

Yararlı Bakteriler Fırsatçı Patojenlere Dönüşürse! Probiyotik Alımı Sonrası Gelişen *Alkalihalobacillus clausii* Sepsisi: Türkiye'den İlk Olgu Sunumu[§]

If Beneficial Bacteria Become Opportunistic Pathogens! Alkalihalobacillus clausii Sepsis That Develops After Taking Probiotics: First Case Report from Türkiye

Zeynep Ayaydın^{*@}, Ayşe Batgi Azarkan^{**@}, Özge Alkan Bilik^{***@}, Mehmet Nur Talay^{****@}, Nida Özcan^{*****@}, Ali Cem Tekin^{**@}

* Artuklu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mardin, Türkiye

** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Diyarbakır, Türkiye

*** Selahaddin Eyyubi Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Diyarbakır, Türkiye

**** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

***** Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Atf/Cite as: Ayaydın Z, Batgi Azarkan A, Alkan Bilik Ö, Talay MN, Özcan N, Tekin AC. Yararlı bakteriler fırsatçı patojenlere dönüşürse! Probiyotik alımı sonrası gelişen *Alkalihalobacillus clausii* sepsisi: Türkiye'den ilk olgu sunumu. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(1):93-97.

Öz

Alındığı tarih / Received:

12.01.2024 / 12.January.2024

Kabul tarihi / Accepted:

27.01.2025 / 27.January.2025

Yayın tarihi / Publication date:

24.03.2025 / 24.March.2025

Akut ishal, özellikle çocukluk çağında, potansiyel olarak zararlı sonuçları olan ciddi bir hastalıktır. Probiyotikler genellikle akut ishal tedavisinde kullanılmaktadır. Burada, *Bacillus clausii* (*Alkalihalobacillus clausii*) içeren ticari preparat kullanımı sonrası sepsis gelişen 17 yaşında serebral palsili bir kadın hasta olgusu sunulmuştur. Kan kültürlerinden izole edilen koloniler Vitek-2 otomatik sistemi ile *Bacillus clausii* (*A. clausii*) olarak tanımlanmış ve MALDI TOF-MS ile doğrulanmıştır. Probiyotik preparatından üretilen *A. clausii* suşunun antibiyotik duyarlılık paternine göre hastamızdan izole edilen suşla yüksek ihtimalle aynı suş olduğu kanaatine varılmıştır. Hastaya teikoplanin tedavisi uygulanmıştır. Literatür araştırmamıza göre, bildiği kadarıyla olgumuz Türkiye'de bildirilen ilk *A. clausii* sepsisi olgusudur. Özellikle bağışıklık sistemi çeşitli sebeplerle zayıflamış hastalarda probiyotik preparatlar dikkatli kullanılmalıdır.

ORCID Kayıtları

Z. Ayaydın 0000-0002-4701-1212
A. Batgi Azarkan 0000-0001-6759-2619
Ö. Alkan Bilik 0000-0002-7376-8032
M. N. Talay 0000-0002-7361-3823
N. Özcan 0000-0001-6898-7516
A. C. Tekin 0000-0003-2456-4903

Anahtar kelimeler: Probiyotik, sepsis, *Bacillus clausii*, *Alkalihalobacillus clausii*

ABSTRACT

Acute diarrhea is a serious disease with potentially harmful consequences, especially in childhood. Probiotics are generally used in the treatment of acute diarrhea. A case of a 17-year-old female patient with cerebral palsy who developed sepsis after using a commercial preparation containing *Bacillus clausii* (*Alkalihalobacillus clausii*) is presented. Colonies isolated from blood cultures were identified as *Bacillus clausii* (*A. clausii*) by the Vitek-2 automated system and confirmed by MALDI TOF-MS. The antibiotic susceptibility pattern of the *A. clausii* strain produced from the probiotic preparation was determined as most likely the same as the one isolated from the patient. The patient was treated with teicoplanin. To the best of our knowledge after literature review, our case is the first *A. clausii* sepsis case reported in Türkiye. Probiotic preparations should be used with caution, especially in immunocompromised patients.

[§] Bu çalışmanın ilk verileri XL. Uluslararası Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde (16-20 Kasım 2022, Belek, Antalya) e-poster bildiri olarak sunulmuştur.

✉ zeynepayaydin@gmail.com

Keywords: Probiotic, sepsis, *Bacillus clausii*, *Alkalihalobacillus clausii*

GİRİŞ

İnsan bağırsağını geçici olarak kolonize ederek simbiyotik ilişkiye giren ve temelde insan sağlığına yararlı etkileri bulunan probiyotik mikroorganizmalar, sindirim sistemini düzenlemeye ve bağışıklık sistemini desteklemeye yardımcı olmaktadır⁽¹⁾. Bağırsağın patojen mikroorganizmalarla kolonizasyonunu engelleyen bariyeri güçlendirerek immünolojik savunmayı desteklemektedir⁽²⁾. Bu bariyerin çeşitli hastalıklar veya geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı sonucu bozulmasıyla, patojen mikroorganizmalar konağın bağırsağına yerleşebilmektedir. Çoğunlukla probiyotik olarak kullanılan bakteriler *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Enterococcus* gibi bakteriler veya *Saccharomyces boulardii* gibi mantarlardır^(3,4). Probiyotiklerin faydaları arasında; patojenik bakterilerin bağırsağa kolonizasyonunu önlemeleri, antibakteriyel maddeler (bakteriyosin) salgılayıp patojen bakterilerin çoğalmasını kısıtlayarak antagonize etmeleri ve salgısal IgA antikorlarının üretimini uarmaları yer almaktadır. Bu etkileri sayesinde probiyotiklerin başta antibiyotik kullanımına bağlı gelişen kolit olmak üzere cerrahi hastalar ve immün yetmezliği olan kişilerde oluşan ishalin tedavisinde kullanılabilirdiği görülmüştür⁽⁴⁾.

Bacillus clausii; toprakta yaşayan, basil şeklinde, Gram-pozitif, hareketli ve endospor oluşturabilen bir bakteridir. Nomenklatürde 2020 yılında *Alkalihalobacillus* cinsine taşınmış ve *Bacillus clausii* ismi sinonim olarak kalmıştır. Çoğunlukla katalaz pozitif olup peritriş kirpiklerle hareketli olabilmektedirler⁽⁵⁾. *Alkalihalobacillus* türlerinin probiyotik olarak kullanımları, özellikle oluşturdukları endosporlardan kaynaklanmaktadır⁽⁶⁾. Endosporlar sayesinde midenin asidik ortamından geçerek hayatta kalabilen mikroorganizmalardır⁽⁷⁾. Yetişkin hastalarda yürütülen ileriye dönük klinik araştırmalar, *Alkalihalobacillus clausii*'nin akut ishalin tedavisinde etkili ve güvenli olduğunu göstermektedir^(8,9).

Bu çalışmamızda ishal, ateş ve solunum yetmezliği bulgularıyla hastanemize başvuran, serebral palsili ve ishal sebebiyle uzun süreli probiyotik kullanımı öyküsü olan 17 yaşındaki kadın hastanın kan kültürlerinden

izole edilen *A. clausii* olgusu sunulmuştur. Bilindiği kadarıyla olgumuz, *A. clausii*'ye bağlı sepsis vakaları ile ilgili ülkemizde bildirilen ilk olgu sunumudur.

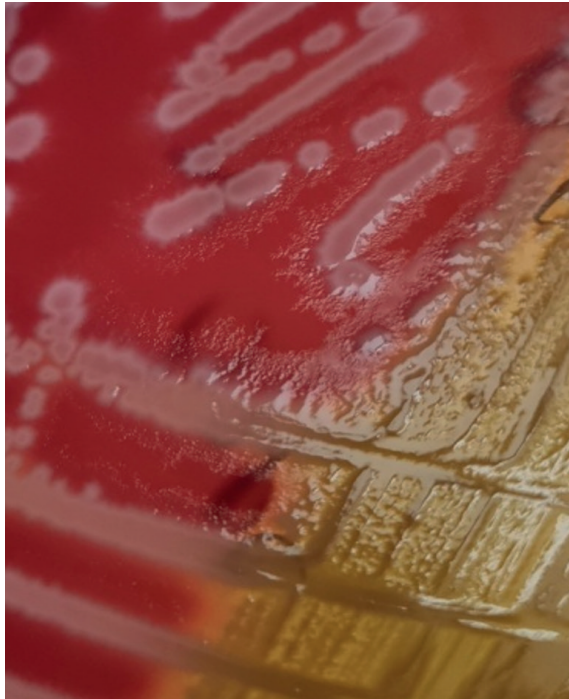
OLGU

Bu olgu sunumu için hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Olgumuz ishal, kusma, ateş ve solunum sıkıntısı ile önce başka bir sağlık kurumuna başvurmuş, şikâyetleri yaklaşık 10 gün devam etmiş 17 yaşındaki serebral palsili bir hastadır. Hastada karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu, C-Reaktif Protein (CRP) yüksekliği, koagülasyon bozukluğu tespit edilmiş, toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT) bulgularında Coronavirus Infectious Disease-19 (COVID-19) düşünülmemiş ve pnömoni ile uyumlu olduğu düşünülerek hastanemize sevk edilmiştir. Sevkedilmeden önce hastanın *A. clausii* içeren probiyotik (Enterogermina®: *Bacillus clausii* (*Alkalihalobacillus clausii*) spor süspansiyonu 2 milyar spor / 5 mL, Sanofi-Aventis, İtalya) kullandığı öğrenilmiştir. Hastamız akut gastroenterit, sepsis ve çoklu organ yetmezliği ön tanısıyla hastanemiz acil servisine getirilmiştir. Hastamızın sağ ve sol kol kan kültürleri alınmıştır. Beyaz kan hücresi (White Blood Cell, WBC) $8.56 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (Mindray BC 6800, Çin), prokalsitonin $>100 \text{ ng/mL}$, ferritin $2000 \mu\text{g/L}$ (Roche 6020, ABD), alanin amino transferaz (ALT) 433 U/L , aspartat amino transferaz (AST) 638 U/L , laktat 2.5 mmol/L , CRP 32 mg/L (Abbott Architect C8000, ABD) değerleri bulunmuştur. Vankomisin alerjisi sebebiyle hastaya ampirik olarak teikoplanin ve meropenem başlanmıştır. Laboratuvarımıza gelen sağ ve sol kol kan örnekleri BD Bactec™ FX40 (ABD) otomatize kan kültür cihazına yüklenmiştir. Beşinci saatte pozitif sinyal veren kan kültür şişelerinden %5 koyun kanlı agar (RTA, Türkiye), Eosine Methilen Blue Agar (RTA, Türkiye), Çikolata Agar (RTA, Türkiye) besiyerlerine ekim yapılmıştır. 24 saat inkübasyon sonunda koyun kanlı agarda beta hemolitik koloniler görülmüştür. Koyun kanlı besiyerinde üreyen kolonilerden yapılan Gram boyamada Gram pozitif, dallanma göstermeyen, katalaz testi pozitif basiller görülmüştür. Tüpte hareket besiyerine yapılan dik batırma ekimi sonucu bakterinin hareketli olduğu tespit edilmiştir. Koloniler Vitek-2 (Biomérieux, Fransa) identifikasyon

antibiyoqram cihazına yüklenmiştir. Her iki kol kan örneklerinde üreyen izolat cihaz tarafından *Bacillus clausii* (*A. clausii*) olarak tanımlanmıştır. Bakteri, matris destekli lazer desorpsiyon/ionizasyonu-uçuş zamanlı kütle spektrometresi (MALDI-ToF/MS; Bruker Daltonics, Bremen, Almanya) kütle spektrometre yöntemiyle de tür düzeyinde tanımlanmıştır.

Alkalihalobacillus kolonilerinden CLSI (Clinical and Laboratory Standarts Institute) M45 standartlarına göre, *Bacillus* (*Alkalihalobacillus*) türleriyle ilgili belirtilen antibiyotikler ve MİK (Minimal İnhibitör Konsantrasyon) değerleri dikkate alınarak E-test (bioMérieux, Fransa) stripleri ile duyarlılık testleri yapılmıştır. İzolatımız penisiline dirençli (MİK=32 µg/mL), vankomisin (MİK=0.5 µg/mL) ve teikoplanine (MİK=0.094 µg/mL) duyarlı bulunmuştur. CLSI M45 standart kılavuzunda teikoplaninin MİK değeri ile ilgili yorumlayıcı yönerge bulunmadığından rapor edilememiştir. Aynı zamanda hastanın kullanmış olduğu ticari probiyotik (Enterogermina®: *Bacillus clausii* (*A. clausii*) spor süspansiyonu 2 milyar spor/5 mL, Sanofi-Aventis, İtalya) suşu buyyona alınarak 4-5 saat 37°C'de etüvde bekletildikten sonra, %5 koyun kanlı agara (RTA, Türkiye) ekilmiştir. Üreyen koloniler (Şekil 1) Vitek-2 (bioMérieux, Fransa) identifikasyon



Şekil 1. %5 koyun kanlı agardaki *Bacillus clausii* kolonileri

antibiyoqram cihazında *Bacillus clausii* (*A. clausii*) olarak tanımlanmıştır. E-test (bioMérieux, Fransa) stripleri ile duyarlılık testleri çalışılmıştır. Probiyotik suşumuz da penisiline dirençli, vankomisin ve teikoplanine duyarlı bulunmuştur. Hastadan elde ettiğimiz izolatımız ile probiyotikten elde edilen suşun antibiyotik duyarlılık paternine bakılarak yüksek ihtimalle fenotipik olarak aynı suş olduğu kanaatine varılmıştır. Klinisyen ile iletişime geçilip vankomisin ve teikoplanin duyarlılığı bildirilmiştir. Hastanın vankomisin alerjisi sebebiyle teikoplanin ve meropenem tedavisine başlanmış ve tedaviye iyi yanıt alınmıştır. Pediatri yoğun bakımda 21 gün yatırılan hasta, bu süre sonunda iyileşmiş ve taburcu edilmiştir.

TARTIŞMA

Probiyotiklerin çocuk ve erişkin hastalarda akut ishalin tedavisinde yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir. Ticari ürünlerde bulunan başlıca mikroorganizmalar, laktik asidi fermente eden bakteriler (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Enterococcus faecium*) ve *Bifidobacterium* türleridir⁽²⁾. *Bacillus* (*Alkalihalobacillus*) sporları içeren ticari ürünler de probiyotik olarak kullanılmaktadır.

Bacillus anthracis dışındaki *Bacillus* (*Alkalihalobacillus*) türleri ile oluşan fırsatçı enfeksiyonlar 19. yüzyılın sonlarından beri bildirilmektedir. İzole edilen *Bacillus* (*Alkalihalobacillus*) suşlarını klinik bulgularına göre değerlendirmek ve bunları sadece kontaminant olarak kabul edip ihmal etmekten kaçınmak gerekir⁽⁵⁾.

2018 yılındaki bir çalışmada akut pediyatrik diyarede probiyotik olarak kullanılan *B. clausii* (*A. clausii*)'nin dışkılama sayısı ve hastanede kalış süresini kısaltarak iyi bir tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Ancak bu mikroorganizmalar fırsatçı patojen olabilmektedirler. Nitekim başka bir araştırmada, sağlıklı gönüllülere *A. clausii* içeren tek doz oral probiyotik uygulamasından sonra, bu bakterilerin gastrointestinal sistemde 12 güne kadar canlı kalabildiği gösterilmiştir⁽¹¹⁾. Bu sebeple bağışık zayıflığı olan çocuk veya erişkin hastalarda *Alkalihalobacillus* suşlarının bakteriyel translokasyon sonucunda enfeksiyon oluşturabilme potansiyellerinin olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Literatürde fırsatçı patojen olabilen *B. subtilis* veya *A. clausii* içeren probiyotik kullanımıyla gelişen sepsis vakaları göze çarpmaktadır. Bu vakaların genellikle çeşitli predispozan faktörler sebebiyle bağışıklığı zayıflamış hastalar oldukları dikkat çekmektedir.

1998 yılında bildirilen bir raporda kronik lenfositik lösemili 73 yaşındaki erkek hastada, ishal sebebiyle bir ay süreyle *B. subtilis* içeren probiyotik kullanımıyla gelişen septisemi olgusu sunulmuştur⁽¹²⁾. Olguda hematolojik malignite, yaş faktörü dikkat çekmektedir.

2019 yılında sunulan bir raporda konjenital kalp hastalığı, ateş, alt solunum yolu enfeksiyonu olan beş aylık erkek bebeğe ishal sebebiyle *A. clausii* içeren probiyotik başlanmasıyla gelişen septisemi olgusu bildirilmiştir⁽¹³⁾. Bebeğe ventriküler septal defekt, pulmoner darlık tespit edilmiştir. Bebeğe probiyotik verildikten üç hafta sonra kötüleşmiş ve kan kültürlerinde *A. clausii* üremiştir. Hasta vankomisinle 21 gün tedavi edilmiş ve iyileşme sağlanmıştır. Olgumuzda da serebral palsy varlığı dikkat çekicidir ve benzer şekilde vankomisin ile tedavi edilmiştir.

2020 yılında, tip-2 diabeti olan yetişkin erkek hastada *A. clausii* içeren probiyotik kullanımıyla gelişen başka bir sepsis olgusu bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. Geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi sonucu oluşan ishal sebebiyle *A. clausii* içeren probiyotik başlanmıştır. 10 gün sonra hasta kötüleşmiş ve kan kültürlerinde *A. clausii* üremiştir. Hasta 21 gün teikoplanin ile tedavi edilerek taburcu edilmiştir. Literatürdeki diğer raporlarda glikopeptid grubu antibiyotik olan vankomisin kullanılırken^(12,13) bu çalışma ve bizim olgumuzda başka bir glikopeptid olan teikoplanin kullanılmıştır. Bu sebeple teikoplaninin *A. clausii*'ye bağlı sepsis tedavisinde iyi bir alternatif olabileceği varsayılabilir. Ancak bununla ilgili daha fazla araştırma yapılmalıdır.

Son yıllarda yapılmış olan bir derleme çalışmasında, probiyotiklerin sepsise yol açması ile ilgili 1995'ten 2021'e kadar toplam 49 vaka raporu belirlenmiş, bunların %4'ünün *A. clausii* kaynaklı olduğu bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. 2021 yılına ait bir çalışmada aktif peptik ülseri ve akut ishali olan bir hastada probiyotik

kullanımı sonucu gelişen *A. clausii* bakteriyemisi⁽¹⁶⁾, 2022 yılındaki bir çalışmada *A. clausii* sporlarını içeren oral süspansiyon alan diyabetik yetişkin bir kadında cerrahi bir müdahale sonrasında meydana gelen bir sepsis olgusu⁽¹⁷⁾ ve 2023 yılındaki bir çalışmada da, dört aylık bir bebekte akut ishal sebebiyle *A. clausii* içeren probiyotik kullanımından sonra gelişen sepsis vakası bildirilmiştir⁽¹⁸⁾.

Probiyotik olarak kullanılan *A. clausii* suşları bakteriyel translokasyon sonucunda enfeksiyon oluşturabilme potansiyeli kazanabilirler. Ayrıca bu bakterilerin birden fazla antibiyotiğe karşı direnç genleri taşıyabileceği de bilinmelidir⁽¹⁹⁾. Bu durum tedavide zorluğa sebep olabilir. Bu nedenle üretilen suşların antibiyotik duyarlılıkları mutlaka test edilmelidir.

Sonuç olarak olgumuz, bağışıklığı zayıflamış hastaların akut ishal sebebiyle canlı mikroorganizma içeren farmasötik ürünlerle tedavi edilirken maruz kalabileceği yüksek riski göstermektedir. Probiyotikler bağışıklığı zayıf, yaşlı, çocuk hastalar veya kronik hastalıkları olan vakalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu tür hastalara uzun süre ve yüksek sayıda canlı mikroorganizma verilmemesi gerekliliği akılda tutulmalıdır. Ek olarak, mikrobiyoloji laboratuvarlarında tek kan kültüründen izole edilen *Alkalihalobacillus* türleri genellikle kontaminant olarak değerlendirilebilmektedir. Bu yüzden *Alkalihalobacillus*'ları kontaminant olarak raporlamadan önce, septisemik hastalarda birden fazla kan kültürünün incelenmesi ve aynı suşun birden fazla kültürde üretilmesinin kontaminasyonu değil enfeksiyonu gösterebileceğini vurgulamak isteriz.

Etik Kurul Onayı: Bu olgu sunumu için hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: For this case report, an informed consent form was obtained from the patient.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Sanders ME. Probiotics: definition, sources, selection, and uses. *Clin Infect Dis*. 2008;46(Suppl 2):S58-61. <https://doi.org/10.1086/523341>
2. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. Beslenme ve Enfeksiyon. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti; 2008;98-105.
3. Elshagabee FMF, Rokana N, Gulhane RD, Sharma C, Panwar H. *Bacillus* as potential probiotics: Status, concerns, and future perspectives. *Front Microbiol*. 2017;8:1490. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01490>
4. Gupta V, Garg R. Probiotics. *Indian J Med Microbiol*. 2009;27(3):202-9. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.53201>
5. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. *Bacillus* ve Diğer Endospor Yapan Bakteriler. Çeviri Editörü: Başustaoglu A. *Klinik Mikrobiyoloji Manual of Clinical Microbiology* 9. Baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık Tic Ltd Şti; 2009;455-73.
6. Piggot PJ, Hilbert DW. Sporulation of *Bacillus subtilis*. *Curr Opin Microbiol*. 2004;7(6):579-86. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2004.10.001>
7. Duc le H, Hong HA, Barbosa TM, Henriques AO, Cutting SM. Characterization of *Bacillus* probiotics available for human use. *Appl Environ Microbiol*. 2004;70(4):2161-71. <https://doi.org/10.1128/AEM.70.4.2161-2171.2004>
8. Nista EC, Candelli M, Cremonini F, et al. *Bacillus clausii* therapy to reduce side-effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment: Randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(10):1181-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02274.x>
9. Sudha MR, Bhonagiri S, Kumar MA. Efficacy of *Bacillus clausii* strain UBBC-07 in the treatment of patients suffering from acute diarrhoea. *Benef Microbes*. 2013;4(2):211-6. <https://doi.org/10.3920/BM2012.0034>
10. Ianiro G, Rizzatti G, Plomer M, et al. *Bacillus clausii* for the treatment of acute diarrhea in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2018;10(8):1074. <https://doi.org/10.3390/nu10081074>
11. Ghelardi E, Celandroni F, Salvetti S, Gueye SA, Lupetti A, Senesi S. Survival and persistence of *Bacillus clausii* in the human gastrointestinal tract following oral administration as spore-based probiotic formulation. *J Appl Microbiol*. 2015;119(2):552-9. <https://doi.org/10.1111/jam.12848>
12. Oggioni MR, Pozzi G, Valensin PE, Galieni P, Bigazzi C. Recurrent septicemia in an immunocompromized patient due to probiotic strains of *Bacillus subtilis*. *J Clin Microbiol*. 1998;36(1):325-6. <https://doi.org/10.1128/JCM.36.1.325-326.1998>
13. Joshi S, Udani S, Sen S, Kirolikar S, Shetty A. *Bacillus clausii* septicemia in a pediatric patient after treatment with probiotics. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(9):228-30. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002350>
14. Princess I, Natarajan T, Ghosh S. When good bacteria behave badly: a case report of *Bacillus clausii* sepsis in an immunocompetent adult. *Access Microbiol*. 2020;3:2(4):acmi000097. <https://doi.org/10.1099/acmi.0.000097>
15. D'Agostin M, Squillaci D, Lazzarini M, Barbi E, Wijers L, Da Lozzo P. Invasive infections associated with the use of probiotics in children: A systematic review. *Children (Basel)*. 2021;8(10):924. <https://doi.org/10.3390/children8100924>
16. García PJ, Alzate AJ, Hoyos AJ, Cristancho E. Bacteremia after *Bacillus clausii* administration for the treatment of acute diarrhea: A case report. *Biomédica*. 2021;41(Suppl 2):13-20. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5662>
17. Miotti MA, Conti E, Fornaro G, et al. A case of possible *Bacillus clausii* sepsis. *J Bacteriol Infect Dis*. 2022;6(3):111. <https://doi.org/10.35841/aabid-6.3.111>
18. Muñoz M, Castaño GE, Esquivel SR, Alvarado M. Septicemia due to *Bacillus clausii* after the use of probiotics. A complication to keep in mind. *Andes Pediatr*. 2023;94(3):379-85. <https://doi.org/10.32641/andespediatr.v94i3.4417>
19. Abbrescia A, Palese LL, Papa S, Gaballo A, Alifano P, Sardanelli AM. Antibiotic sensitivity of *Bacillus clausii* strains in commercial preparation. *Curr Med Chem*. 2014;1(2):102-10. <https://doi.org/10.2174/2212707002666150128195631>