi dan reseksi usus nekrotik Drainase peritoneum pada beberapa kasus (sindrom kompartemen abdomen atau berat <750 g)



Meskipun banyak studi yang menghubungkan NEC dan infeksi, tidak ada mikroba spesifik yang diidentifikasi sebagai etiologi pasti. Ditemukan bakteri dalam jumlah banyak (termasuk bakteri gram negatif) pada feses pasien dengan NEC, hilangnya diversitas mikroba usus endogen, dan berkurangnya populasi *enterococcus* pada feses sebelum timbul NEC, hubungan antara temuan klinis pneumatosis intestinalis dan ditemukannya spesies *Clostridium* (*Clostridium butyricum* dan *Clostridium parapatrificum*); semua hal tersebut menimbulkan dugaan bahwa NEC bukan disebabkan oleh spesies tunggal, tetapi dari ketidakseimbangan mikroba komensal (*dysbiosis*), yang dapat menyebabkan aktivasi TLR4 dan translokasi patogen melintasi epitel.⁸

PROBIOTIK UNTUK BAYI PREMATUR

Gangguan flora usus pada bayi prematur dapat meningkatkan risiko NEC.¹⁰ Oleh karena itu, banyak uji acak terkontrol meneliti manfaat pemberian probiotik untuk mencegah NEC, namun metode studi yang beragam menyulitkan penerapan hasil penelitian secara umum.

Pada beberapa meta-analisis,¹¹⁻¹⁵ semua studi menunjukkan pemberian probiotik menurunkan risiko NEC dan mortalitas keseluruhan secara bermakna pada bayi prematur dan BBLR. Insidens sepsis tidak berbeda secara signifikan antara pemberian probiotik dan plasebo.

Populasi yang Dapat Diberi Probiotik

Bayi dengan berat badan lahir sangat rendah

(BLSR), terutama bayi dengan berat badan lahir ekstrim rendah (<1000 gram) adalah kelompok risiko NEC tertinggi. Hanya Al-Hosni, *et al*,¹⁶ yang melakukan studi spesifik pada kelompok populasi bayi berat badan lahir ekstrem rendah. Namun jika populasi ini dinilai terpisah, tidak ditemukan penurunan signifikan insidens NEC, hal ini diduga terjadi karena sedikitnya jumlah subjek.¹³

Jenis dan Dosis Probiotik

Salah satu variabel yang sangat heterogen pada populasi studi adalah jenis dan dosis probiotik yang digunakan. Genu yang banyak digunakan pada studi di antaranya adalah *Lactobacillus*, *Saccharomyces*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, dan *Streptococcus*. Bentuk sediaan juga beragam antara *strain* tunggal dan multipel. Studi yang menggunakan *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, atau multispesies menunjukkan penurunan insidens NEC derajat 2 dan 3 yang signifikan. Insidens NEC tidak berbeda signifikan pada neonatus yang hanya mendapat suplemen *Saccharomyces boulardii* dibandingkan dengan kontrol. Mortalitas berkurang signifikan hanya pada neonatus yang mendapat suplemen multispesies.¹⁵

Dosis optimal juga perlu ditentukan karena variasi dosis pada studi yang sudah dilakukan. Tabel 3 menunjukkan beberapa studi yang menggunakan dosis beragam baik secara satuan dosis (gram atau CFU), jumlah dosis (kapsul, tetes, mililiter), maupun jumlah CFUs (*Colony Forming Units*). Ada lagi variasi cara pemberian; beberapa studi berpegangan

pada regimen dosis, sedangkan yang lain menentukan dosis berdasarkan volume makanan, termasuk ASI, susu formula, atau keduanya.¹⁷⁻²⁰

Inisiasi Terapi dan Durasi

Inisiasi pemberian probiotik juga sangat bervariasi pada berbagai studi. NEC derajat 2 dan 3 berkurang signifikan pada studi yang memberikan probiotik pada *feeding* pertama atau setelah neonatus berusia lebih dari 48 jam. Sepsis yang dibuktikan dengan kultur secara signifikan berkurang pada pemberian probiotik setelah 48 jam, mortalitas secara signifikan berkurang bila probiotik diberikan pada *feeding* pertama.¹⁵

Saat pemberhentian terapi juga sangat bervariasi. Pemberian probiotik paling sering diakhiri setelah pasien keluar dari rumah sakit dan 28 hari setelah lahir.¹³ Pasien berisiko NEC paling tinggi adalah bayi prematur, oleh karena itu pemberian melebihi usia koreksi kehamilan matur tidak memberikan keuntungan tambahan. Pemberian probiotik selama paling sedikit 14 hari atau hingga keluar dari rumah sakit mengurangi insidens NEC secara signifikan.¹⁵

Keamanan Probiotik

Probiotik mengandung bakteri hidup dan dapat menimbulkan risiko pada neonatus. Meskipun studi-studi yang termasuk dalam meta-analisis di atas¹¹⁻¹⁵ tidak ada yang melaporkan sepsis karena penggunaan probiotik, studi-studi tersebut tidak melaporkan kultur anaerob. Probiotik diketahui sulit tumbuh pada lingkungan laboratorium dan banyak di antaranya tidak dapat tumbuh pada kultur aerob.^{21,22}

Infeksi *Lactobacillii* dan *Bifidobacteria* sangat jarang dan diperkirakan pada 0,05%-0,4% kasus endokarditis infeksi dan bakteriemia.²¹ Sebuah penelitian di Finlandia mengungkapkan meningkatnya konsumsi probiotik tidak meningkatkan risiko infeksi oportunistik penggunaannya.²² Infeksi bakteri probiotik pernah dilaporkan adalah 3 kasus bakteremia oleh *Lactobacillus* GG pada anak dengan sindrom *short gut*, 2 kasus bakteremia pada anak dengan kateter vena sentral, 1 kasus endokarditis, dan 1 kasus abses hepar.²³

SIMPULAN

Necrotizing enterocolitis, meskipun jarang,

Tabel 2. Meta-analisis pemberian probiotik pada neonatus prematur dan BBLR

Meta-analisis	Studi/Subjek/ Tahun	Kriteria Studi yang diikutkan	Hasil Yang Diamati		
			NEC derajat ≥2 RR (95% CI) p <0,00001	Mortalitas RR (95% CI) p <0,001	Sepsis RR (95% CI) p=0,40
Wang, <i>et al</i> ¹¹	20/3.816/ 1985–2011	UK <34 minggu BL <1.500 gram Enteral probiotik NEC derajat ≥2	0,33 (0,24-0,46) p <0,00001	0,56 (0,43-0,73) p <0,001	0,90 (0,71-1,15) p=0,40
Deshpande, <i>et al</i> ¹²	11/2.176/ 1966–2013	UK <34 minggu BL <1.500 gram Enteral probiotik NEC derajat ≥2	0,35 (0,23-0,55) p <0,00001	0,42 (0,29-0,62) p <0,00001	0,98 (0,8-1,18) p=0,80
Al Faleh dan Anabrees ¹³	24/ 5.529/ 1966-2013	UK <37 minggu BL <2.500 gram Enteral probiotik NEC derajat ≥2	0,43 (0,33-0,56) p <0,00001	0,65 (0,52-0,81) p=0,00017	0,91 (0,8-1,03) p=0,12
Yang, <i>et al</i> ¹⁴	27/6.655/ 1966-2013	Prematur Enteral probiotik NEC derajat ≥2	0,34 (0,25-0,48) p <0,00001	0,58 (0,46-0,75) p <0,00001	0,94 (0,83-1,06) p =0,31
Sawh, <i>et al</i> ¹⁵	42/ 10.520/ 2013- 2015	UK <37 minggu BL <2.500 gram Enteral probiotik NEC derajat ≥2	0,53 (0,42-0,66) p <0,00001	0,79 (0,68-0,93) p=0,003	0,88 (0,77-1,00) p =0,05



Tabel 3. Contoh variasi probiotik pada berbagai studi

Studi	Dosis	Pemberian	Lama Pemberian
Bin Nun, <i>et al</i> ¹⁷	<i>Bifidobacterium infantis</i> 0,35x10 ⁹ CFU, <i>Streptococcus thermophilus</i> 0,35x10 ⁹ CFU, <i>Bifidobacterium bifidus</i> 0,35x10 ⁹ CFU	Sekali sehari bersama 3 mL ASI atau susu formula	Pemberian makan pertama hingga usia koreksi 36 minggu
Dani, <i>et al</i> ¹⁸	<i>Lactobacillus GG</i> 6x10 ⁹ CFU	Sekali sehari	Dari pemberian makan pertama hingga keluar dari RS
Lin, <i>et al</i> ¹⁹	<i>Lactobacillus acidophilus</i> dan <i>Bifidobacterium bifidus</i> 1 milyar (250 mg cap)/kgBB	Dua kali sehari	Selama 6 minggu
Samanta, <i>et al</i> ²⁰	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , dan <i>Bifidobacterium bifidus</i> masing-masing 2,5 x 10 ⁹ CFU	Dua kali sehari	Dari pemberian makan pertama hingga keluar dari RS

masih menjadi masalah terutama pada bayi prematur dan berat badan lahir <1.500 gram.

Ketidakeimbangan flora komensal pada saluran cerna bayi prematur menjadi dasar penggunaan probiotik untuk mencegah NEC. *Lactobacillus* atau *Bifidobacterium* atau probiotik multispecies yang diberikan segera saat pemberian *enteral feeding* pertama kali terbukti mengurangi angka kejadian NEC secara signifikan pada bayi prematur dan BBLSR. Namun, masih perlu penelitian lebih lanjut untuk mengetahui spesies probiotik yang paling efektif, dosis dan cara pemberian, serta keamanan penggunaannya pada bayi berat badan lahir ekstrim rendah.

DAFTAR PUSTAKA

- Nino DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: New insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(10):590–600.
- Patel BK, Shah JS. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: A systemic review. *ISRN Gastroenterol*. 2012;2012:562-94.
- Mizrahi A, Barlow O, Berdon W, Blanc WA, Silverman WA. Necrotizing enterocolitis in premature infants. *J Pediatr*. 1965;66:697–705.
- Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187:1–7.
- Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33:179–201.
- Sankaran K, Puckett B, Lee DS, Seshia M, Boulton J, Qiu Z, et al. Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:366–72.
- Narang A, Rao R, Bhakoo ON. Neonatal necrotizing enterocolitis an epidemiological study. *Indian Pediatrics* 1993;30(10):1207–14.
- Choi YY. Necrotizing enterocolitis in newborns: Update in pathophysiology and newly emerging therapeutic strategies. *Korean J Pediatr*. 2014;57(12):505–13.
- Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, Zhong X, Page GP, Zhang H, et al. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics* 2006; 117:1901–6.
- Mai V, Young CM, Ukhanova M, Wang X, Sun Y, Casella G, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS ONE* 6(6):e20647. DOI:10.1371/journal.pone.0020647
- Wang Q, Dong J, Zhu Y. Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: An updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials. *Journal of Pediatric Surgery*. 2012;47(1):241-8.
- Deshpande G, Ray S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics*. 2010; DOI:10.1542/peds.2009-1301
- AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Library*. 2014; Art No CD005496. DOI: 10.1002/14651858.CD005496.pub4.
- Yang Y, Guo Y, Kan Q, Zhou XG, Zhou XY, Li Y. A meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2014;47(9):804-10.
- Sawh SC, Deshpande S, Jansen S, Reynaert CJ, Jones PM. Prevention of necrotizing enterocolitis with probiotics: A systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2016; DOI 10.7717/peerj.2429
- Al-Hosni M, Duenas M, Hawk M, Stewart LA, Borghese RA, Cahoon M, et al. Probiotics-supplemented feeding in extremely low-birth-weight infants. *Journal of Perinatology*. 2012; 32(4):253-9. DOI 10.1038/jp.2011.51.
- Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, Kaplan M, Rudenski B, Caplan M, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr*. 2005;147(2):192–6.
- Dani C, Biadaioli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm neonates: A prospective double-blind study. *Biol Neonate*. 2002;82(2):103–8.
- Lin HC, Hsu CH, Chen HL, Chung MY, Hsu JF, Lien RI, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: A multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2008;122(4):693-700.
- Samanta M, Sarkar M, Ghosh P, Ghosh JKR, Sinha MKR, Chatterjee S. Prophylactic probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in very low birth weight newborns. *J Trop Pediatr*. 2009;55(2):128 –31.
- Borriello SP, Hammes WP, Holzapfel W, Marteau P, Schrezenmeir J, Vaara M, et al. Safety of probiotics that contain Lactobacilli of Bifidobacteria. *CID*. 2003;36:775-80.
- Salminen MK, Tynkynen S, Rautelin H, Saxelin M, Vaara M, Ruutu P, et al. Lactobacillus bacteremia during rapid increase in probiotic use of Lactobacillus rhamnosus GG in Finland. *CID*. 2002;35:1155-60
- Snydman DR. The safety of probiotics. *CID*. 2008;46:104-11.