

Ağır Sepsis Tedavisinde Prebiyotik Solüsyonların Etkisi

The Effect of the Prebiotic Solutions in Treatment of Severe Sepsis

Dilek MEMİŞ¹, Birgül YELKEN², Sevtap Hekimoğlu ŞAHİN¹, İlke VATAN¹, Tark YARDIM¹

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Edirne;

²Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Eskişehir

Başvuru tarihi / Submitted: 30.01.2007 **Kabul tarihi / Accepted:** 15.03.2007

Amaç: Randomize, ileriye dönük ve çift kör bu çalışmada, enteral yolla verilen oligofruktoz ve inülin içeren prebiyotik preparatın, ağır sepsisli yoğun bakım olgularında, üst gastrointestinal kolonizasyon ve sistemik enflamasyon üzerine etkileri araştırıldı.

Hastalar ve Yöntemler: Yoğun bakım ünitesinde toplam 50 hastaya randomize olarak prebiyotik (grup 1, n=25) [Prebiyotik preparasyonu prebiyotik lif inülin-oligofruktoz içermektedir (0.8 g/100 mL, A, D3, E vitaminleri)] veya plasebo (grup 2, n=25) verildi. Gastrointestinal bariyer fonksiyonu, birinci ve sekizinci günlerdeki nazogastrik aspirat kültürü ile değerlendirildi. Tüm septik komplikasyonlar, akut fizyoloji ve kronik sağlık II skoru (APACHE II), ventilasyon süreleri, gastrointestinal kültür sonuçları, biyokimyasal değerler, C-reaktif protein (CRP) ve mortalite oranları kaydedildi.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, cinsiyet, APACHE II skorları, CRP, ventilasyon süreleri bakımından farklılık saptanmadı. Gastrointestinal kültür, septik komplikasyonlar veya mortalite açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

Sonuç: Prebiyotik solüsyonunun, ağır sepsisli yoğun bakım hastalarında kullanılmasının, gastrik kolonizasyon, gastrointestinal permeabilite, sistemik enflamatuvar yanıt ve morbidite üzerine etkisi olmadığı saptandı.

Anahtar Sözcükler: Kritik hastalık/mortalite; prebiyotik; sepsis.

Objectives: In this double blind, prospective and randomized study, the effects of the enteral administration of a prebiotic preparation containing oligofructose and inulin on upper gastrointestinal colonization and systemic inflammation in intensive care patients with severe sepsis were investigated.

Patients and Methods: A total of 50 patients admitted to an intensive care unit were randomized to receive either prebiotic (group 1, n=25) or placebo preparations (group 2, n=25). The prebiotic preparation consisted of prebiotic fiber inulin-oligofructose (0.8 g/100 mL, A, D3, E vitamins). Gut barrier function was assessed by culture of nasogastric aspirate on the first and eighth days. All septic complications, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) scores, ventilation days, gastrointestinal culture results, biochemical parameters, C-reactive protein (CRP) and mortality ratios were recorded.

Results: There were no differences between the groups in terms of age, sex, APACHE II scores, CRP, ventilation days. There were no significant differences between the groups in terms of gastrointestinal culture, septic complications or mortality.

Conclusion: The administration of prebiotic solution in intensive care patients with severe sepsis had no effect on gastrointestinal permeability, gastric colonisation, the systemic inflammatory response and morbidity.

Key Words: Critical illness/mortality; prebiotics; sepsis.

Sepsis, enfeksiyona sistemik yanıt olarak tanımlanır.^[1,2] Enfeksiyon süresince vücut hücrelerine zararlı etkili bakterilerin invazyonu sonrası, endojen hücreler ve mikroorganizmalar tarafından salınan enzim ve toksinlerin birlikte hareketleri gerçekleşir. Destekleyici tedaviye rağmen, ağır sepsisteki hastalarda mortalite oranı %30'lara varmıştır. Son yapılan çalışmalar, yoğun bakım hastalarında özel enteral nutrisyonların klinik tedavide yararlı adjuvan olduğunu göstermiştir. Yeterli nitelik ve nicelikteki besinler hücresel metabolizmayı destekler, yara iyileşmesini hızlandırır, organ fonksiyonlarını ve immün sistemi güçlendirir.

Gastrointestinal bariyer, fonksiyonel ya da fiziksel olarak tahrip olduğunda bazı bakteriler potansiyel patojen, belki de sepsis kaynağı olabilirler. Bu durum özellikle immün yetmezliğe sahip, intestinal permeabilitesi artmış ve normal gastrointestinal mikroflorası bozulmuş olan hastalarda meydana gelebilir.^[1-3] Yoğun bakım hastalarında mide ve proksimal kısa bağırsak, bakterilerle hızlıca kolonize olur.^[3] Üst gastrointestinal yolun kolonizasyonu, özellikle gastrik içeriğin aspirasyonu ya da sekonder bakteriyel translokasyonun nazokomiyal enfeksiyonun nedenleri olduğu kanıtlanmıştır.^[2,4,5] Bu bulgular kullanılarak üst gastrointestinal floranın iyi yönde düzelmesi ağır sepsis morbiditesini azaltacaktır. Diğer bir yöntem de prebiyotik kullanımıdır. Prebiyotikler sindirilmeyen gıdalar olup seçici olarak kolondaki faydalı bakterilere katkıda bulunurlar.

Bu çift kör, ileriye dönük ve randomize çalışmanın amacı, enteral verilen oligofruktoz ve inülin içeren prebiyotik solüsyonunun, üst gastrointestinal kolonizasyona ve sistemik enflamatuvar yanıt üzerine etkilerini ortaya çıkartmaktır.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Hasta nüfusu ve çalışma planı

Yerel tıbbi etik komite izni ve hasta yakınından yazılı bilgilendirilmiş onam alınarak çalışmaya başlandı. Bu çalışmada Amerikan göğüs doktorları/yoğun bakım derneği konsensus komitesinin belirlediği en az iki sistemik

enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) kriteri olan ve bakteriyolojik olarak enfekte olduğu düşünülen hastalar sepsis kabul edildi.^[6] *SIRS kriterleri:* Ateş >38 °C ya da <36 °C, kalp atım hızı (KAH) >90/dk, solunum hızı >20/dk ya da PaCO₂<32 mmHg, lökosit sayısı >12x10⁹ hücre L-1 ya da <4x10⁹ hücre L-1. Bunlara ek olarak ağır sepsis kriteri olan aşağıdaki koşullardan en az biri olan hastalar çalışmaya alındı: Hipoksemi (PaO₂/FiO₂<250), oligüri (idrar çıkışı <0.5 mL/kg vücut ağırlığı iki saat boyunca), laktik asidoz (laktat konsantrasyonu >2 mmol/L), trombositopeni (trombosit sayısı <100x10⁹ L-1) ya da sedasyonsuz mental düzeyde değişiklik. Enteral beslenme kontrendikasyonu olan, yaş <18, hamilelik veya süt verme dönemindeki hastalar çalışma dışında bırakıldı. Örneklerin toplanmasından önce 24 saatten fazla yoğun bakım ünitesinde kalan hastalar, mikrobiyolojik olarak gastrik aspiratın değişmesinden dolayı çalışmaya alınmadı.

Mekanik ventilasyon gerekli hastalara, völüm veya basınç kontrollü mod, sürekli midazolam ve fentanil ile analjezi ve sedasyon altında uygulandı. Kan kültürü veya vücudun çeşitli bölgelerinden alınan örneklerin bakteriyolojik sonuçlarına göre antibiyotik tedavisi uygulandı. Tüm hastalara arteriyel kateter ve santral venöz kateter takıldı. Santral venöz basınç (SVB) ölçümü ile kristalloid ve kolloid sıvı replasmanı uygulandı. Santral venöz basınç 8-12 mmHg arasında tutuldu. Ağır sepsis açısından 24 saat içinde yoğun bakıma giren ve bu kriterlere uyan hastalar çalışmaya alındı. Akut fizyoloji ve kronik sağlık II skoru (APACHE II) kullanılarak her hasta için çalışma başlangıcında hastalığın ciddiyeti değerlendirildi.^[7]

Ölçümler

Tüm hastalara arteriyel kateter (arterial line kit: Abbott, monitoring kit transpac[®] IV, Sligo, Ireland) ve subklavyan yol ile santral venöz kateter (Braun, Certofix trio V 720 7FX8", Melsungen, Germany) yerleştirildi. Arteriyel kan örnekleri, pH, PO₂, PCO₂ ve SaO₂ (Medica Easy BloodGas, Massachusetts, USA) ölçümleri için alındı. Santral venöz basınç, ortalama arter basıncı (OAB), KAH, nazofarengal ısı sürekli izlendi.

Laktat, trombosit, lökosit, bilirubin, alanin aminotransferaz ve kreatinin ölçüldü.

Sistemik enflamatuvar yanıt ölçümünde birinci ve sekizinci günde C-reaktif protein (CRP) bakıldı. Rutin kan sonuçları; alanin aminotransferaz, kreatinin, bilirubin, laktat, tam kan sayımı, CRP kaydedildi. Plazma, kan örneğinden ayrılarak çalışılmak üzere -70 °C derecede donduruldu. Laboratuvardaki normal üst limit 0-10 mg/L idi.

Çalışma tasarımı

Çalışma ileriye dönük, randomize, plasebo kontrollü planlandı. Randomizasyon bilgisayar yardımı ile yapıldı. Hastalara nazogastrik tüp (NGT) yerleştirildi, gastrik lümenin yeri radyolojik olarak doğrulandı. Enteral beslenme, tüm hastalarda beslenme pompası ile NGT'den uygulandı. Enerji gereksinimi 25-30 Kcal/kg/gün olarak hesaplandı (Biosorb standart/Nutricia, Hollanda). Gastrik sıvı başlangıçta ve her bir gastrik beslenme sonrasında aspire edildi. Daire ve gastrik rezidüel volüm değerlendirildi. Yirmi dört saatlik hedeflenen kaloriye varıldığında çalışma başlatıldı. Prebiyotik solüsyon 250 mL (Pinar® 100 mL [prebiyotik lif inulin-oligofruktöz 0.8 g/100 mL, A, D3, E vitaminleri], Türkiye, [n=25, grup 1]) standart beslenme solüsyonuna her gün ilave edilerek nazogastrik sonda ile yirmi dört saatte, sekiz gün boyunca verildi. Plasebo grubu hastalara ise (n=25, grup 2) aynı volüm ve doz rejiminde izotonik NaCl solüsyonu uygulandı.

Gastrik kolonizasyon

Ölçülen primer sonuç, insidans ve doğal gastrik kolonizasyondur. Bu durum nazogastrik aspirattaki fungus ya da bakteri varlığı olarak tanımlandı. 5 mL'lik aspirat, steril enjektör ile elde edilen ilk 10 mL'lik sıvının atılması sonrası alındı. Laboratuvara steril, deliksiz kültür kapları ile gönderildi. Bu teknik güvenilir olup, üretilebilir sonuçlar vermektedir. Bu bulgular laparatomide direkt alınan gastrik içerik örnekleri ile karşılaştırılabilir. Prebiyotik başlanmadan önce NG aspirat yoğun bakımda ilk gün (1. gün) içinde toplandı. Diğer örnekler hastanın NG tüpü varsa sekizinci günde alındı. Aspiratlar, kanlı

agara ve sistein-laktoz-elektrolit-defisient (CLED) ortamına aerobik kültür için ve anaerobik kültür içinde kan ve neomisinli kan içeren ortama ekildi. Tüm kültürler 37 °C'de 48 saat tutuldu ve izole edilenler standart mikrobiyolojik teknikler kullanılarak tanımlandı.^[8]

İstatiksel analiz

Çalışmanın örneklem büyüklüğü gastrik kolonizasyon temel alınarak hesaplandı. Gastrik kolonizasyonda %40'lık bir değişimi (%70'ten %30'a) %5 yanılma payı ve %80 güç ile anlamlı kılacak örneklem sayısı her bir grup için minimum 22 olarak hesaplandı.^[8] Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında bağımsız gruplarda t-testi ve varyans analizi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde Ki-kare (Pearson veya Fisher's exact) testleri kullanıldı. P≤ 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta özellikleri

Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Altı hasta yoğun bakım ünitesinde yatarken kaybedildi (iki hasta [%8] grup 1, dört hasta [%18] grup 2). Giriş

Tablo 1. Olguların demografik ve klinik özellikleri

	Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=25)
Yaş (yıl)	51 (19-87)	55 (20-89)
Cinsiyet (E/K)	15/10	12/13
Enfeksiyon kaynağı		
Solunum	20	17
Kan	2	5
İdrar yolu	3	3
APACHE II skoru*	21.10±4.58	22±5.7
Ventilasyon süresi* (gün)	9±2.4	10.4±3.1
Kalış süresi* (gün)	12.4±8	12.9±9.5
Mortalite oranı, (%)	8	18

Gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. *: Ort±SS; APACHE II: Akut fizyoloji ve kronik sağlık II skoru.

APACHE II skorları (21.10±4.58 grup 1, 22±5.7 grup 2) benzerdi (p>0.05). Hastaların hepsi prebiyotik solüsyonu iyi tolere etti ve yan etkiye rastlanmadı.

Hemodinamik değerler, oksijen transport değişkenleri

Gruplar arası kan gazı analizlerinde pH, PO₂, PCO₂, PaO₂/FiO₂ oranı ve SaO₂ karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Ayrıca OAB, KAH ve biyokimyasal parametreler açısından da anlamlı farklılık yoktu (p>0.005) (Tablo 2).

Gastrik mikroflora

Nazogastrik aspiratlarından izole edilen bakteriler Tablo 3'de gösterilmiştir. Tüm hastalardan yeterli NG örneği elde edildi. Nazogastrik aspiratlarından elde edilen en potansiyel patojenik organizmalar *Escherichia coli* ve

Enterococcus faecalis. Prebiyotik ve kontrol gruplarında herhangi bir zaman noktasında toplam pozitif örnek sayısı bakımından anlamlı farklılık yoktu (p>0.05).

Sonuçlar

Sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Mortalite hızı grup 1'de %8 (n=2), grup 2'de %18 (n=4) idi (p>0.05). Grup 1 ve 2'de ventilasyon süresi sırasıyla 9±2.4 ve 10.4±3.1 gün olarak saptandı (p>0.05). Yaşayan olgular değerlendirildiğinde yoğun bakım ünitesinde kalış süresi açısından gruplar arasında fark yoktu (12.4±8, 12.9±9.5 gün) (p>0.05).

TARTIŞMA

Bu ileriye dönük, kontrollü randomize çalışmada, ağır sepsis tablosundaki hastalarda prebiyotik kullanımının yarar sağlamadığı gösterildi. Prebiyotiklerin gastrik kolonizasyon üzerinde, sistemik enflamatuvar yanıt ya da septik morbidite ile birlikte etkisi bulunmadığı sonucuna varıldı. Bu sonuçlar, prebiyotik oligofruktoz ile yapılan prebiyotik *Lactobacillus plantarum* 299V, *Lactobacillus acidophilus* La5, *Bifidobacterium lactis* Bb-12, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* çalışmaları ile benzerdir.^[9,10]

Tablo 2. Biokimyasal değerler ve C-reaktif protein düzeyleri

	1. gün Ort±SS	8. gün Ort±SS
C-reaktif protein, mg/L		
Grup 1	18±10	15.2±8
Grup 2	15±12	12±5
Laktat,mg/dL		
Grup 1	27.2±4	26.2±5
Grup 2	28±3.8	27.2±5.8
Platelet,10 ⁹ .L ⁻¹		
Grup 1	170±16.5	172.9±15.
Grup 2	168.5±14	170.5±16
Lökosit, 10 ⁹ .L ⁻¹		
Grup 1	16±8.3	14.9±2.7
Grup 2	17.9±6.6	15.8±7.4
Bilirubin, mg dL ⁻¹		
Grup 1	0.89±0.38	0.90±0.31
Grup 2	0.90±0.47	0.91±0.32
Alanin aminotransferaz IU.L ⁻¹		
Grup 1	55.4±5.5	46.7±8.4
Grup 2	45.4±7.4	77.4±4.9
Kreatinin, mg.dL ⁻¹		
Grup 1	1.1±0.5	1.2±0.6
Grup 2	1±0.78	1.1±0.8

Gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 3. Gastrointestinal koloni mikrobiyolojisi

Organizma	Grup 1 (n=25)		Grup 2 (n=25)	
	Gün 1	Gün 8	Gün 1	Gün 8
Gram pozitif				
<i>S. epidermidis</i>	3	3	4	3
<i>S. aureus</i>	2	0	3	2
MRSA	1	2	0	0
Gram negatif				
<i>Escherichia coli</i>	3	3	3	5
<i>Acinetobacter</i>	2	0	1	0
<i>Proteus vulgaris</i>	1	1	1	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	5	6	8
<i>Klebsella species</i>	2	3	3	1
<i>Enterobacter species</i>	2	2	5	3
Diğerleri				
<i>Candida species</i>	3	1	3	2
Toplam	23	20	29	23

MRSA: Metsiline dirençli *Stafilokokus aureus*.

Ameliyat sonrası dönemde sistemik enflamatuvar yanıt ile gelişebilen sepsis ve organ disfonksiyonu hala ciddi klinik bulgular olup mortalite riski taşımaktadır. Ağır sepsis ve septik şok yoğun bakım ünitesinde ölümlerin ana nedenidir. Yoğun bakım hastalarında sepsis ve çoklu organ yetmezliğinde patogeneze net olmasa da, genel olarak üzerinde birleşilen konu gastrointestinal sistemin önemli rol oynadığıdır.^[9]

Antibiyotik kullanımı, immünsüpresyon ya da intestinal permeabilitedeki değişikliklerin kesin mekanizması net olmamakla birlikte, normal ekolojik dengeyi ve gastrointestinal bariyer fonksiyonlarını bozarak, gastrointestinal mikroflorada değişiklikler yaptığı gösterilmiştir. Bu da sistemik enflamasyon ve septik morbidite ile sonuçlanan bakteri ya da endotoksin translokasyonuna neden olur.^[1,2] Kritik hastalarda gastrointestinal sistemi korumaya yönelik stratejiler, predominant olarak yeterli splenik perfüzyon ve mukozal iskemi/reperfüzyon hasarının önlenmesini amaçlamaktadır.^[11] Prebiyotik uygulanmasının intestinal florayı düzenlediği düşünülmektedir.^[12] Prebiyotiklerdeki sindirime uğramayan şekerler kolon bakterilerinin artmasını hızlandırır.^[11] Bu bakteriler normal enterik flora ya ait canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanır. En iyi bilinenleri *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Streptococcus spp.* olup sinerjik etki ile yoğurt oluşumunda yoğurt mayası olarak kullanılır.^[11]

Prebiyotiklerin, gastrointestinal mikrobiyal çevrenin düzenlenmesine, sistemik-lokal immün yanıtlara ve mukozal bariyer fonksiyona katkıda bulunarak yardım ettiği gösterilmiştir.^[13] Gastrointestinal bariyer disfonksiyonu ve enflamatuvar yanıt konusunda prebiyotiklerin terapötik kullanımı faydalı olabilmektedir.^[13,14] Prebiyotikler konağın endojen bakteriye karşı yanıtını stimüle eder.^[15] Prebiyotiklerin uygulamasıyla gastrointestinal bariyer bileşenleri modüle edilir. *In-vitro* ve hayvan çalışmaları ile prebiyotik kullanımlarının bakteriyel translokasyon hızını azalttığı gösterilmiştir.^[8,16]

Prebiyotik dizilerin hayvanlarda ve *in-vitro* çalışmalarda bakteriyel tutunmayı ve translokasyonu engellediği gösterilmiştir. İnsanlarda bu etki kesin değildir.^[17,18] Son çalışmalarda,

ameliyat öncesi dokuz gün boyunca yalnızca *Lactobacillus plantarum* 299V verilmesiyle bakteriyel translokasyonun ya da ameliyat sonrası sepsis sıklığının etkilenmediği bulunmuştur.^[9] Anderson ve ark.^[10] prebiyotiklerin elektif cerrahi hastalarında gastrointestinal bariyer fonksiyonu üzerine ölçülebilir bir etkisi olmadığını göstermişlerdir. Kotzampassi ve ark.^[19] ise prebiyotikleri; multitravmalı, mekanik ventilatördeki kritik hastalarda uygulamışlar, enfeksiyon ve sepsis oranlarının azaldığını göstererek, hastaların mekanik ventilatör desteğinde ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresinde azalma tespit etmişlerdir.

Enfeksiyon ya da enflamasyondan sonra saatler içinde; karaciğer uyarısı, çeşitli stokinleri içeren tümör nekroz faktör- α ve interlökin-6 aracılığı ile serum CRP düzeyleri, akut-faz protein sentezi belirgin olarak artar. Çeşitli çalışmalarda sepsisli hastalarda yükselmiş CRP düzeyleri gösterilmiştir.^[20-22] Çalışmamızda sistemik enflamasyon belirteci olarak CRP'nin kullanılması ile prebiyotiklere ait hiçbir immün modulator etkinliğinin olmadığı gösterilmiştir. Ancak, bu mediyatörleri kısa dönemde incelediğimiz için immün yanıtı görmemiş olabiliriz, bu yanıt izleyen haftalar ya da hatta aylar sonra da tespit edilebilir.

Çalışmamızda prebiyotiklerin klinikte faydalı olmamasının birkaç nedeni olabileceğini düşünmekteyiz. Bunlardan en önemlileri dozu ve tedavi süresidir. Prebiyotiklerin uzun periyotlarda uygulandığı daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu ileriye dönük, randomize kontrollü çalışmada ağır sepsisli hastalarda prebiyotik kullanımının yararı olmadığı gösterilmiştir. Prebiyotik solüsyon kullanımının gastrik kolonizasyon, sistemik enflamatuvar yanıt, septik morbidite üzerine anlamlı etkisi yoktur. Ancak bu sonuçlar genellenemez ve prebiyotiklerin klinik uygulaması ile ilgili daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Botterill I, MacFie J. Bacterial translocation in the critically ill: a review of the evidence. *Care Crit Ill* 2000;16:6-11.

2. Marshall JC, Christou NV, Horn R, Meakins JL. The microbiology of multiple organ failure. The proximal gastrointestinal tract as an occult reservoir of pathogens. *Arch Surg* 1988;123:309-15.
3. Marshall JC. Gastrointestinal flora and its alterations in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:405-11.
4. du Moulin GC, Paterson DG, Hedley-Whyte J, Lisbon A. Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients: a frequent cause of postoperative colonisation of the airway. *Lancet* 1982;1:242-5.
5. Marshall JC, Christou NV, Meakins JL. The gastrointestinal tract. The "undrained abscess" of multiple organ failure. *Ann Surg* 1993;218:111-9.
6. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
7. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
8. Jain PK, McNaught CE, Anderson AD, MacFie J, Mitchell CJ. Influence of synbiotic containing *Lactobacillus acidophilus* La5, *Bifidobacterium lactis* Bb 12, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* and oligofructose on gut barrier function and sepsis in critically ill patients: a randomised controlled trial. *Clin Nutr* 2004;23:467-75.
9. McNaught CE, Woodcock NP, MacFie J, Mitchell CJ. A prospective randomised study of the probiotic *Lactobacillus plantarum* 299V on indices of gut barrier function in elective surgical patients. *Gut* 2002;51:827-31.
10. Anderson AD, McNaught CE, Jain PK, MacFie J. Randomised clinical trial of synbiotic therapy in elective surgical patients. *Gut* 2004;53:241-5.
11. Bengmark S. Pre-, pro- and synbiotics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4:571-9.
12. Landow L, Andersen LW. Splanchnic ischaemia and its role in multiple organ failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:626-39.
13. Bengmark S. Gut microbial ecology in critical illness: is there a role for prebiotics, probiotics, and synbiotics? *Curr Opin Crit Care* 2002;8:145-51.
14. Isolauri E. Probiotics in human disease. *Am J Clin Nutr* 2001;73:(suppl) 1142S-6S.
15. Mattar AF, Drongowski RA, Coran AG, Harmon CM. Effect of probiotics on enterocyte bacterial translocation in vitro. *Pediatr Surg Int* 2001;17:265-8.
16. Macfarlane GT, Cummings JH. Probiotics, infection and immunity. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:501-6.
17. Bernet MF, Brassart D, Neeser JR, Servin AL. *Lactobacillus acidophilus* LA 1 binds to cultured human intestinal cell lines and inhibits cell attachment and cell invasion by enterovirulent bacteria. *Gut* 1994;35:483-9.
18. Forestier C, De Champs C, Vatoux C, Joly B. Probiotic activities of *Lactobacillus casei* rhamnosus: in vitro adherence to intestinal cells and antimicrobial properties. *Res Microbiol* 2001;152:167-73.
19. Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ, Voudouris A, Kazamias P, Eleftheriadis E. Benefits of a synbiotic formula (Synbiotic 2000Forte) in critically ill trauma patients: early results of a randomized controlled trial. *World J Surg* 2006;30:1848-55.
20. Yentis SM, Soni N, Sheldon J. C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995;21:602-5.
21. Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA, Spiers EM, Winter JH. C-reactive protein. A clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest* 1995;108:1288-91.
22. Povoia P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragao A, et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1998;24:1052-6.