



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEONATOLOJİ BİLİM DALI**

**PREMATÜRE BEBEKLERDE PROBİYOTİK DESTEĞİNİN
BESLENME İNTOLERANSI VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzman Dr. İpek GÜNEY VARAL

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2014



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEONATOLOJİ BİLİM DALI**

**PREMATÜRE BEBEKLERDE PROBİYOTİK DESTEĞİNİN
BESLENME İNTOLERANSI VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzman Dr. İpek GÜNEY VARAL

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof Dr. Nilgün KÖKSAL

BURSA – 2014

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
SUMMARY	iv
GİRİŞ	1
1. Normal Barsak Mikrobiota Gelişimi	2
2. Normal Barsak Flora Gelişimine Etki Eden Faktörler	5
3. Normal Mikroflora ve Hastalıklar Üzerine Etkisi.....	6
4. Probiyotikler.....	8
5. Nekrotizan Enterokolit.....	15
6. Nozokomiyal Enfeksiyonlar ve Sepsis.....	17
7. Beslenme ve Kilo Alımı	19
8. Yenidoğan Sarılığı	21
9. Diğer Kullanım Alanları	21
GEREÇ VE YÖNTEM	23
1. Çalışma Grubunun Seçimi ve Yöntem	23
2. İstatistiksel Değerlendirme	25
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA	50
SONUÇ	60
KAYNAKLAR	61
EKLER.....	68
TEŞEKKÜR	70
ÖZGEÇMİŞ.....	71

ÖZET

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan bebeğin mikroflorası sağlıklı bir yenidoğan bebeğin mikroflorasından belirgin olarak farklılık göstermektedir. Probiyotikler uygun miktarda alındıklarında konağın sağlığı üzerinde olumlu etkiler sağlayan (hastalığı önleyen veya hastalığı düzelten) patolojik olmayan canlı mikroorganizmalardır. Bu çalışmada amaç, preterm bebeklerde probiyotik vererek beslenme intoleransı, nekrotizan enterokolit (NEK) ve diğer morbiditeler üzerine etkisini göstermektir.

Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen 32 hafta ve altında veya 1500 gram ve altında doğan preterm bebeklerde prospektif randomize kontrollü olarak düzenlendi. Çalışmaya toplam 110 prematüre bebek alındı. Probiyotik verilen birinci grupta 70 bebek, kontrol grubunda 40 bebek vardı.

Tüm bebeklerin %3.6'sında (n=4) olmak üzere iki bebekte (%1.8) evre 2, iki bebekte de (%1.8) evre 3 NEK görüldü. Probiyotik grubunda NEK görülme oranı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p=0.016; p<0.05). Nozokomiyal sepsis oranı tüm bebeklerin %23.6'sında (n=26) görüldü. Gruplara göre nozokomiyal sepsis görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, probiyotik grubunun kontrol grubuna göre düşük olması dikkat çekici idi (p=0.059, p>0.05). Ölüm, NEK ve sepsis nedeniyle ölüm oranlarının probiyotik grubunda anlamlı derecede düşük olduğu saptandı (p< 0.05).

Probiyotik verilen hastalarda beslenme intoleransı daha az görülerek, hızlı beslenmeye başlandı ve total parenteral nutrisyon süresi daha kısa bulundu (p=0.05). Çalışmada yine ikincil kazanç olarak probiyotik verilen hastaların taburculuk kilo ve baş çevresi persentillerininin 10 persentilin altında olma oranlarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktür (%32.9-%67.5) (%27.1-%50).

Sonuç olarak özellikle çoklu probiyotik desteği NEK ve mortalite üzerine etkilidir. Aynı zamanda beslenme intoleransını azaltması, kilo alımını

ve taburculuk persentillerini iyileştirmesi hastaların uzun vadeli nörogelişimleri açısından umut vaadedicidir. Hastaların uzun dönem takibini yapan yeni alışmalara ihtiya vardır.

Anahtar kelimeler: preterm, probiyotik desteği, nekrotizan enterokolit, ölüm, beslenme intoleransı.

SUMMARY

EFFECT OF PROBIOTIC SUPPORT ON FEEDING INTOLERANCE AND MORTALITY AT PRETERM INFANTS

Microflora of an inpatient newborn at the neonatal intensive care unit is significantly different than a healthy newborn. Probiotics are nonpathogenic alive microorganisms which effect the health of host positively (prevent or cure the illness) when taken as proper amount. This study aims to indicate the effects of probiotics given to the preterm infants, on the NEC (necrotizing enterocolitis) feeding intolerance and other morbidities.

Study was designed as prospective randomized controlled at pretherm infants who were borned ≤ 32 week or ≤ 1500 gr weight and hospitalized at Uludag University Faculty of Medicine Neonatal Intensive Care Unit. Total number of babies assesed in this study was 110 as the 70 of them were in the probiotic given group and 40 of them were in the control group.

NEC was determined for the all babies with the percentage of 3.6% (n=4) as 2 (1.8%) of them was grade2 and 2 (1.8%) of them was grade3. Incidence rate of NEC was significantly low at the group of probiotic group in comparison to control group ($p=0.016$; $p<0.05$). Nosocomial sepsis was seen at the 23.6% (n=26) of the babies and its incidance rate was remarkably low at the probiotic group ($p=0.059$, $p>0.05$). Mortality, NEK and mortality due to sepsis were signicantly low at the probiotic group ($p< 0.05$).

Early nutrition was started due to low frequency of the feeding intolerance at the probiotic given patients and TPN period was found shorter ($p=0.05$). In the study, as a secondary benefit, rate of percentile being lower than 10 for the discharge, weight and head circumference was significantly low (32.9-67.5%) (27.1-50%).

In conclusion, multiple probiotic support is effective on the NEC and mortality. Reducing the difficulties of the nutrition is also promising for the long term neurodevelopment of the patients as it improves the weight gain and discharge percentiles. New studies which will conduct the long term follow ups of the patients are needed.

Key words: preterm, probiotic support, necrotising enterocolitis, mortality, feeding intolerance.

GİRİŞ

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine alınan prematüre bebeklerin beslenmesi çok önemlidir. Yenidoğan bebeklerin bağırsakları doğumda sterildir, ancak hızla anneden ve çevre kaynaklarından aldıkları mikroorganizmalarla kolonize olurlar (1). Yoğun bakım ünitesine alınan bir bebekte ise yoğun bakım florasına temas, sağlık çalışanlarının el teması, antimikrobiyal tedaviler, invaziv girişimler ve beslenmede gecikme patolojik kolonizasyona neden olmaktadır. Bu nedenle, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan yenidoğan bebeğin mikroflorası sağlıklı bir yenidoğan bebeğin mikroflorasından belirgin olarak farklılık göstermektedir (2).

Normal mikrobiyolojik floranın oluşumu fizyolojik, nutrisyonel ve immunolojik gelişim için önemlidir. Prematüre bebeklerde patolojik kolonizasyon, beslenme güçlüklerine, nekrotizan enterokolite ve sepsis tablosuna yol açabilir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 48 saat ve daha uzun süre kalan yenidoğan bebeklerde nozokomiyal enfeksiyon insidansının %5-32, mortalite oranlarının %1.9-45.5 arasında olduğu bildirilmektedir (2,3). Prematüre bebeklerde bağırsakta hipoksi ilişkili intestinal zedelenme, hızlı arttırılan ve hiperosmolar beslenme, patojen bakteriyel kolonizasyon ve immatür doğal immun sistem nedeniyle aşırı bir inflamatuvar yanıt nekrotizan enterokolit (NEK) sıklığını arttırır (4). İntestinal ekosistemde, özellikle yaşamın erken döneminde oluşan bir bozukluk yenidoğan döneminden sonrasına da uzanan olumsuz sonuçlara neden olur.

Probiyotiklerin preterm yenidoğan bebeklerde bağırsaklarda patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunun önlenmesinde, enteral beslenmenin düzenlenmesinde, intravenöz beslenmeye bağımlılığın azaltılmasında, bakterilere karşı bağırsak mukoza engelinin güçlendirilmesinde ve bağırsaklarda bakterilerin yararlı ürünlerinin arttırılmasında kullanıldığı bildirilmektedir (5-9). Ayrıca preterm bebeklerde sepsis ve nekrotizan enterokolit insidansını azalttığı da bildirilmiştir (10-13).

Bu çalışmada amaç, preterm bebeklerde probiyotik kullanımının beslenme intoleransı, NEK ve diğer morbiditeler üzerine etkisini göstermektir.

1. Normal Barsak Mikrobiota Gelişimi

İntestinal mikrobiota konakçı ile simbiyotik ilişkiden oluşan kompleks bir ekosistemdir (14). İnsanlarda mikrobiyal flora esas olarak kolon ve distal ileumda bulunur. Tablo 1 de barsakta bulunan bakteriler buldukları yerler ve miktarları ile gösterilmişlerdir. Esas olarak anaerob bakterilerden oluşan yaklaşık 10^{14} mikroorganizmadan oluşan bu yapı esas olarak vücudun kendi hücrelerinin toplam sayısından 10 kat daha fazladır (15). Bu biyolojik kitle 500 den fazla bakteri içererek konakçı ile simbiyotik, kommensal ve patojenik bir ilişki içerisinde yaşarlar (16). Bu bakteriyel topluluk esas olan yaşamın ilk yılında kazanılan ve intestinal lümeninde kalıcı olan doğal türlerden, çevresel kaynaklardan alınan ve geçici olarak gastrointestinal sistemde kolonize olan mikroorganizmalardan oluşur (17).

Fetus normal olarak uterus içinde steril ortamda bulunur. Yenidoğan bebek mikrobiyal florasını doğum esnasından başlayarak kazanmaya başlar. Gastrointestinal sistem doğumdan hemen sonra mikroorganizmalarla kolonize olmaya başlar ve bu sürece birçok faktör etki eder. Floranın kaynağı doğum sırasında yutulan, annenin vajinal-fekal florası ve bebeğin çevresinde temas ettiği kişilerde olan mikroorganizmalardır. Ayrıca florayı oluşturan bakterilerin türü ve miktarına annenin, bebeğin beslenmesi, gebelik yaşı ve antibiyotik kullanımı da etki etmektedir (18).

Doğumdan sonra hızlı gelişen bu bakteri kolonizasyonu ile saatler sonra dışkıda bakteri saptanabilir. İlk saptanan bakteriler fakültatif anaerob özelliktedir. Bu bakteriler zamanla bağırsaktaki oksijeni tüketirler ve bu nedenle anaerob bakteriler bağırsakta çoğalmaya başlar (19). Westerbeek ve ark.'nın (20) yaptığı 6 çalışmayı içeren meta-analizde preterm bebeklerin bağırsak kolonizasyonunu incelemişler. Dışkı tetkikleri sonucunda yararlı bakterilerden *Bifidobacteria spp.* ve *Lactobacillus spp.*, potansiyel patojen bakterilerden *Enterobactericea spp.*, *E.coli*, *Bacteriodes spp.*, *Enterococcus*

spp., *Streptococcus spp.*, ve patojen bakterilerden *Clostridia spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.* türleri üretilmiştir. Sonuç olarak, preterm bebeklerde bağırsakta potansiyel patojen bakterilerin, özellikle de *E.coli*'nin fazla sayıda olduğu saptanmıştır (Tablo 2). İlk günlerde bakteriler anne ve çevre kaynaklıdır, ağırlıklı olarak enterobacter saptanır (19,21). Bu bakteri kolonizasyonunda birçok faktör etkilidir.

Tablo-1: Barsak bölgelerindeki bakteriler ve miktarları (22)

<p>Mide</p> <p>0-1000 bakteri/ml</p> <p>Lactobacillus</p> <p>Streptococcus</p> <p>Staphylococcus</p>	<p>İleum</p> <p>1000-10⁹ bakteri/ml</p> <p>Bifidobacterium</p> <p>Bacteroides</p> <p>Lactobacillus</p> <p>Streptococcus</p> <p>Staphylococcus</p> <p>Clostridium</p> <p>Enterobacteria</p> <p>Maya</p>
<p>Duodenum Jejunum</p> <p>100-100,000 bakteri/ml</p> <p>Lactobacillus</p> <p>Streptococcus</p> <p>Bifidobacterium</p> <p>Staphylococcus</p> <p>Enterobacteri</p> <p>Fusobacterium</p> <p>Maya</p>	<p>Kalın Barsak</p> <p>10¹⁰ -10¹² bakteri/gr</p> <p>Bifidobacterium</p> <p>Bacteroides</p> <p>Eubacterium</p> <p>Peptostreptococcus</p> <p>Lactobacillus</p> <p>Streptococcus</p> <p>Fusobacterium</p> <p>Clostridium</p> <p>Enterobacteria (E. coli)</p> <p>Maya</p>

Tablo- 2: Bebeklik döneminde bağırsakta kolonize olan bakteri cins ve türleri (23)

Fakültatif anaeroblar		Zorunlu anaeroblar	
Escherichia	E. coli	Bifidobacterium	B. breve B. longum B. adolescentis B. bifidum B. infantis
Streptococcus	S. faecalis S. faecium	Clostridium	C. perfringens C. difficile C. butyricum C. tertium C. paraputrificum
Enterobacter	E. cloacae	Lactobacillus	L. acidophilus L. fermentum L. brevis L. salivarius L. plantarum
Klebsiella	K. pneumoniae	Eubacterium	E. aerofaciens E. lentum E. rectale
Proteus	P. mirabilis	Veillonellae	V. parvula
Citrobacter	C. freundii	Peptococcus	P. saccharolyticus
Pseudomonas	Ps. aeruginosa	Peptostreptococcus	P. productus P. anaerobius

2. Normal Barsak Flora Gelişimine Etki Eden Faktörler

2.1. Doğum Şekli

Vajinal yolla doğan yenidoğan bebeklerin florası annenin vajinal ve fekal florası ile benzerlik göstermektedir. Buna karşılık sezaryen doğum ile doğan yenidoğan bebeklerin barsak flora kolonizasyonunun daha geç sürede olduğu ve mikrobiyal çeşitliliğin daha az ve normal floradan farklı çeşitlilikte olduğu bildirilmektedir (5). Vajinal yolla doğan bebekler erkenden kolonize olurken, sezaryenle doğan bebeklerde gaitada bakteri sayısı ve bifidobakteri içeriği 1. ayda bile vajinal doğanlardan daha az bulunmaktadır (24). Bu durumda bebeğin normal florasında daha fazla bulunan *Bifidobacterium* ve *Bacteroides* grubu bakterilerin sayısı azalmakta ve *Clostridium difficile* gibi patojenik bakterilerin sayısı daha fazla bulunmaktadır (5).

2.2. Beslenme Şekli

Sağlıklı, anne sütü ile beslenen bebeklerdeki bifidobakteriyal ağırlıklı flora normal durum olarak tanımlanır (25). Term anne sütü alan bebekte bifidobakteriler 4. günde ortaya çıkarlar. Laktobasiller, *Escherichia coli* ve enterokokları içeren ama ciddi oranda bifidobakteri predominansı olan bir flora 7-10 günde oluştururlar. Aksine formüle ile beslenen bebeklerde 1. haftanın sonunda belli bir mikroorganizmanın baskın olmadığı, anne sütü alanlara göre 1/10 kadar az oranda bifidobakteri içeren karışık bir flora (*bacteroides*, *clostridia*, *bifidobakteriler*, *laktobasiller*, *Gram-pozitif koklar*, *koliformlar*) gelişir (26).

2.3. Çevresel Faktörler

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine alınan bebeklerin çevresel faktörlerle bakteriyel floralarının değiştiği bilinmektedir. Hasta term veya preterm yenidoğan bebek yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldığında bağırsak florasının *koliform*, *Bacteroides* ve *Clostridium* gibi patojenik mikroorganizmalarla kolonize olduğu bildirilmektedir (5).

2.4. Antibiyotik Kullanımı

Antibiyotiklerin kullanımı normal bağırsak florasının oluşumunu geciktirir. Bu nedenle premature doğumlarda geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi verirken dikkatli olunmalıdır. Antibiyotik tedavisi alan yenidoğanlarda bağırsaklarda *Klebsiella spp.* türlerinde artış ve stafilokoklarla hızlı kolonizasyon olur (26). Penders ve ark.'nın (19) ilk bir ayda antibiyotik verilen yenidoğanların gaitalarındaki mikroorganizma sayısını PCR ile değerlendirdikleri çalışmada *Bifidobacterium spp.* ve *Bacteriodes spp.* türlerinde azalma olduğunu saptamışlardır. Tedavi sonrası ise bifidobacterium düzeyi yavaş bir şekilde artmaktadır (26).

2.5. Probiyotik ve Prebiyotik Kullanımı

Prematürelerin fekal florasında *enterokoklar, enterobakterler, E.coli, stafilokoklar, streptokoklar, Clostridia spp,* ve *Bacteriodes spp* hakimdir (27). Özellikle bu dönemde kullanılan probiyotikler mukozal koruyucu sistemin gelişmesini ve patojen mikroorganizmaların inhibisyonunu sağlar. Mamaların galakto ve frukto-oligosakkaritlerle desteklenmesi de bifidobakteriler ve laktobasillerin çoğalmasını uyarmaktadır.

3. Normal Mikroflora Ve Hastalıklar Üzerine Etkisi

3.1. Fizyolojik Etkiler

İntestinal ekosistemin erken gelişimi esnasında önemli fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Normal olarak olan bu değişikliklere bir örnek; "angiogenin" potent antimikrobiyal peptidlerin kriptlerin Paneth hücrelerinden salınımıdır (28). Kommensal bakteriler angiogeninlerin Paneth hücrelerinde üretimleri için kritik öneme sahiptir. Normal çevrede yaşayan farelerde angiogenin mRNA ekspresyonu anne sütünden erişkin beslenmesine geçişte belirgin olarak artar, oysa bu değişiklikler mikropsuz çevrede büyüyen farelerde son derece az miktarda meydana gelir (28). Ayrıca villus gelişiminin kommensal bakterilerin etkileri ile meydana geldiği düşünülmektedir.

3.2. Nutrisyonel Etkiler

Konakçıya besin sağlanmasında bakterilerin önemi büyüktür. Düşük laktaz aktivitesine sahip premature bebeklerin distal intestinal kanallarında

bakteriler, absorbe edilmeyen laktozu fermente ederek kurtarırlar. Bunun sonucunda son ürün olarak asetat, propiyonat ve butirat gibi kısa zincirli yağ asitleri elde edilir (29). Bu ürünler intestinal epiteller arası sıkı birleşmeyi değiştirir, intestinal kan akımını stimuli eder, intestinal proliferasyonu ve differensiasyonu etkiler, ayrıca enerji veya sentetik işlemler için kullanılabilir. Kommensal bakteriler ayrıca lipid hidrolizi, küçük peptidlere ve amino asitlere proteinlerin parçalanması ve vitamin üretimini içerir (1).

3.3. İmmunolojik Etkiler

Gastrointestinal sistemin lümeni, normal olarak sadece tek katlı epitelyal hücre ve koruyucu mukus tabakası ile yüksek oranda immunoreaktif sub-epitelyumdan ve iç çevreden ayrılan organizmalarla doludur (30). Sürekli üretilen mukus glikoproteinlerden oluşur ve kommensal bakteriler için birçok yapışma yeri sağlar. Normal şartlarda bakteri villus üzerini kaplayan mukus üzerinde bulunur ve intestinal hücrelere yapışık değildir. Gastrointestinal bakteriler gen ekspresyonlarını koordine ederek çevreleri ve diğer bakterilerle ilişki halindedir. Bu karşılıklı etkileşim dışardan gelebilecek yeni bir bakteri türüne karşı savunma gelişmesine neden olur. İntestinal kanalın yaşamın erken döneminde besinler, anne sütü kadar mikroplara maruz kalmasında mikropların yapışma yerlerinin oluşmasına ve gelişimine katkıda bulunur (15).

3.4. Mikrofloranın Hastalıklar Üzerine Etkisi

İntestinal mikroflora bireyin beslenmesinde, gastrointestinal sistemin gelişmesinde ve mukozal yüzeyin bütünlüğünün devamlılığında önemli etkilere sahiptir. Mikrobiyolojik floradaki değişiklikler, bu bariyerin bozulmasına ve sistemik inflamatuvar cevap sendromuna yol açar. İntraepitelyal bileşkede mikrobiyal toksinlerin sebep olduğu artmış permeabilite sistemik inflamatuvar cevap sendromuna yol açan pro-inflamatuvar mediatörlerin aşırı üretimine yol açarak sadece intestinal yapının değil aynı zamanda karaciğer, akciğer ve beyin gibi diğer organlarında hasarlanmasına (nekrotizan enterokolit, karaciğer yetmezliği, kronik akciğer hastalığı, periventriküler lökomalazi) neden olabilir (15).

4. Probiyotikler

4.1. Tanım ve Özellikleri

Probiyotikler uygun miktarda alındıklarında konağın sağlığı üzerinde olumlu etkiler sağlayan (hastalığı önleyen veya hastalığı düzelten) patolojik olmayan canlı mikroorganizmalardır. Latince kökenli bir kelime olan probiyotiğin dilimizdeki tam karşılığı “yaşam için” anlamındadır. Bağırsaktaki bazı mikroorganizmaların çoğalmasını arttıran veya aktivitesini uyaran ve insan ya da hayvan sağlığını olumlu yönde etkileyen maddelere ise (besinsel lifler) “prebiyotik” denir. İnsanlar kendi hücrelerinin 10 katı sayıdaki (100 trilyon=1.5kg) faydalı bağırsak bakterisi ile simbiyotik bir yaşam sürdürmektedir. Sayıları 500’ün üzerinde olan bu bakteriler ve mantarlar normal bağırsak florasını oluştururlar. Bu bakteriler ve mantarlar 300m² büyüklüğünde bir yüzey oluşturan bağırsak mukozasını koruyucu bir tabaka şeklinde döşer (31).

Bu yararlı mikroorganizmalar zorunlu ya da fakültatif anaerob olup, hareketsizdirler ve laktik asit üretimi yaparlar (12,32). Günümüzde kullanılmakta olan probiyotik suşlarının bazıları insanın normal bağırsak florasında bulunan bakterilerden izole edilmiştir. Probiyotikler, “canlı ilaçlar” olarak da nitelenmektedir. Probiyotikler nonpatojen bakterilerin patojen bakterileri kontrol etmesi amacı ile kullanılması olarak da tanımlanmaktadır. Probiyotiklere verilen bir başka ad da “biogenics” dir. Bifidobakteriler ve laktobasiller en sık kullanılan probiyotik suşlarıdır (18).

Bağırsakta bulunan bu bakterilerin %85’i iyi bakterilerdir (probiyotikler). Bunların en önemlileri *Lactobacillus bifidus*’tur. Mide asidinin varlığı nedeni ile midede canlı bakteri sayısı azdır. *Lactobacillus acidophilus*’lar ince bağırsağın üst bölümünde, *Lactobacillus bifiduslar* ise ince bağırsağın alt bölümünde ve kalın bağırsakta tutunurlar. Bağırsakta oksijen miktarı düşük olduğundan anaerob bakterilerin sayısı daha fazladır. Bağırsak bakterilerinin kalan %15’lik kısmı ise patojen niteliktedir. Bunların en önemlileri *Candida*, *Clostridium*, *Klebsiella*, *Bacillus* ve *Staphylococcus aureus*’tur (33).

Probiyotik bakteriler bağırsak duvarına yerleşir ve sayı üstünlüğü ile patojen bakterilerin fazla üremesine izin vermezler. Bağırsak florası bozulduğu yani probiyotikler azaldığı zaman patojen mikroorganizmalar hızla ürer. Bu organizmaların kendileri ya da toksinleri hastalık yapmaya başlar (33).

4.2. Probiyotiklerin Çeşitleri

Sıkça kullanılan probiyotikler arasında laktobasiller ve bifidobakteriler dışında *Enterococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Streptococcus spp* ve *Saccharomyces spp* bulunmaktadır (21,27) (Tablo 3).

Tablo-3: Probiyotik tipleri

<p>Laktobasilli</p> <p>L. asidophilus</p> <p>L. casei, subsp. rhamnosus</p> <p>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</p> <p>L. reuteri</p> <p>L. brevis</p> <p>L. cellobiosus</p> <p>L. curvatus</p> <p>L. fermentum</p> <p>L. plantarum</p> <p>L. gasseri</p> <p>L. paracasei</p>	<p>Bifidobakteria</p> <p>Bifidobacterium lactis</p> <p>B. bifidum</p> <p>B. infantis</p> <p>B. adolescentis</p> <p>B. longum</p> <p>B. animalis</p> <p>B. thermophilum</p>
<p>Mayalar</p> <p>Saccharomyces boulardii</p> <p>S. cerevisiae</p>	<p>Gram pozitif koklar</p> <p>Lactococcus lactis subsp. cremoris</p> <p>Streptococcus subsp. thermophilus</p> <p>Enterococcus faecium</p> <p>S. diacetylactis</p> <p>S. intermedius</p> <p>S. salivarius</p>

4.3. Probiyotikte Olması Gereken Özellikler

Klinikte kullanılan probiyotik mikroorganizmaların patojen ve toksik olmaması en önemli özelliklerdir (21). İnsan kaynaklı olmalı ve asit ortamda yaşayabilirliğinin yüksek olması gereklidir. Mide asiditesi, safra asitlerine ve pankreas enzimlerine direnç olmalıdır. Bağırsakta kolonize olmasa da duvarına tutunabilmelidir. Ayrıca bağırsakta bulunan bağışıklık sistem hücrelerini uyarma ve bu hücrelerle etkileşime girme yeteneğine sahip olmaları da gerekmektedir. Probiyotik mikroorganizmaların kullanılabilmesi için doğal flora kolay adapte olabilmeli, antimikrobiyal maddeler salgılayabilmeli ve konakçı sağlığı üzerinde olumlu etkileri olmalıdır (34).

4.4. Probiyotiklerin İşlevleri

Probiyotikler etkilerini daha çok gastrointestinal sistemde göstermektedir. Probiyotiklerin klinik etkileri şunlardır: Nütrisyonel olarak vitamin üretimi, vitamin ve minerallerin biyoyararlanımını artırma, sindirim enzimlerinin üretimi (b-galaktozidaz gibi), bariyer ve bozulmuş bariyer fonksiyonunu yeniden kazandırma işlevi, ishallerin (seyahat edenlerde görülen ishaller, çocukların akut viral ishalleri, antibiyotik ilişkili ve radyasyon ilişkili ishaller) önlenmesi ve tedavisi, kolesterol düzeylerini düşürme, immün sistemin stimülasyonu, bağırsak motilitesinin düzenlenmesi, konstipasyonun hafifletilmesi, patojenik kolonizasyonunun önlenmesi, mukoza beslenmesi, dolaşımının sağlanması ve mukozal bütünlüğün devam ettirilmesi gibi etkileri vardır (8,35-37).

4.5. Probiyotiklerin Etki Mekanizmaları

Probiyotiklerin etki mekanizması ile ilgili birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Bağırsaklarda mukozal bağışıklığı düzenleme, sistemik immün reaksiyonların regülasyonu, anjiogenez, patojenik bakterilerle kompetitif inhibisyona girme, safra tuzu metabolizması, lipid hidrolizi, protein ve karbonhidratların sindirimi, besin öğelerinin emilimi, folik asit, K vitamin, B1, B2, B5, B12 gibi vitaminlerin sentezi, bağırsak mukozasının olgunlaşmasını ve farklılaşmasını sağlama gibi etkileri vardır (18,32,34,38). Probiyotikler bağırsakta bulunan proteinlerin ve yağların sindirilmesini sağlarlar yani yiyeceklerin hazmını kolaylaştırırlar. Proteinlerin en küçük birimlerine kadar

indirgenmesi allerjik ve/veya immunolojik olayların oluşumunu azaltabilir. Flora bakterileri asit ortam yaratarak epitel yüzeyinde bağlantı yerleri için yarışarak, bakteriosin adı verilen bakterisidal veya bakteriyostatik ürünler salgılayarak patojen bakteri üremesini engellerler (38).

Ayrıca probiyotikler, intestinal reseptörlere bağlanmada patojen bakteriler ile yarışarak bağırsaklarda anormal bakteriyel kolonizasyonları önlemektedir (18,35). Bazı laktobasiller (*Lactobacillus plantarum*) karbonhidratları aracılığı ile (mannoz) bağırsak epiteline tutunurlar (8). *Escherichia coli*, *Enterobakter*, *Klebsiella spp*, *Salmonella*, *Shigella*, *Pseudomonas* ve *Vibrio cholera* gibi bakterilerin de aynı reseptörleri kullanarak bağırsaklarda patojenik etkilerini gösterdiği bildirilmektedir (18). Laktobasillerin bu reseptörlere bağlanmada patojenik gram (-) mikroorganizmalar ile yarışarak enfeksiyonu önlediği bildirilmektedir (18). Diğer bir koruyucu mekanizma da müsin (MUC2 ve MUC3) oluşturulmasıdır. Bu iki müsin de goblet hücrelerinden salgınır. MUC2 kolondaki tek müsin bileşenidir. Bazı probiyotikler müsin salgınımını değiştirme ve artırma yeteneğine sahiptir. Müsin, patojen mikroorganizmaların mukozayı etkilemesine, karşı bir engeldir. Mukoza hücreleri *Lactobacillus plantarum* ile inkübe edildiğinde MUC2 ve MUC3 mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Böylece patojen *Escherichia coli*'nin bağırsak hücrelerinde tutunması engellenebilmektedir. Ayrıca probiyotiklerin etkisi ile fiziksel ortamdaki değişikliklerin (serbest radikaller, düşük pH, organik asitler, hidrojen peroksit) patojen bakteri tutunmasını engellediği bildirilmektedir (8,18,35,37).

Bağırsak florasında bulunan bakteriler kolon mukozasının enerji kaynağı olan kısa zincirli yağ asitlerinin oluşumunda da etkilidir. Kısa zincirli yağ asitleri bağırsak epitelinin gelişme, farklılaşma ve büyümesinde rol alırlar. Probiyotiklerin bağırsak geçirgenliğini azaltma, mukozal IgA cevabını arttırma, anti-inflamatuar sitokin üretimi, bağırsak mikroflorasının normale dönmesini sağlama ve makrofaj aktivitesini arttırma gibi etkileri vardır (37,39).

Salgısal IgA lokal bağışıklıkta önemli bir role sahiptir. Mohan ve ark.'nın (40) yaptığı çalışmada *B. lactis* (*Bb-12*) verilen grupta plaseboya

gore fekal IgA nın anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sayede virus ve patojen bakterilere karşı bariyer oluşturulmuş olur. Bifidobakterler, gram negatif bakterilerden daha az endotoksin salınımına ve bu sayede TNF-alfa gibi inflamatuvar mediatörlerin daha az salınımına neden olurlar (12). TNF-alfa molekülünün indüklediği pro-apopitotik "p38/mitogen activated protein kinazi" baskılayarak sitokinlerin indüklediği apoptozu inhibe ederler (18). Bağırsak mukozasının maturasyonunda intestinal inflamasyonun hafifletilmesinde de probiyotikler önemli bir role sahiptirler (12,41).

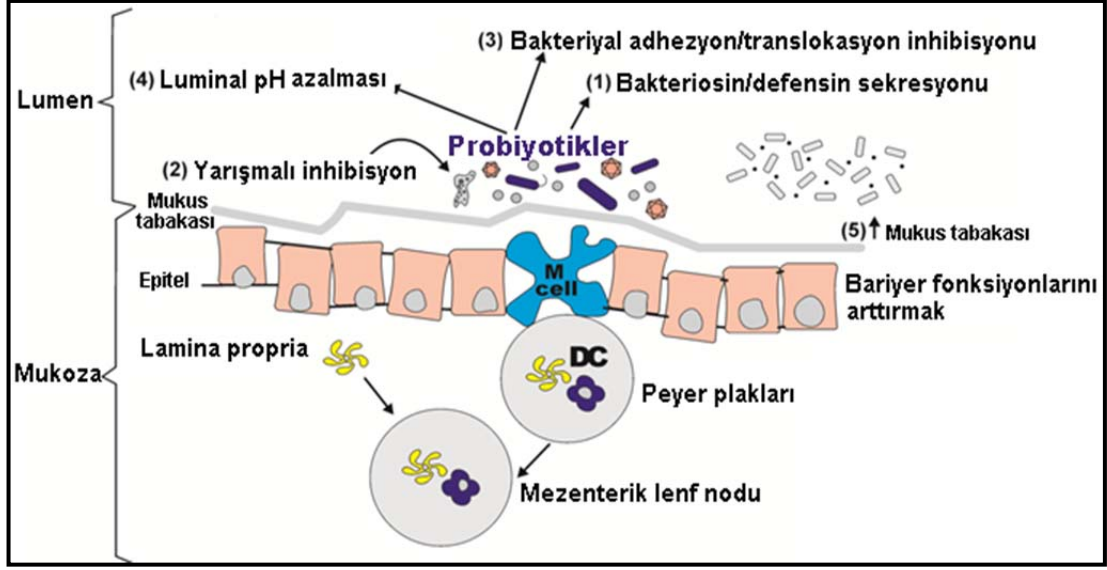
Patolojik bakterilerin arttığı durumda yardımcı T hücrelerinin (Th) fonksiyonları da bozulur. Th1 hücreleri interferon salgılar ve hücre sel bağışıklıkta yaşamsal bir önemi vardır. Diğer taraftan Th2 hücreleri IL-4, IL-5 ve IL-13 salgılayarak humoral bağışıklığı uyarır. IgE ve eozinofilleri arttırır. Th1 ve Th2 cevapları birbirinin zıttıdır. Örneğin Th1 tarafından üretilen sitokinler Th2 işlevlerini bozar. Sağlıklı bir bağışıklık sistemi için her iki hücre de gereklidir ve dengede olması gerekir. Bu dengenin sağlanmasında regulatuvar T hücrelerinin (Treg) önemli görevleri vardır. Th2 hakimiyeti artarsa allerjik hastalıklar artar, mantar ve virusların vücuttan uzaklaştırılması zorlaşır. İntrauterin dönemde fetusta Th2 hakimiyeti vardır ve gebeliğin devamı için bu şarttır. Normal şartlarda doğumdan sonra ilk aylar içinde, sağlıklı bir bağırsak florasının oluşmasıyla Th2 hakimiyeti azalır ve Th1 ile Th2 arasında bir denge kurulur (42). Böylece hayatın erken döneminde mukozal bağışıklık sisteminin olgunlaşması ve immun toleransın sağlanması için önemlidir. Eğer bu dönemde bebek vajinal doğum, anne sütü alma gibi yararlı floranın oluşmasına katkıda bulunacak ortamdan uzak kalır, yenidoğan yoğun bakım gibi patojen bakterilerin olduğu bir ortamda kalırsa immun sistem yanlış yönde çalışır. Doğumdan sonra ilk kolonize olan floradan sağlıklı floraya geçiş uygun beslenme ortamı yaratılsa bile oldukça zordur.

Canlı veya ölü bakterilerin ya da bakteri duvarı bileşenlerinin makrofaj kemotaksisini stimüle ettiği ve işlevlerini uyardığı deneysel olarak gösterilmiştir (18). Çeşitli çalışmalar da laktobasillerin değişik toksinleri

önemli ölçüde azalttığını veya tamamen uzaklaştırdığını göstermiştir. Bazı laktobasil ve bifidobakteriler aflotoksin B ve *E. coli* endotoksini gibi toksinleri bağlayıp uzaklaştırabilmektedir. Laktobasillerin, endotoksemi ve deneysel alkolik karaciğer hastalığının şiddetini azalttığı bildirilmektedir (8,18).

Tablo-4: Probiyotik etki mekanizması (34)

<p>Patojen mikroorganizmaların üremesine engel olur</p> <ul style="list-style-type: none">• Bağırsak PH'ını düşürür• Bakterisidal patojenler salgılar• Paneth hücreleri ve epitel hücrelerinde defensin yapımını uyarır• Kolonizasyona direnç gösterir (ekolojik nişleri kaplayarak)• Nitrik oksit yapımını artırır
<p>Patojenlerin epitele tutunma ve epiteli istila etmesine engel olur</p> <ul style="list-style-type: none">• MUC2'yi uyararak tutunmalarına engel olur• Mucus yapımını uyarır• Rho'ya bağımlı ya da bağımsız yollarla epitelin istilasını önler
<p>Epitel ve mukozanın engel oluşturma işlevini güçlendirir</p> <ul style="list-style-type: none">• Bütirat da dahil kısa zincirli yağ asitleri oluşturur• Müküs yapımını artırır• Engel oluşturan kısımların bütünlüğünü artırır
<p>Konakçının immune yanıtını değiştirir</p> <ul style="list-style-type: none">• IL-10, TGF-beta ve Cox2 (PGE₂) ekspresyon ve salınımını artırır• Salgısal IgA yapımını artırır• TNF ve IFN-gama ekspresyonunu azaltır• Regülatuar T hücrelerini active eder• Natural killer hücre aktivitesini artırır• Dendritik hücre fenotip ve işlevlerini düzenler• PPAR-gama'yı uyarır• Apoptozu düzenler
<p>Genetik mühendislik</p> <ul style="list-style-type: none">• IL-10 ekspresyon ve salgılanmasını sağlar



Şekil-1: Probiyotiklerin etki mekanizması (43)

4.6. Probiyotiklerin Güvenilirliği

Probiyotikler canlı organizmalardır ve bu nedenle konakçıda enfeksiyona neden olabilirler. Probiyotiklerin farklı türlerinin güvenilirlikleri de farklıdır. Hasta prematürel ve intravenöz katater takılı olan bebekler gibi enfeksiyon açısından yüksek riskli yenidoğanlarda, probiyotiklere bağlı sepsis ve menenjit literatürde çok nadir bildirilmiştir. Probiyotikler ile ilgili genelde olgu sunumu şeklinde olan olumsuz bildirimler, sıklıkla altta yatan ciddi hastalığı olan, ya da enfeksiyon komplikasyonları ile ilgili risk faktörleri olan hastalardır (44). Mevcut çalışmaların ışığında, probiyotiklerin nadir de olsa yan etkilerinin olabileceği, probiyotikler ile ilişkili yan etkilerin kullanılan probiyotiğin türüne, miktarına, uygulanma şekline bağlı olabileceği ve konakçıya ait faktörlerden etkilenebileceği akılda tutulmalıdır (44).

Probiyotik kullanımının bilinen en ciddi yan etkisi enfeksiyondur. Toksin üretmeyen ve invaziv olmayan mikroorganizmalar olan probiyotiklerin enfeksiyon yönünden iyi bir güvenlik profiline sahip oldukları kabul edilmelidir. Lactobacillus türleri *L.rhamnosus* ve *L.casei* kan kültürlerinin yaklaşık %0.1-0.4 ünde izole edilmektedir. Bilinen virulans faktörleri olmadan Lactobacillus türlerini içeren probiyotiklerin alımı ile sepsisin görülmesi nadirdir (45).

Bifidobacterium sepsisi ve menenjit, immün sistemi baskılanmış veya diğer altta yatan önemli hastalığı bulunan hastalarda ve yenidoğanlarda nadir olarak raporlanmıştır (46). Tüm bu nadir vakalara rağmen birçok çalışma bu yaş grubunda probiyotiklerin verilmesinin sepsis riskini artırmadığı gösterilmiştir (11-13). Kullanılan preparatın içindeki mikroorganizmaların güvenilirliği kanıtlanmış ve bilinen suşlar olup olmadığı dikkatlice gözden geçirilmelidir (47).

4.7. Uygulama Alanları

Probiyotikler başlıca gastrointestinal sistemin sağlığını koruma ve geliştirmede, bazı gastrointestinal hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmaktadır. Bunun yanında literatürde probiyotiklerin birçok sistem üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir.

5. Nekrotizan Enterokolit

Nekrotizan enterokolit (NEK) yenidoğanlarda en sık görülen gastrointestinal sistem acilidir. NEK bebeğin enteral beslenmesi sonrası ortaya çıkan bağırsağın iskemik ve inflamatuvar nekrozudur (48). Mortalite ve morbiditeyle belirgin ilişkisi olmasına rağmen patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Beslenme intoleransı, batın distansiyonu, safralı kusma, kanlı dışkılama, letarji, apne, bradikardi, trombositopeni, metabolik asidoz, solunum yetmezliği hatta ağırsa şoka kadar gidebilen bir tablodur (49). NEK 1500 gramın altında doğan yenidoğanlarda %5-10 oranında görülür (34). Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü sepsis gelişen bebeklerde nörolojik gelişimde gecikme olduğunu rapor etmiştir (50). Ayrıca mortalite oranı %20-30 aralığındadır ve yaşayanlarda uzun dönemde büyüme geriliği, patolojik nörolojik bulgular, kısa bağırsak sendromu, intestinal obstruksiyon gelişebilir (34).

Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelde bifidobakteriler ve laktobasillerin kolonizasyonunun yetersiz olması da bağırsaklardaki enfeksiyonun önemli bir hazırlayıcı sebebidir. Gerek prematürelere sezaryen ile doğurtulması gerek de anne sütünün geç verilmesi nedeniyle yararlı bakteriler yerine *Clostridium*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*,

Campylobacter, *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* türleri kolonize olur (21,49). Glikokortikosteroid ve indometazin kullanımı, umbilikal arter katater varlığı, 5. dakika Apgar skoru olması da NEK için diğer hazırlayıcı sebepleridir. Prematürelerin bağırsaklarında kolonize olan patojen mikroorganizmalara karşı oluşan inflamatuvar cevap nekrotizan enterokolitin başlanmasında ve oluşan hasarda önemli rol oynar. Bu inflamatuvar olaylar zinciri bakteri veya toksinlerin yayılımı ile ilerler ve bu olayların sonucunda bağırsaklarda iskemi, nekroz ve bazı hastalarda perforasyon görülebilir (50). Tanıda abdominal grafide pnömatisis intestinalis veya portal vende gaz görünümü patognomiktir. Özellikle hasta beslenmiyorsa bu görülmeyebilir. Bu vakalarda tanı cerrahi, patolojik veya ultrasonografide portal vende gaz görerek konulur. Hastalık Bell sınıflamasına göre evrelendirilmiştir (51).

Tablo-5: NEK'de modifiye Bell sınıflaması(51)

Evre	Sınıflandırma	Klinik Bulgu	Radyolojik Bulgu
1	Şüpheli NEK	Abdominal distansiyon Kanlı gayta Kusma/gastrikrezidü Apne/letarji	İleus Dilatasyon
2	Kanıtlanmış NEK	Evre 1'e ilave olarak Abdominal hassasiyet ± Metabolik asidoz Trombositopeni	Pnömatisis intestinalis Portal vende gaz
3	İlerlemiş NEK	Evre 2' ye ek olarak hipotansiyon Belirgin asidoz Trombositopeni/DİK Nötropeni	Evre 2'ye ek olarak Pnömoperitonium

NEK:Nekrotizan entrokolit, DİK: Dissemine intravasküler koagülopati

Çalışmalar göstermiştir ki kommensal mikroorganizmalar patojen bakterileri inhibe eder ve inflamatuvar sinyali baskılar (11). Bu nedenle probiyotikler NEK'in insidansının azalmasında önemli bir rol oynayabilir. Birçok çalışmada probiyotik kullanımının gastrointestinal sistemde kolonizasyonu ile preterm yenidoğan bebekleri nekrotizan enterokolit ve sepsisten koruduğu bildirilmiştir (8,13,35,37). İndrio ve ark.'nın (52) yaptığı bir çalışmada ise mamaya probiyotik ve prebiyotik ilavesi yapılarak gastrik boşalmanın anne sütüne benzer şekilde tek başına mamadan daha hızlı olduğunu saptanmıştır. Preterm bebeklerde gastrik boşalmanın daha hızlı olması, bağırsak lümeninde besinlerin daha kısa süre kalmasını ve inflamatuvar kaskadın başlamasını önleyebilir (34). Bu sayede NEK gelişimi önlenmiş olur. Probiyotikler bağırsak mukoza hücrelerinde patojen mikroorganizmaların invazyonunu engelleyerek, bağırsak epiteli ve immün sistem hücrelerinde antimikrobiyal peptid olan beta-defensin yapımını uyararak konak savunmasına katkıda bulunurlar ve böylece inflamatuvar kaskadı inhibe etmiş olurlar (21,52). Braga ve ark.'nın (53) çalışmasında 750-1499 gram anne sütü ile beslenen prematüre bebeklere probiyotik verilmiş, gruplar arası sepsis ve mortalite farkı olmadığı ancak Evre 2 ve üzerinde NEK sıklığının azaldığı bildirilmiştir. Alfaleh ve ark.'nın (54) 2014 yılında 24 çalışmadan 5529 bebeğin randomize edildiği meta-analizde enteral probiyotik desteğinin ağır NEK'i (evre 2 ve üzeri) ve mortaliteyi azalttığını göstermişlerdir. Deshpande ve ark. (12) da hayatın ilk 10 günü probiyotik desteği yapılan 1500 gramın altındaki yenidoğanlarda NEK insidansının %30 düştüğünü bulmuşlar hatta yeni bir probiyotik kullanılmayacaksa probiyotiklerin NEK üzerine etkisinin araştırılmasına gerek olmadığını bildirmişlerdir.

6. Nozokomiyal Enfeksiyonlar ve Sepsis

Nozokomiyal enfeksiyonlar (NE) çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (55). Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde, hastanede yatış süresinin uzun olması, invaziv girişimler, medikal tedaviler ve yetersiz koşullar gibi ekstrensek risk faktörlerine sahiptir.

Buradaki hastalar immünolojik yetersizlik, deri ve gastrointestinal sistem mukozası gibi mekanik bariyerlerin yetersiz gelişimi, koruyucu floranın olmaması ve potansiyel patojenleri içeren anormal flora gelişmesi nedeni ile enfeksiyonlara büyük çocuklardan daha duyarlıdırlar. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde hastane kaynaklı enfeksiyon oranları hastanın yattığı üniteye, doğum ağırlığına ve gebelik haftasına bağlı olarak %6-25 oranında ve mortalite oranlarının %1.9-45.5 arasında olduğu değişmektedir (56).

Gelişmiş ülkelerdeki YYBÜ'lerinde NE etkeni olarak sıklıkla görülen mikroorganizmalar *grup B Streptokok*, *L. monositogenes*, *E. coli*, *S. aureus*, *S. epidermidis* ve gram negatif enterik basiller ilk sıralarda yer almaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde NE etkeni olarak gram negatif enterik basiller (*Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* gibi), *Koagülaz negatif stafilkoklar (KNS)*, *E. coli* ve *S. aureus* görülmektedir (57-58). Türkiye'den yapılan son çalışmalarda NE etkeni olarak *KNS*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *E.coli*, *Candida spp.*, *S. aureus*, *Pseudomonas spp.*'in ilk sıralarda yer aldığı dikkat çekmektedir (59,60).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan pretermlere antibiyotik kullanılması, ventilatore bağlanması, tekrarlanan invaziv girişimler ve anne sütü verilmesindeki zorluklar nedeniyle patolojik kolonizasyon riski yüksektir. Preterm bebeklerde normal yenidoğan florasının oluşumu gecikir ve bu sebeple bağırsakta patojen bakteriler çoğalır. Preterm bebeklerin bağırsak savunma mekanizmasının yetersiz olması nedeniyle çoğalan patojen bakteriler mokazaya invaze olup nozokomiyal enfeksiyonların gelişimine sebep olurlar (55).

Probiyotiklerin bakteristatik ve bakterisidal maddeler üreterek immunomodulör ve anti-enfektif etkilere sahip olduğunu biliyoruz. (*Lactobacillus reuteri*'nin ürettiği antibiotik peptid reutericyclin) (61). Bunlar adhezyon için yarışarak patojen bakterilerin yerleşmesine engel olur ve sonuç olarak intestinal permeabiliteyi etkiler (62,63). Çalışmalar *Bacteriodes spp.* IgA, IgM, IgG üreten bağırsak hücre sayısını arttırarak sağlıklı barsak kolonizasyonun etkisini göstermişlerdir (64).

Preterm yenidoğanlarda yenidoğan yoğun bakımda kolonizasyonun olması ile geç başlangıçlı sepsis etkeni *Koagulaz negative stafilokoklar*, *Candida spp* ve dirençli gram negative bakteriler görülebilir. En son Cochrane meta-analizinde probiyotik desteğinin ağır NEK (risk ratio 0.43), ve sepsis (risk ratio 0.91) ve her türlü mortaliteyi (risk ratio 0.65) etkilediği gösterilmiştir (54). Birçok çalışma *Lactobacillus rhamnosus*, *L. reuterii* ve diğer probiyotiklerin *Candida spp* tarafından kolonizasyonu üzerine çalışmıştır (11,13,65-74). Bunlardan bir kısım çalışmalar probiyotik desteğinin patolojik kolonizasyonu ve sepsis oranlarını azalttığını göstermiştir (65,71,72). Bir kısım çalışmalar ise aralarında anlamlı bir ilişki bulamamıştır (68,70,74,75).

7. Beslenme ve Kilo Alımı

Yenidoğan bebeklerde katabolizmayı azaltmak için en az 50 kkal/kg/gün, büyümeyi sağlamak için parenteral beslenme sırasında 80-85 kkal/kg/gün, oral beslenmede ise 100-120 kkal/kg/gün kalori gereksinimi vardır. Gastrointestinal sistemin maturitesine (ineffektif ve koordine olmayan bağırsak aktivitesine) ikincil intolerans premature bebeklerde daha sık olup beslenme intoleransı hastanede yatış süresini etkileyen major faktörlerdendir (76). Bebekler gestasyon haftalarına göre oral ya da enteral beslenebilir. Enteral beslenen bebeklerde beslenme intoleransının ilk belirtileri arasında rezidü görülmektedir. Rezidü:besleme yapmadan 2-4 saat önce gastrik boşalmanın yeterliliğini değerlendirmek için beslenme sondası aspire edilerek bakılır. Üç saat önce verilen besleme içeriği miktarının %50'den azı varsa ya da 2-4 ml/kg'dan az ise ya da devamlı beslenmede 1 saatlik volum gelmesi genellikle normal olarak kabul edilir ve içerik temizse bebeğe tekrar verilmelidir. Bu miktarlardan daha fazla rezidü gelirse beslenmeye ara verilir ve miktar azaltılır. Diğer beslenme intolerasyonu bulguları ise enfeksiyon bulguları yok iken abdominal eritem, distansiyon, aralıklı regürjitasyon, kusma ve kanlı dışkı olmasıdır. Tedavide eritromisin, domperidon gibi prokinetik ajanların kullanımının yanısıra son zamanlarda probiyotik desteği de tercih edilmektedir (76).

Son zamanlarda preterm bebeklerde bu beslenme intoleransı problemlerini aşmak için probiyotik desteği denenmiş bir çok çalışma vardır. Deshpande ve ark.'nın (12) yaptığı meta-analizde çok düşük doğum ağırlıklı preterm yenidoğanlarda probiyotik verilen grup tam enteral beslenmeye kontrol grubundan daha erken geçiş sağlamıştır. Samantha ve ark. (73) da *Bifidobacterium infantis*, *bifidum* ve *longum* ile beraber *Lactobacillus acidophilus* desteği yapılan grubun daha erken full enteral beslenmeye geçtiğini ve hastanede kalış süresinin de azaldığını göstermişlerdir. Soo Jeong Lee ve ark.'nın (39) yaptıkları çalışmada 37 gebelik haftasının altında doğan 73 bebeğe beslenmeye başlar başlamaz *Lactobacillus acidophilus* içeren probiyotik desteği yapılmış. Probiyotik desteği sonrası 14. gün gaita örnekleri incelendiğinde, probiyotik desteği yapılan pretermelerde %37 oranında lactobacillus kolonizasyonu olduğunu görmüşler. Ancak Rouge ve ark. (74) aşırı düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda *Bifidobacterium longum* ve *Lactobacillus rhamnosus* desteği yapılarak tam oral beslenmeye geçişte üstünlük sağlamadıklarını, bunun yanında doğum ağırlığı 1000 gramın üstünde olan yenidoğanlarda tam oral beslenmeye geçiş süresinde kısalma olduğunu göstermişlerdir.

Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler postnatal ilk zamanlar doğum kilolarının %10-15'ini kaybederler. İdeal büyüme, aynı gebelik yaşındaki sağlıklı bir fetusun büyüme hızına benzer olmalıdır. 500-1500 gram arası preterm bebeklerde büyüme geriliği doğumda %22 iken postkonsepsiyonel 36. haftada %97 dir (77). Mohan ve ark. (40) 37 haftanın altında doğan preterm bebeklerde yaptıkları çalışmada antibiyotik tedavisi alan prematürelere verilen *Bifidobacterium Lactis* içeren probiyotik kullanılan çalışma grubunda kilo alımının kontrol grubuna göre 4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Hu XY ve ark. (78) çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde günde 2 kez 0.25 gr probiyotik desteği verilmesinin beslenme intoleransını azalttığını ve kilo alımının daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Yine çok düşük doğum ağırlıklı bebekler üzerinde Sarı ve ark.(79) yaptığı çalışmada probiyotik desteği yapılan grupta beslenme intoleransının istatistiksel olarak

daha az olduğu görülmüştür. Ancak 14. gün ve 28. gün kilo alımları arasında istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır.

8. Yenidoğan Sarılığı

Sarılık yenidoğan döneminde birçok nedene bağlı olarak görülen klinik bir tablodur. Özellikle çok düşük doğum ağırlıklı ve beslenemeyen bebeklerde bu risk daha da artar. Demirel ve ark. (80) yaptığı bir çalışmada 1500 gram veya 32 haftanın altındaki bebeklere *S. boulardii* oral olarak verilmiş. Probiyotik verilen grupta hem beslenme intoleransının daha az olduğu hem de fototerapi süresinin daha kısa olduğu görülmüştür. Term bebeklerde yapılan başka bir çalışmada ise anne sütünün sarılığı olan ve olmayan bebeklerin anne sütünün ve gaita içerikleri karşılaştırılmış. Anne sütündeki *Bifidobacterium bifidum* ve fekal *B. bifidum*, *B. adolescentis* ve *B. longum* konsantrasyonları ile bilirubin seviyeleri arasında ters korelasyon bulunmuştur. Böylece probiyotiklerin sarılığa olumlu etkisi olduğu gösterilmiş (81).

9. Diğer Kullanım Alanları

Probiyotiklerin gastrointestinal sistemin yanısıra birçok sistem üzerinede olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. Probiyotiklerin kullanıldığı durum ve hastalıklar şunlardır: antibiyotik ilişkili ishallerin tedavisi, *rotavirus* ishallerinin kontrolü, *Helicobacter pylori*'ye bağlı ülserlerin önlenmesi, laktoz malabsorpsiyonu semptomlarının azaltılması, enflamatuvar barsak hastalıklarının kontrolü, besin alerjisi semptomlarının hafifletilmesi, immün sistemin güçlendirilmesi (mukoza ilişkili lenfoid dokuyu aktive eder, Th hücre yanıtını düzenler, antioksidan etkileri stimüle eder, potansiyel olarak patojen olabilecek mikroorganizmaları kontrol eder, endotoksin oluşumunu azaltır, IgA yapımını stimüle eder, IgE yapımını baskılar, nitrik oksit yapımını stimüle eder, sitokin yanıtını düzenler, makrofaj işlevlerini stimüle eder, “natural killer” hücre aktivitesini stimüle eder, apoptozisi stimüle eder), aşılara adjuvan etki, serum kolesterol düzeylerinin düşürülmesi, kanser oluşumunu başlatan fekal enzimlerin azaltılması (mutajenlerin azaltılması), diş çürüklerine neden olan

mikroorganizmalara karşı antagonistik etki, vajinal kandidiyazis kontrolü, üriner sistem enfeksiyonlarının kontrolü, büyüme ve koagülasyon faktörlerinin üretimi, operasyonlardan sonra sepsis sıklık ve şiddetinin azaltılması, toksik karaciğer zedelenmelerinde hücre hasarlanma derecesi, mortalite ve klinik belirtileri azaltmasıdır (8,18,35).

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Çalışma Grubunun Seçimi ve Yöntem

Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen 32 hafta ve altında veya 1500 gram ve altında doğan preterm bebeklerde prospektif randomize kontrollü olarak düzenlendi. Çalışmaya toplam 110 prematüre bebek alındı. Probiyotik verilen birinci grupta 70 bebek, kontrol grubunda 40 bebek vardı. Preterm bebeklere probiyotik randomize olarak verildi. Konjenital anomalisi olan, bağırsak operasyonu geçiren, kromozomal anomalisi olan, metabolik hastalık tanısı alan ve ilk haftada kaybedilen, akut hastalık, ağır sepsis atağında olan bebekler çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan bebeklere probiyotik olarak *Lactobacillus rhamnosus* (4.1×10^8 CFU) + *Lactobacillus casei* (8.2×10^8 CFU) + *Lactobacillus plantorum* (4.1×10^8 CFU) + *Bifidobacterium animalis* (4.1×10^8 CFU) (NBL probiyotik®) seçildi. Tüm hastalar anne sütü ile ilk günden minimal enteral beslenmeye başlandı. Anne sütü alamayan bebekler mama ile, anne sütü yetmeyenler ise anne sütü ve mama ile karışık olarak beslendi. Probiyotik desteği bir öğündeki beslenme miktarı 2cc nin üzerine çıkıldığında başlandı. Probiyotik alan gruptaki tüm preterm yenidoğan bebeklere aynı şekilde, direkt olarak oral yolla ve anne sütü veya mamanın içine karıştırılarak minimal beslenmeye başlanır başlanmaz verildi. Preterm bebeklerin beslenmelerinin artırılmasını takiben 2x1 dozunda yattığı süre içinde her gün verildi. Çalışma Uludağ Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca onaylandı (Etik kurul onay no: 2012-13/16). Çalışma grubundaki preterm yenidoğan bebeklerin anne ya da babalarından yazılı onam alındı.

Çalışmaya alınan tüm bebeklerin prenatal özellikleri (maternal faktörler); anne yaşı, annenin gebelik sayısı, canlı doğum sayısı, yardımcı üreme teknikleri varlığı, annenin kullandığı ilaçlar, diğer prenatal risk faktörleri (antenatal steroid tedavisi, erken membran rüptürü, preeklampsi), natal ve postnatal, yenidoğan yoğun bakım izlemi sırasındaki demografik özellikleri; cinsiyet, çoğul gebelik varlığı, doğum şekli, gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, Apgar skoru, klinik özellikleri, surfaktan ihtiyacı, ventilatörde kalma

(nazal,entübe), yapılan girişimler (umbilikal,santral katater), TPN süresi, H2 bloker verilmesi, postnatal steroid uygulaması, kan ürünü transfüzyonu öyküsü, antibiyotik kullanım süresi, antifungal profilaksi, hastane kalış süresi kaydedildi.

Sepsis tanısı klinik bulguların yanısıra; akut faz reaktanlarında yükseklik olan ve kültürde üremesi olan kültürle kanıtlanmış olan vakalara konu (55).

Hastaların kan, beyin omurilik sıvısı, idrar kültür örnekleri alındı ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikrobiyoloji Laboratuvarında çalışıldı. Kültürler BACTEC yöntemi ile BACTEC 9240 cihazı (Becton Dickinson, Germany) ile değerlendirildi.

Beslenmeleri anne sütü, formula ya da karışık (anne sütü+formula) olarak belirtildi. Bebeklerin ilk beslenmeye başladıkları, ilk probiyotik verildiği, tam doza çıkıldığı, 100 ml/kg/güne ve 150 ml/kg/güne çıkıldığı geçildiği günler kaydedildi. Beslenmeye çalışıldığında abdominal distansiyon, gastrik rezidü veya kusma saptandığında, beslenme intoleransı epizodu kabul edilerek beslenme durduruldu. Hastanedeki yattıkları süre içerisindeki 14. ve 28. gün ve taburculuktaki kilo alımları hesaplandı. Hastaların preterm morbiditeleri olan NEK, intraventriküler hemoraji (İVH) bronkopulmoner displazi (BPD) ve prematüre retinopatisi (ROP) oranları ve bunlara bağlı mortaliteleri belirlendi. NEK tanısı klinik ve radyolojik bulgulara dayanarak konuldu ve hastalar modifiye Bell Kriterlerine göre 3 evreye ayrıldı (Tablo 5) (51). NEK kuşkusu olan tüm olgular 6 saatte bir seri radyografilerle takip edildi. Abdominal distansiyon, gastrik rezidü, kusma, kanlı gaita, beslenme intoleransı gibi bulgular NEK'in klinik bulguları olarak kabul edildi. ROP, uluslararası ROP sınıflandırmasına göre sınıflandırıldı. Evre 3 ve 4 ROP, proliferatif retinopati olarak tanımlandı (82). BPD, doğumdan sonraki 28. günde veya postmenstrüel 36. haftada oksijen ihtiyacının devam etmesi olarak tanımlandı (83). IVH kranial ultrasonografi ile değerlendirildi ve Papile sınıflamasına göre gruplandırıldı (84).

Probiyotik desteği sırasındaki fototerapi ihtiyaçları, sarılık başlangıç zamanları, süreleri ve maksimum bilirubin değerleri kaydedildi. Bilirubin lmleri venöz kan rneğinde 'Dade Behring' otoanalizöründe ölçüldü. Fototerapi ve kan değişim sınırları Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Protokollerine göre belirlenmiştir (85).

Hastaların yoğun bakıma yatış kilo, baş çevresi persentilleri ile çıkış kilo, baş çevresi persentilleri tespit edildi. Probiyotik desteği verilen gruptaki yan etkiler kaydedildi. Böylece probiyotik desteği verilen ve verilmeyen 2 grup arasındaki özellikler, beslenme intoleransı, NEK, sepsis ve diğer morbiditeler karşılaştırıldı.

2. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher's Exact Test, Fisher-Freeman-Halton Test ve Yates Continuity Correction test (Yates düzeltmeli Ki-kare) kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.01$ ve $p < 0.05$ düzeylerinde değerlendirildi. Enter Lojistik regresyon analizi yapıldı.

BULGULAR

Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen 32 hafta ve altında veya 1500 gram ve altında doğan preterm bebeklerde yapıldı. Bu hastaların %63.6'sı (n=70) probiyotik verilen, %36.4'ü (n=40) kontrol grubunda olmak üzere toplam 110 bebekten oluşuyordu. Çalışmaya katılan bebeklerin %58.2'i (n=64) erkek, %41.8'i (n=46) kız bebektir.

Tablo-6: Demografik özelliklerin dağılımı

	Toplam (n=110)		Probiyotik (n=70)		Kontrol (n=40)		P	
	Min-Mak	Ort±SD	Min-Mak	Ort±SD	Min-Mak	Ort±SD		
Gestasyon haftası	24-32	29.5±1.8	24-32	29.7±1.9	25-32	29.3±1.7	^a 0.321	
Doğum kilosu (gr)	680-1500	1228.5±253.5	695-1500	1228.8±257	680-1500	1228±249	^a 0.988	
Doğum baş çevresi (cm)	23-33	27.4±2.0	23-31	27.4±2.1	23-33	27.3±2.2	^a 0.833	
	n	%	n	%	N	%		
Gestasyon haftası (GH)	≤28 GH	30	27.3	16	22.9	14	35.0	^c 0.368
	29-30 GH	44	40.0	29	41.4	15	37.5	
	≥31 GH	36	32.7	25	35.7	11	27.5	
Doğum ağırlığı	≤1000 gr	26	23.6	18	25.7	8	20.0	^c 0.748
	1001-1250 gr	27	24.5	16	22.9	11	27.5	
	>1250 gr	57	51.8	36	51.4	21	52.5	
Cinsiyet	Erkek	64	58.2	45	64.3	19	47.5	^d 0.130
	Kız	46	41.8	25	35.7	21	52.5	
Doğum kilo persentil	< 10 p	20	18.2	14	20.0	6	15.0	^c 0.326
	10-50 p	70	63.6	41	58.6	29	72.5	
	50-90 p	20	18.2	15	21.4	5	12.5	
Doğum baş çevresi persentil	< 10 p	19	17.3	10	14.3	9	22.5	^c 0.531
	10-50 p	69	62.7	45	64.3	24	60.0	
	50-90 p	22	20.0	15	21.4	7	17.5	

^aStudent-t Test

^bMannWhitney U Test

^cPearson Ki-kare Testi

^dYates' ContinuityCorrection Test

*p<0.05 **p<0.01

Tüm olguların gestasyon haftaları 24 ile 32 hafta arasında değişmekte olup, ortalama 29.5±1.8 haftadır. Tüm olguların %27.3'ünün

(n=30) gestasyon haftası 28 haftadan az, %40'ının (n=44) 29 ile 30 hafta arası ve %32.7'sinin (n=36) 31 hafta ve daha fazla olduğu görüldü. Tüm bebeklerin doğum kilosu ölçümleri 680 ile 1500 gr arasında değişmekte olup, ortalama $1228.5 \pm 253,5$ gramdı. Tüm bebeklerin doğum baş çevresi ölçümleri 23 ile 33 cm arasında değişmekte olup, ortalama 27.4 ± 2.1 cm'dir. Gruplara göre bebeklerin gestasyon haftaları, doğum baş çevresi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6, $p > 0.05$). Tüm bebeklerin %23.6'sının (n=26) doğum ağırlığı 1000 gramdan az, %24.5'inin (n=27) 1001 ile 1250 gr arasında, %51.8'inin (n=57) 1250 gramdan fazladır. Tüm bebeklerin %12.8'sinin (n=20) doğum kilo persentil düzeyi 10 p altında, %63.6'sının (n=70) 10 ile 50 p arasında, %18.2'sinin (n=20) 50 ile 90 p arasındaydı. Tüm bebeklerin %17.3'ünün (n=19) doğum baş çevresi persentil düzeyi 10 p altında, %62.7'sinin (n=69) 10 ile 50 p arasında, %20'sinin (n=22) 50 ile 90 p arasında bulundu. Gruplara göre bebeklerin doğum kilo ve baş çevresi persentil düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6, $p > 0.05$). Tüm bebeklerin %58.2'i (n=64) erkek, %41.8'i (n=46) kızdır. Gruplara göre bebeklerin cinsiyet dağılımında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0.05$).

Tablo-7: Hasta grubunda probiyotik kullanım bilgilerinin dağılımı

Hasta Grubu	Min-Max(gün)	Ort\pmSD(gün)
Probiyotik verildiği gün	2-7	4.32 \pm 1.58
Probiyotik aldığı süre	8-72	36.50 \pm 16.58
Tam doza çıkıldığı gün	3-20	9.83 \pm 3.43

Probiyotik verilen grupta probiyotik desteğin başladığı gün 2 ile 7 arasında değişmekte olup, ortalama 4.3 ± 1.5 gün olarak saptandı. Bebeklerin probiyotik aldığı süre 8 ile 72 gün arasında değişmekte olup, ortalama 36.50 ± 16.58 gündür. Tam doza çıkıldığı gün 3 ile 20 arasında değişmekte olup, ortalama 9.8 ± 3.4 gündü (Tablo 7).

Tablo-8: Antenatal özelliklerin değerlendirilmesi

		Toplam (n=110)		Probiyotik(n=70)		Kontrol (n=40)		P
		n	%	N	%	N	%	
Çoğul gebelik	Yok	83	75.5	49	70.0	34	85.0	0.126
	Var	27	24.5	21	30.0	6	15.0	
Preeklampsi	Yok	52	47.3	37	52.9	15	37.5	0.176
	Var	58	52.7	33	47.1	25	62.5	
EMR	Yok	96	87.3	60	85.7	36	90.0	0.725
	Var	14	12.7	10	14.3	4	10.0	
Antenatal steroid	Yok	56	50.9	37	52.9	19	47.5	0.732
	Var	54	49.1	33	47.1	21	52.5	
Antenatal antibiyotik	Yok	96	87.3	60	85.7	36	90.0	0.725
	Var	14	12.7	10	14.3	4	10.0	

Yates' Continuity Correction Test

EMR: Erken membran rüptürü

Tüm olguların anne yaşları 20 ile 45 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 30.25 ± 5.85 yıldır. Gruplara göre olguların anne yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Tüm olguların %24.5'inde ($n=27$) çoğul gebelik, %52.7'sinde ($n=58$) preeklampsi vardı. Gruplara göre olgularda çoğul gebelik ve preeklampsi oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Tüm olguların %12.7'sinde ($n=14$) erken membran rüptürü (EMR) gelişmiş ve %12.7'sinde ($n=14$) antenatal antibiyotik kullanılmıştı. Tüm olguların %49.1'ine ($n=54$) antenatal dönemde steroid verilmişti. Gruplara göre olgularda EMR görülme, antenatal antibiyotik uygulanma ve antenatal steroid verilme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 8, $p > 0.05$).

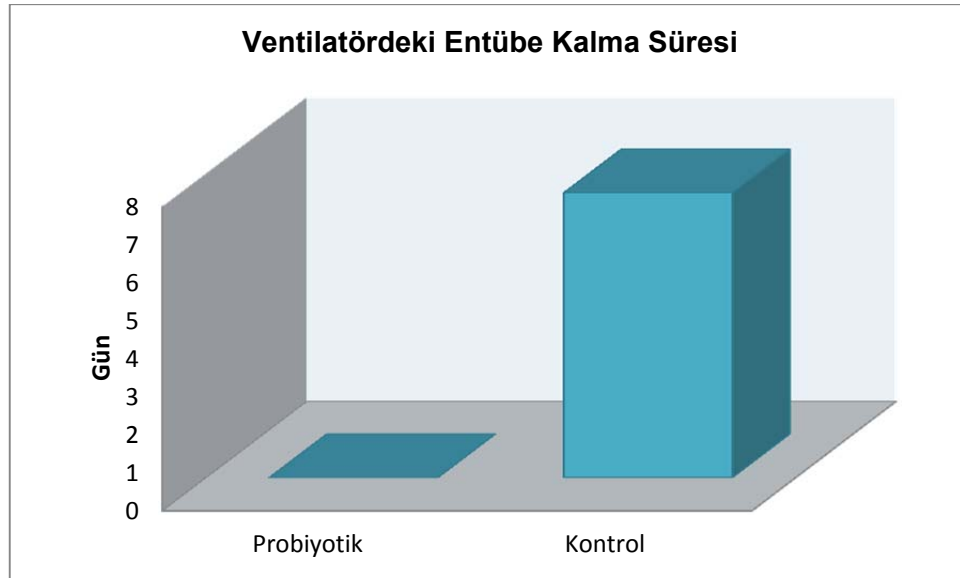
Tablo-9: Klinik özelliklerin dağılımı

	Toplam (n=110)		Probiyotik(n=70)		Kontrol (n=40)		^a p	
	Min- Max	Ort±SD	Min- Max	Ort±SD	Min- Max	Ort±SD		
APGAR 1.dakika skoru	1-9	5.88±2.10 (6.0)	1-9	6.24±1.84 (7.0)	0-9	5.25±2.38 (6.0)	0.104	
APGAR 5. dakika skoru	2-10	7.80±1.45 (8.0)	4-10	8.04±1.24 (8.0)	2-10	7.38±1.69 (8.0)	0.069	
Oksijen alma süresi; (gün)	0-150	36.69±30.54 (29.0)	0-150	33.19±28.7 8 (28.0)	5-140	42.83±32.8 6 (36.0)	0.113	
TPN alma süresi; (gün)	3-55	16.69±9.14 (15.0)	5-30	13.63±5.29 (12.0)	3-55	22.05±11.7 4 (20.0)	0.001**	
Hastanede yatış süresi; (gün)	9-138	45.11±26.68 (39.0)	14-138	41.91±22.7 0 (35.0)	9-135	50.70±32.0 6 (42.0)	^b0.257	
H2 bloker kullanma süresi; (gün)	0-25	4.25±6.08 (0.0)	0-20	2.97±4.72 (0.0)	0-25	6.48±7.48 (5.0)	^a0.010*	
Transfüzyon sayısı; (n)	0-15	3.13±3.13 (2.0)	0-15	2.44±2.64 (2.0)	0-15	4.33±3.58 (3.5)	^a0.004**	
Antibiyotik kullanma süresi; (gün)	7-120	37.15±22.64 (30.0)	8-110	33.01±18.2 7 (28.0)	7-120	44.40±27.5 2 (40.0)	0.037*	
	n	%	n	%	N	%		
IVF	Yok	92	83.6	55	78.6	37	92.5	^b0.103
	Var	18	16.4	15	21.4	3	7.5	
Doğum şekli	Sezeryan	89	80.9	58	82.9	31	77.5	^b0.663
	NVY	21	19.1	12	17.1	9	22.5	
Surfaktan alımı (RDS)	Yok	52	47.3	38	54.3	14	35.0	^b0.080
	Var	58	52.7	32	45.7	26	65.0	
Entübasyon	Yok	58	52.7	46	65.7	12	30.0	^b0.001**
	Var	52	47.3	24	34.3	28	70.0	
IUBG	Yok	86	78.2	53	75.7	33	82.5	^b0.556
	Var	24	21.8	17	24.3	7	17.5	
Konvülziyon	Yok	92	83.6	64	91.4	28	70.0	^b0.008**
	Var	18	16.4	6	8.6	12	30.0	
PDA	Yok	65	59.1	42	60.0	23	57.5	^b0.956
	Var	45	40.9	28	40.0	17	42.5	
İlaç kullanımı H2 Bloker		50	45.5	27	38.6	23	57.5	^b0.086
Postnatal steroid		8	7.3	4	5.7	4	10.0	^c0.459
Antifungal profilaksi		7	6.4	6	8.6	1	2.5	^c0.419
Apgar 1	0-3	16	14.5	6	8.6	10	25.0	
	4-6	43	39.1	28	40.0	15	37.5	
	>7	51	46.4	36	51.4	15	37.5	
Apgar 5	0-3	2	1.8	0	0	2	5.0	
	4-6	12	10.9	5	7.1	7	17.5	
	>7	96	87.3	65	92.9	31	77.5	

TPN: Total parenteral nutrisyon, IVF: In vitro fertilizasyon, NVY: Normal vajinal yolla doğum, RDS: Respiratuar distres sendromu, İUBG: İntrauterin büyüme geriliği, PDA: Patent duktus arteriosus

Tüm olguların hastanede yatış süreleri 9 ile 138 gün arasında değişmekte olup, ortalama 45.1 ± 26.6 gündü. Gruplara göre olguların hastanede yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 9 $p > 0.05$). Tüm bebeklerin 1. dakika APGAR skorları ortalama 5.88 ± 2.10 , 5. dakika APGAR skorları ortalama 7.80 ± 1.45 olarak saptandı ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 9, $p > 0.05$).

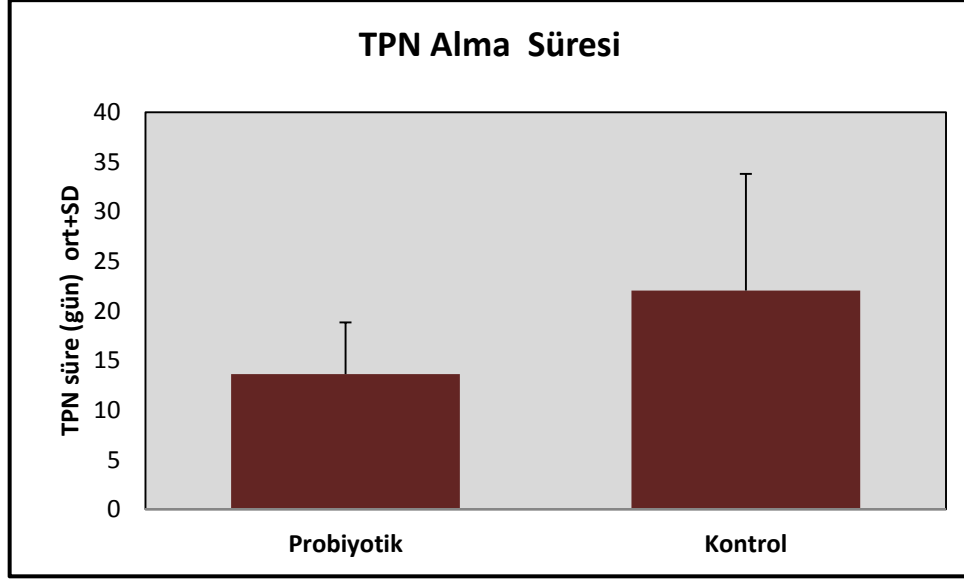
Tüm bebeklerde nazal ventilasyonda kalma süreleri 0 ile 72 gün arasında değişmekte olup, ortalama 13.24 ± 15.47 gündü. Gruplara göre nazal ventilasyonda kalma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Tüm bebeklerde ventilatörde entübe olarak izlenme süreleri 0 ile 110 gün arasında değişmekte olup, ortalama 9.15 ± 19.17 gün olarak saptandı. Probiyotik alan gruptaki bebeklerin entübe izlenme süresi, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü ($p = 0.001$; $p < 0.01$) (Şekil 2). Tüm bebeklerin oksijen alma süreleri 0 ile 150 gün arasında değişmekte olup, ortalama 36.69 ± 30.54 gün olarak bulundu. Gruplara göre bebeklerin oksijen alma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 9, $p > 0.05$).



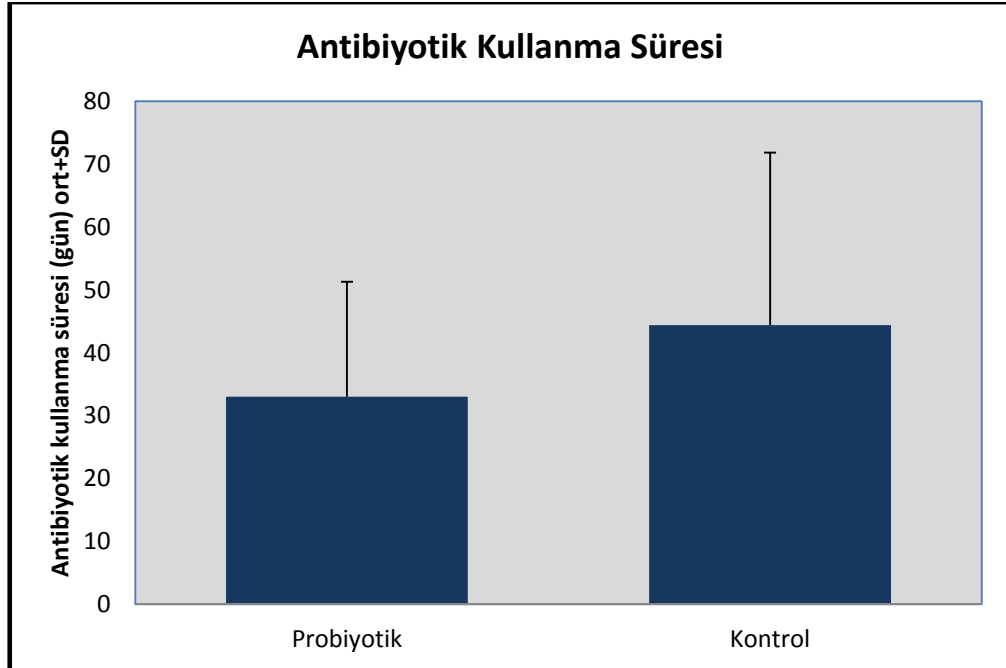
Şekil-2: Gruplara göre entübe kalma süreleri

Tüm bebeklerin total parenteral nutrisyon (TPN) alma süreleri 3 ile 55 gün arasında değişmekte olup, ortalama 16.69 ± 9.14 gündü. Probiyotik alan

grubun bebeklerin TPN alma süresi, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulundu ($p=0.001$; $p<0.01$) (şekil 3). Tüm bebeklerin antibiyotik kullanma süreleri 7 ile 120 gün arasında değişmekte olup, ortalama 37.15 ± 22.64 gündü. Probiyotik alan grubun antibiyotik kullanma süresi, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü (Tablo 9, $p=0.037$; $p<0.05$) (şekil 4).

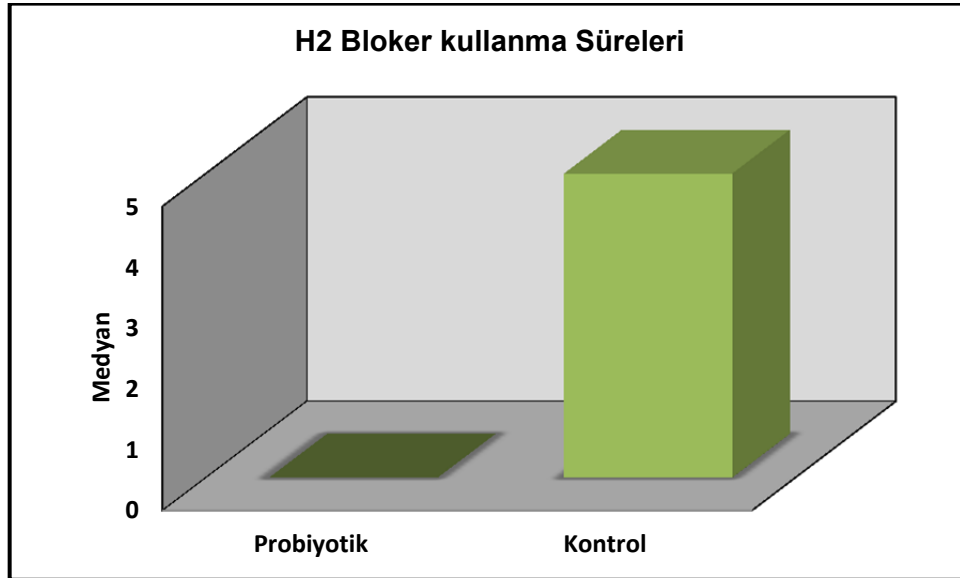


Şekil-3: Gruplara göre TPN alma süreleri (TPN: Total parenteral nutrisyon)



Şekil-4: Gruplara göre antibiyotik kullanma süreleri

Tüm olgularda H2 bloker kullanma süreleri 0 ile 25 gün arasında değişmekte olup, ortalama 4.25 ± 6.08 gün olarak bulundu. Probiyotik alan gruptaki olguların H2 bloker kullanma süresi, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0.010$; $p<0.05$). Tüm olguların %45.5'i ($n=50$) H2 bloker tedavisi, %7.3'ü ($n=8$) postnatal dönemde intravenöz steroid, %6.4'ü ($n=7$) ise antifungal profilaksi almıştır. Gruplara göre olguların H2 bloker ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da probiyotik grubunda kontrol grubuna göre düşük olması dikkat çekicidir ($p=0.086$; $p>0.05$) (şekil 5). Gruplara göre olguların postnatal steroid kullanma ve antifungal profilaksi verilme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 9, $p>0.05$).



Şekil-5: Gruplara göre H2 Bloker kullanma süreleri

Tüm bebeklerde transfüzyon sayısı 0 ile 15 arasında değişmekte olup, ortalama 3.13 ± 3.13 olarak saptandı. Probiyotik alan grubun transfüzyon ihtiyacı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p=0.004$; $p<0.01$).

Tüm bebeklerin %16.4'ünde ($n=18$) invitro fertilizasyon (IVF) öyküsü vardı. Doğumların %80.9'u ($n=89$) sezaryen ile, %19.1'i ($n=21$) normal vajinal yolla gerçekleşmişti. Bebeklerin %21.8'inde ($n=24$) intrauterin büyüme geriliği (IUBG) vardı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 9, $p>0.059$).

Tüm bebeklerin %47.3'ünde (n=52) entübasyon ihtiyacı oldu. Tüm hastaların %52.7'sinde (n=58) respiratuar distress sendromu saptanarak surfaktan verildi. Hastaların %40.9'unda (n=45) patent duktus arteriosus saptanmıştı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0.080; p>0.05). Tüm bebeklerin %16.4'ünde (n=18) konvülsiyon görüldü. Probiyotik grubundaki bebeklerde konvülsiyon görülme oranı, kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı düşüktü (Tablo4, p=0.008; p<0.01).

Tablo-10: IVH, ROP ve BPD dağılımı

		Toplam (n=110)		Probiyotik (n=70)		Kontrol (n=40)		p
		n	%	n	%	n	%	
	Yok	98	89.1	64	91.4	34	85.0	
IVH	Evre 1	5	4.5	3	4.3	2	5.0	
Evresi	Evre 2	5	4.5	2	2.9	3	7.5	^a 1.000
	Evre 3	2	1.8	1	1.4	1	2.5	
	Yok	86	78.2	57	81.4	29	72.5	
ROP	Evre 1	14	12.7	9	12.9	5	12.5	
Evresi	Evre 2	4	3.6	2	2.9	2	5.0	^a 0.622
	Evre 3	6	5.5	2	2.9	4	10.0	
	Yok	62	56.4	43	61.4	19	47.5	
BPD	Hafif	23	20.9	14	20.0	9	22.5	
Evresi	Orta	12	10.9	6	8.6	6	15.0	^b 0.810
	Ağır	13	11.8	7	10.0	6	15.0	

^aFisher-Freeman-Halton Test

^bPearson Ki-kare Testi

IVH: İntraventriküler hemoraji, ROP: Prematüre retinopatisi, BPD: Bronkopulmoner displazi

IVH dağılımı hastaların %4.5'inde (n=5) evre 1, %4.5'inde (n=5) evre 2 ve %1.8'inde (n=2) evre 3 görüldü. Tüm bebeklerin %12.7'sinde (n=14) evre 1, %3.6'sında (n=4) evre 2, %5.5'inde (n=6) evre 3 görülmektedir. Hastalardaki bronkopulmoner displazi (BPD) dağılımı %20.9'unda (n=23) hafif, %10.9'unda (n=12) orta ve %11.8'inde (n=13) ağır evre görüldü.

Tablo-11: NEK ve nozokomiyal sepsis dağılımları

		Toplam (n=110)		Probiyotik(n=70)		Kontrol (n=40)		p
		n	%	n	%	n	%	
NEK evresi	Yok	106	96.4	70	100,0	36	90.0	^a 0.016*
	Evre 2	2	1.8	0	0.0	2	5.0	
	Evre 3	2	1.8	0	0.0	2	5.0	
Nozokomiyal enfeksiyon	Yok	80	72.7	54	77.1	26	65.0	^b 0.249
	Var	30	27.3	16	22.9	14	35.0	
Nozokomiyal Sepsis	Yok	84	76.4	58	82.9	26	65,0	^b 0.059
	Var	26	23.6	12	17.1	14	35.0	

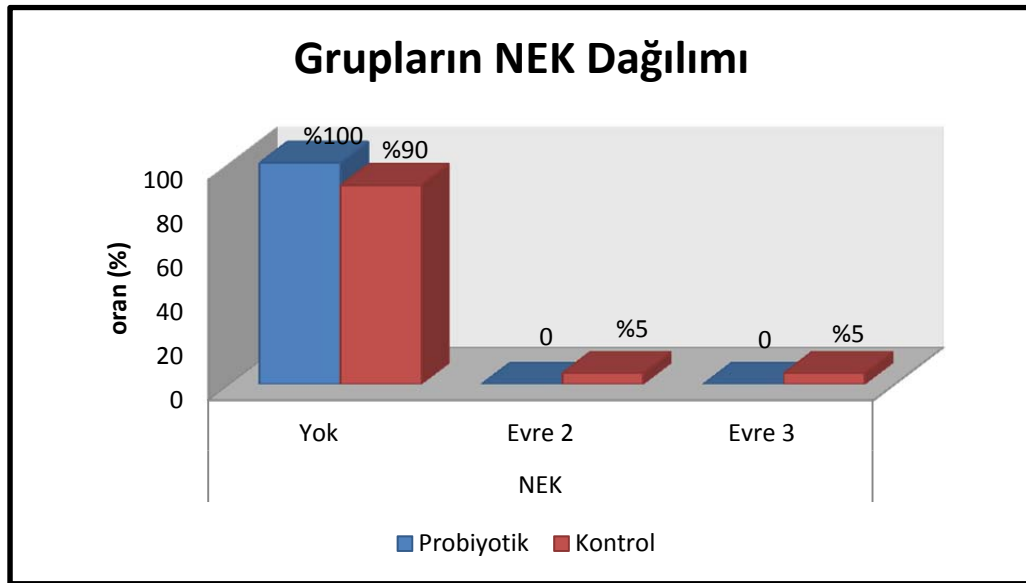
^aFisher's Exact Test

^bYates' Continuity Correction Test

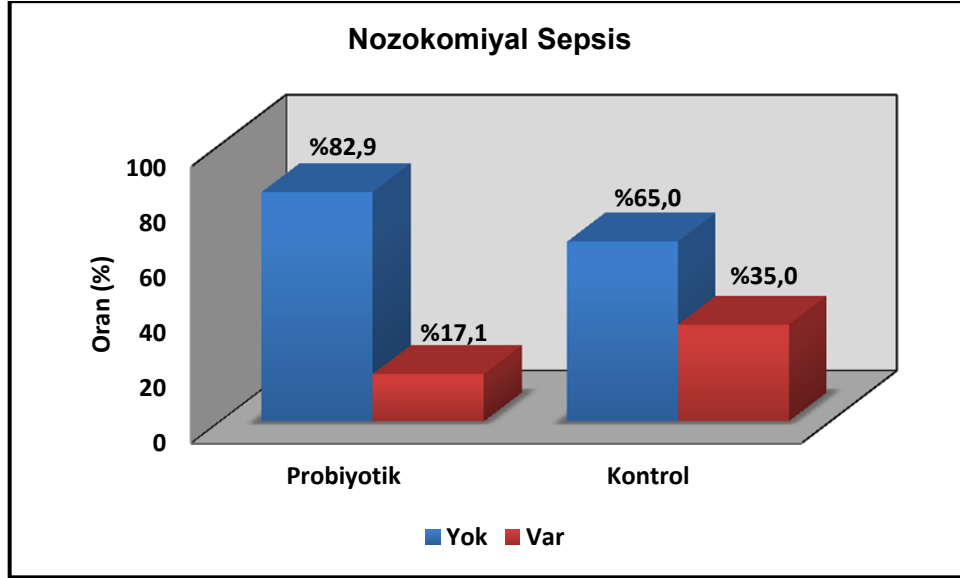
*p<0.05

NEK: Nekrotizan enterokolit

NEK olan vakalarda başlama zamanı 7 ile 45 gün arasında değişmekte olup, ortalama 17.00±18.69 gün olarak bulundu. Tüm bebeklerin %3.6'sında (n=4) olmak üzere iki bebekte (%1,8) evre 2, iki bebekte de (%1,8) evre 3 NEK görüldü. Probiyotik grubunda NEK görülme oranı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (Tablo 11, şekil 6, p=0.016; p<0.05). Nozokomiyal enfeksiyon oranı tüm bebeklerde %27.3'ünde (n=30), nozokomiyal sepsis oranı tüm bebeklerde %23.6'sında (n=26) görüldü. Gruplara göre nozokomiyal sepsis görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, probiyotik grubunun kontrol grubuna göre düşük olması dikkat çekmektedir (p=0.059, p>0.05) (şekil 7).



Şekil-6: Gruplara Göre NEK Dağılımı



Şekil-7: Gruplara göre nozokomiyal sepsis dağılımı

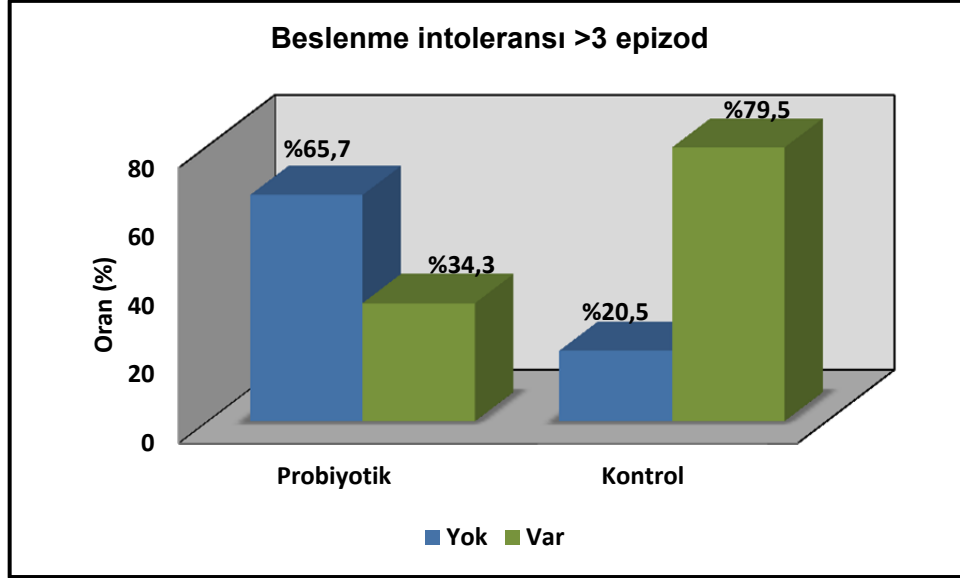
Tablo-12: Beslenmeye ilişkin özelliklerin dağılımı

		Toplam (n=110)		Probiyotik(n=70)		Kontrol (n=40)		^a p
		Ort±SD	Min-Max	Ort±SD	Min-Max	Ort±SD	Min-Max	
Beslenmeye başladığı gün;		1-88	4.1±8.4 (3.0)	1-22	2.8±2.6 (2.0)	1-88	6.2±13.4 (4.0)	0.001**
100 ml/kg güne çıkıldığı gün; (gün)		3-45	13.5±6.8 (12.0)	3-21	11.4±3.7 (11.0)	4-45	17.9±9.3 (18.0)	0.001**
150 ml/kg güne çıkıldığı gün; (gün)		5-48	16.8±6.7 (15.5)	5-25	14.7±3.9 (14.0)	7-48	21.3±8.9 (20.0)	0.001**
Kilo alımı (14 günde); (gr/kg/gün)		0-17	4.7±3.7 (4.0)	0-17	5.1±4.1 (5.0)	0-12	4.1±3.1 (4.0)	0.239
Kilo alımı (28 günde); (gr/kg/gün)		0-20	9.9±4.1 (9.0)	0-20	10.2±4.2 (10.0)	5-20	9.3±3.4 (8.5)	0.250
		N	%	n	%	n	%	
Beslenme şekli	Anne Sütü	51	46.4	37	52.9	14	35.0	^b 0.108
	Mama	26	23.6	15	21.4	11	21.4	^b 0.626
	Karma	33	30.0	18	25.7	15	37.5	^b 0.280
14.günde kalorinin %50'sienteral alınma oranı	Yok	30	27.5	6	8.6	24	61.5	^b 0.001**
	Var	79	72.5	64	91.4	15	38.5	
3 epizoddan fazla beslenme intoleransı	Yok	54	49.5	46	65.7	8	20.5	^b 0.001**
	Var	55	50.5	24	34.3	31	79.5	

^aMannWhitney U Test ^bYates' ContinuityCorrection Test **p<0.01 *p<0.05

Tüm bebeklerin beslenmeye başladığı gün ortalama 4.1 ± 8.4 gündü. Probiyotik grubundaki bebeklerde beslenmeye başladığı gün, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0.001$; $p<0.01$). Tüm bebeklerde beslenmenin 100 ml/kg/güne çıkıldığı gün 3 ile 45 gün arasında değişmekte olup, ortalama 13.59 ± 6.85 gündü. Hastaların beslenmesinin 150 ml/kg/güne çıkıldığı gün 5 ile 48 gün arasında değişmekte olup, ortalama 16.85 ± 6.71 gündü. Probiyotik grubundaki bebeklerin beslenmesinin 100 ve 150 ml/kg/güne çıkıldığı süre, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulundu (Tablo 12, $p=0,001$). Tüm bebeklerin 14 gündeki kilo alımı değerleri 0 ile 17 gr/kg/gün arasında değişmekte olup, ortalama 4.71 ± 3.72 gr olarak bulundu. Tüm bebeklerin 28 gündeki kilo alımı değerleri 0 ile 20 gr/kg/gün arasında değişmekte olup, ortalama 9.91 ± 4.01 gr olarak bulundu. Gruplara göre bebeklerin 14. ve 28. gündeki kilo alımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 12, $p>0,05$).

Tüm bebeklerin %46.4'ü sadece ($n=51$) anne sütüyle, %23.6'sı ($n=26$) mamayla, %30'u ($n=33$) anne sütü ve mama karışık olarak beslendi. Bebeklerin beslenme şekilleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Karma beslenen bebeklerde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Tüm bebeklerin %72,5'inde ($n=79$) 14. günde günlük kalorinin %50'si enteral olarak sağlandı. Özellikle probiyotik alan grupta 14. gündeki alınan günlük kalorinin %50'si enteral olma oranı, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 12, $p=0.001$; $p<0.01$). Tüm bebeklerin %50.5'inde ($n=55$) 3 epizoddan fazla beslenme intoleransı görüldü. Probiyotik verilen bebeklerde beslenme intoleransının 3 epizoddan fazla olma oranı, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı (Tablo12, $p=0.001$).



Şekil-8: Gruplara göre 3 epizoddan fazla beslenme intoleransı görülme oranı

Tablo-13: Kültür üremelerine ilişkin dağılımlar

		Toplam (n=110)		Probiyotik(n=70)		Kontrol (n=40)		p
		Min- Max	Ort±SD	Min- Max	Ort±SD	Min- Max	Ort±SD	
Kan kültüründe etken üreme günü;		1-75	24.5±21.6 (14)	5-75	25.5±23.4 (16.5)	1-69	23.7±20.8 (14)	^a 0.807
*BOS kültüründe etken üreme günü;		1-48	17.1±15.3 (13.5)	1-48	19.2±19.4 (11)	7-18	13.6±5.8 (16)	-
*İdrar kültüründe etken üreme günü;		8-35	22±9.4 (21)	8-35	22.8±10.3 (21)	18-18	18.00	-
		N	%	n	%	N	%	
Kan kültürü üremesi	Yok	83	75.5	58	82.9	25	62.5	^c 0.031*
	Var	27	24.5	12	17.1	15	37.5	
BOS kültürü üremesi	Yok	102	92.7	65	92.9	37	92.5	^b 1.000
	Var	8	7.3	5	7.1	3	7.5	
İdrar kültürü üremesi	Yok	104	94.5	65	92.9	39	97.5	^b 0.414
	Var	6	5.5	5	7.1	1	2.5	
Etkenlerin dağılımı	Yok	79	71.8	54	77.1	25	62.5	-
	Gram +	21	19.1	14	20.0	7	17.5	
	Gram -	1	0.9	0	0.0	1	2.5	
	Fungal	3	2.7	1	1.4	2	5.0	
	Gram+ ve Gram-	2	1.8	1	1.4	1	2.5	
	Gram+ ve Fungal	3	2.7	0	0.0	3	7.5	
	Gram- ve Fungal	1	0.9	0	0.0	1	2.5	

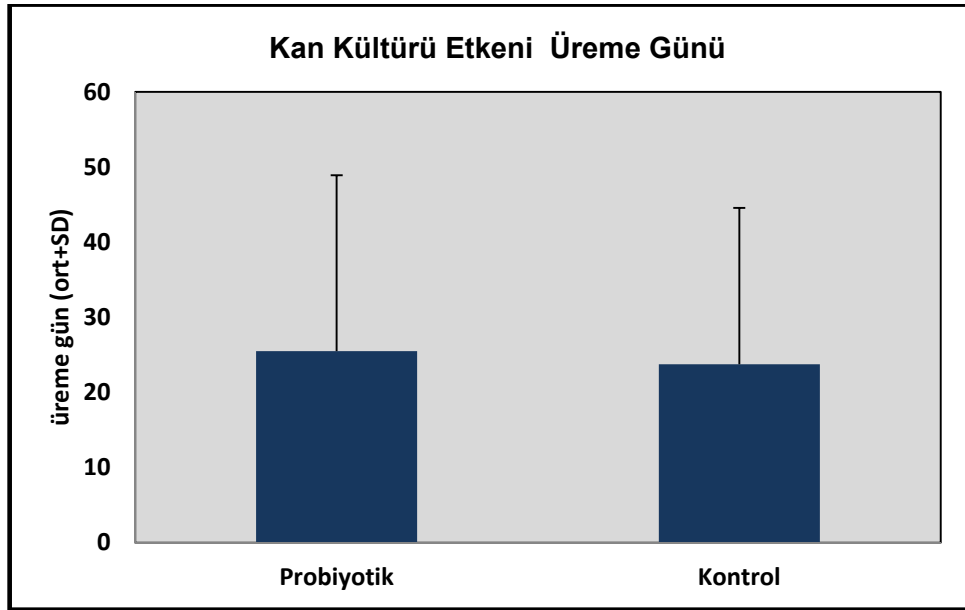
^aMannWhitney U Test

^bFisher'sExact Test

^cYates' ContinuityCorrection Test

BOS: Beyin omurilik sıvısı

Bebeklerde kan kültüründe etken üreme günü 1 ile 75 gün arasında değişmekte olup, ortalama 24.52 ± 21.65 gündü (şekil 9). Bebeklerin %48.1'inde (n=13) etken olarak *Metisilin dirençli staphylococcus epidermidis* (MRSE), %11.1'inde (n=3) *Staphylococcus capitis*, 1 bebekte (%3.7) *Vankomisin dirençli enterokok* (VRE), 1 bebekte (%3.7) *geniş spektrumlu beta-laktamaz* (ESBL) üreten *klebsiella pneumonia*, 1 bebekte *Staphylococcus hominis* (%3.7), 1 bebekte (%3.7) *Brevundimonas vesicularis*, 1 bebekte (%3.7) *Candida parapsilosis*, 1 bebekte (%3.7) *Staphylococcus hyicus*, 1 bebekte (%3.7) *Streptococcus gordonii*, 2 bebekte (%7.4) *Candida albicans*, 1 bebekte (%3.7) *Stenotrophomonas maltophilia* ve 1 bebekte (%3.7) *Streptococcus vestibularis* ve *Streptococcus sanguis* etkenleri görülmektedir. Tüm bebeklerin %24.5'inde (n=27) kan kültür üremesi olmuştur. Probiyotik alan bebeklerin yatışları boyunca kan kültüründe üreme saptanması istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (Tablo 13, $p=0.031$; $p<0.05$).



Şekil-9: Gruplara göre kan kültürü etkeni üreme günleri

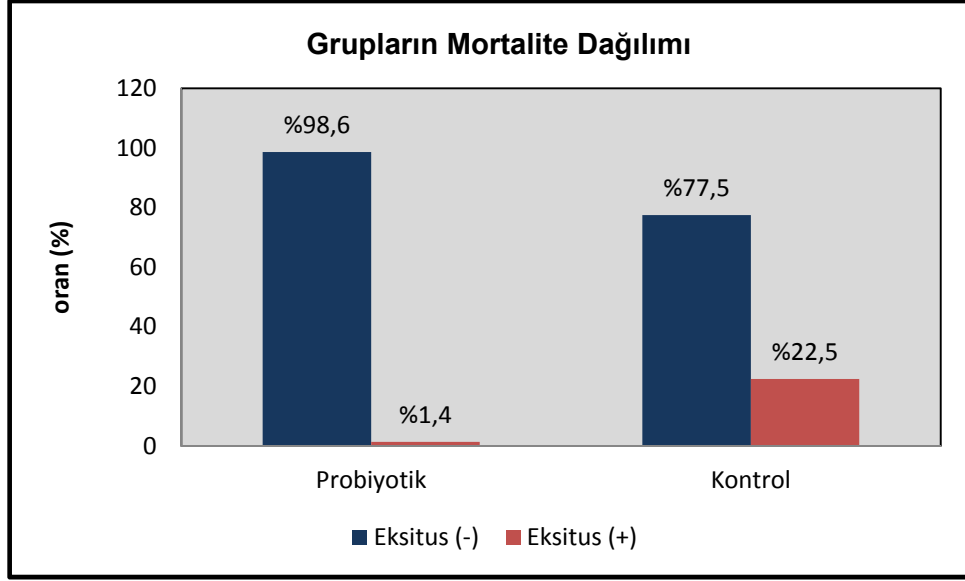
Bebeklerde BOS kültürü etkeni üreme günü 1 ile 48 gün arasında değişmekte olup, ortalama 17.13 ± 15.33 gündü. Tüm bebeklerin %7.3'ünde (n=8) BOS kültür üremesi görüldü. Bir bebekte (%12.5) BOS etkeni olarak

Streptococcus uberus, 3 bebekte (%37.5) *Enterococcus faecium*, 1 bebekte (%12.5) *Streptococcus mitis*, 1 bebekte (%12.5) *Koagülaz negatif stafilkoklar (KNS)*, 1 bebekte (%12.5) *Staphylococcus aureus*, 1 bebekte (%12.5) *Candida albicans* etkenleri görüldü. Bebeklerde idrar kültürü etkeni üreme günü 8 ile 35 gün arasında değişmekte olup, ortalama 22.00±9.49 gündür. Tüm bebeklerin %5.5'inde (n=6) idrar kültür üremesi görülmektedir. İki bebekte (%33.3) idrar kültürü etkeni olarak *Metisilin dirençli Staphylococcus epidermidis (MRSE)*, 1 bebekte (%16.7) *Serratia marcescens*, 1 bebekte (%16.7) *Candida parapsilozis*, 1 bebekte (%16.7) *Enterococcus faecium*, 1 bebekte (%16.7) *Candida tropicalis* etkenleri görülmektedir. Gruplar arasında BOS ve idrar kültüründe üreme saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 13, p>0,05).

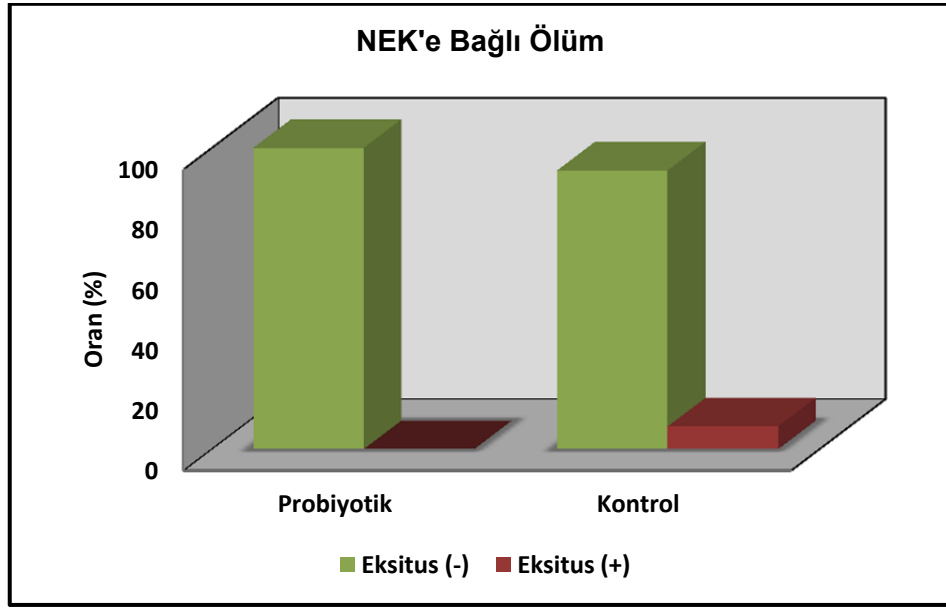
Tablo-14: Ölüm nedenleri ve oranları

		Toplam (n=110)		Probiyotik(n=70)		Kontrol (n=40)		p
		n	%	n	%	n	%	
Ölüm	Yok	100	90.9	69	98.6	31	77.5	0.001**
	Var	10	9.1	1	1.4	9	22.5	
NEK'e bağlı ölüm	Yok	107	97.3	70	100.0	37	92.5	0.046*
	Var	3	2.7	0	0.0	3	7.5	
Sepsise bağlı ölüm	Yok	104	94.5	69	98.6	35	87.5	0.023*
	Var	6	5.5	1	1.4	5	12.5	
<i>Fisher'sExact Test</i>		*p<0.05		**p<0.01				

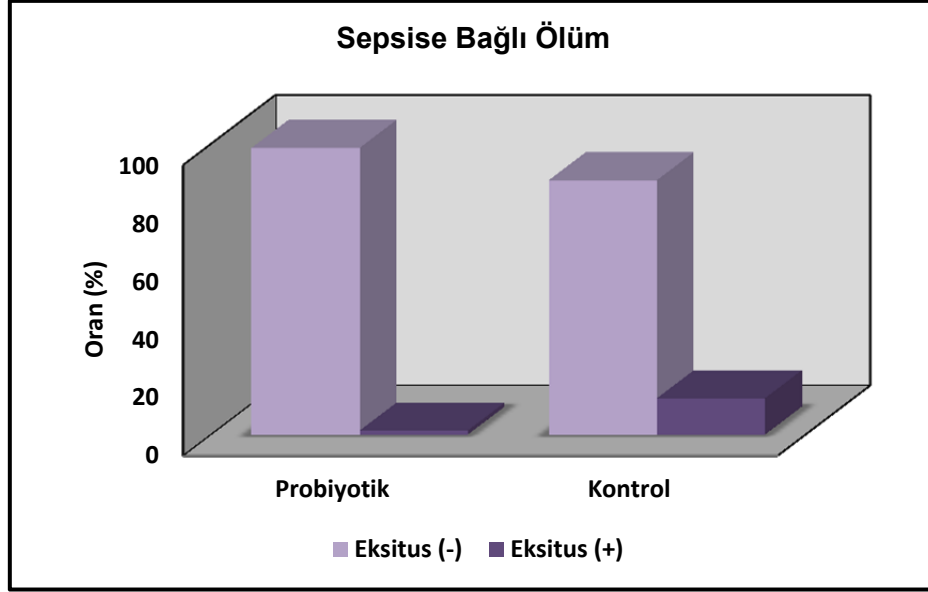
Tüm bebeklerin %9.1'inde (n=10) ölüm görülmektedir. Probiyotik alan bebeklerde ölüm oranı, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı (Tablo 14, şekil 10, p=0.001; p<0.01). Hastaların %2.7'sinde (n=3) NEK'e bağlı ölüm görüldü. Probiyotik desteği verilen grupta bebeklerde NEK'e bağlı ölüm oranı, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü (p=0.046; p<0.05). Tüm hastaların %5.5'inde (n=6) sepsise bağlı ölüm görülmektedir. Böylece probiyotik verilen gruptaki bebeklerde sepsise bağlı ölüm oranı, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü (Tablo 14, şekil 12, p=0.023; p<0.05).



Şekil-10: Gruplara göre mortalite dağılımı



Şekil-11: Gruplara göre NEK'e bağlı ölüm dağılımı



Şekil-12: Gruplara göre sepsis'e bağlı ölüm dağılımı

Tablo-15: Mortaliteye Göre Değerlendirmeler

		Mortalite (+) (n=10)		Mortalite (-) (n=100)		^a p
		Ort±SD	Medyan	Ort±SD	Medyan	
Doğum kilosu		936±228.9	955.0	1257.8±237.6	1307.5	0.001**
Gestasyon haftası		28±1.9	28.0	29.7±1.7	30.0	0.007**
APGAR 1.dk skoru		5.0±2.2	6.0	5.9±2.1	6.0	0.158
APGAR 5.dk skoru		7.0±1.1	7.0	7.8±1.4	8.0	0.015*
		N	%	N	%	
ANS	Yok	7	70.0	49	49.0	^b 0.321
	Var	3	30.0	51	51.0	
IUBG	Yok	5	50.0	81	81.0	^b 0.038*
	Var	5	50.0	19	19.0	
Preeklampsi	Yok	3	30.0	49	49.0	^b 0.328
	Var	7	70.0	51	51.0	
EMR	Yok	10	100.0	86	86.0	^b 0.356
	Var	0	0.0	14	14.0	
Kan kültür üremesi	Yok	6	60.0	77	77.0	^b 0.257
	Var	4	40.0	23	23.0	
BPD evresi	Yok	5	50.0	57	57.0	^c 0.010*
	Hafif	0	0.0	23	23.0	
	Orta	1	10.0	11	11.0	
	Ağır	4	40.0	9	9.0	
IVH evresi	Yok	10	100.0	88	88.0	-
	Evre 1	0	0.0	5	5.0	
	Evre 2	0	0.0	5	5.0	
	Evre 3	0	0.0	2	2.0	

Mortaliteye göre bebeklerin doğum kilolarına ve gestasyon haftalarına bakıldığında ölen bebeklerin doğum kiloları ve gestasyon haftaları anlamlı düzeyde düşüktü. ($p=0.007$; $p<0.01$). Ölen bebeklerin APGAR 1.dakika skorları arasında mortaliteye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, APGAR 5.dakika skorları yaşayan bebeklere göre anlamlı düzeyde düşüktü (Tablo 15, $p=0.015$; $p<0.05$).

Bebeklerdeki antenatal steroid kullanımı, preeklampsi ve erken membran rüptürü görülme oranları mortaliteye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). Ölen bebeklerde intrauterin büyüme geriliği görülme oranları arasında istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır ($p=0.038$; $p<0.05$). Bebeklerde kan kültür üremesi olanlar arasında mortaliteye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). BPD evrelerine bakıldığında; BPD evresi hafif olan bebeklerde mortalite oranı anlamlı düzeyde düşük iken, ağır olan bebeklerde mortalite oranı anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0.010$; $p<0.05$). Bebeklerin BPD düzeyi arttıkça mortalite görülme oranının arttığı söylenebilir.

Mortalite üzerine etki eden risk faktörlerinden doğum ağırlığı, gestasyon haftası, probiyotikle beslenme yapılmaması, ve IUBG'nin etkileri için lojistik regresyon analizi ile değerlendirme yapıldı.

Tablo-16: Mortalite üzerine etki eden risk faktörlerinin regresyon analizi

	p	ODDS	95,0% C.I.for EXP(B)	
			Lower	Upper
Doğum ağırlığı (<1000 gr)	0,461	2,617	0,203	33,790
Gestasyon Haftası (>31 hf)	0,040			
Gestasyon Haftası (29-30 hf)	0,042*	16,544	1,099	304,421
Gestasyon Haftası (<28 hf)	0,804	0,661	0,025	17,534
Probiyotik desteği (-)	0,004**	71,504	3,949	1294,733
Intrauterin büyüme geriliği	0,145	9,482	0,460	195,554

Mortaliteyi üzerine doğum ağırlığı, gestasyon haftası, probiyotik desteği yapılmaması ve IUBG'nin etkilerini, Enter Lojistik regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde; modelin anlamlı bulunduğu ve modelin açıklayıcılık katsayısının (%93.6) çok iyi düzeyde olduğu görüldü. Probiyotik desteği

yapılmamasının mortalite üzerine etkisinin ODDS oranı 71.5 (%95 CI:3.94-1294.73) olarak saptanmış olup, mortaliteyi 71 kat artırıyor diyebiliriz. Gestasyon haftası 29-30 arasında olanların ODDS değeri 16.54 (%95 CI:1.099-304.42) kat fazladır. Probiyotik desteği yapılmaması ve gestasyon haftasının 29-30 hf arasında olması mortalite üzerine etkili bağımsız risk faktörleridir (Tablo16).

Tablo-17: NEK Varlığına Göre Dağılımlar

		NEK (+) (n=4)		NEK (-) (n=106)	
		Min-Mak	Ort±SD	Min-Mak	Ort±SD
Doğum kilosu		680-1390	1000±325.6	690-1500	1237.2±248.2
Gestasyon haftası		27-32	29.2±2.2	24-32	29.5±1.8
Beslenmeye başladığı süre (gün)		3-12	7.5±4.2	1-88	3.9±8.5
APGAR 1.dakika skoru		1-6	3.5±2.8	0-9	5.9±2.1
APGAR 5.dakika skoru		5-8	6.5±1.2	2-10	7.8±1.4
		n	%	N	%
ANS	Yok	3	75.0	53	50.0
	Var	1	25.0	53	50.0
Mama ile beslenme	Yok	2	50.0	75	70.8
	Var	2	50.0	31	29.2
IUBG	Yok	2	50.0	84	79.2
	Var	2	50.0	22	20.8
Preeklampsi	Yok	2	50.0	50	47.2
	Var	2	50.0	56	52.8
EMR	Yok	4	100.0	92	86.8
	Var	0	0.0	14	13.2
Kan kültür üremesi	Yok	2	50.0	81	76.4
	Var	2	50.0	25	23.6

ANS: Antenatal steroid, IUBG: İntrauterin büyüme geriliği

NEK görülen bebeklerin; doğum kiloları 680 ile 1390 gr arasında değişmekte olup, ortalama 1000±325.6 gr olarak saptandı. Gestasyon haftaları 27 ile 32 hafta arasında değişmekte olup, ortalama 29.2±2.2 haftaydı. Bebeklerin beslenmeye başladığı süreler 3 ile 12 gün arasında değişmekte olup, ortalama 7.5±4.2 gün olarak saptanmıştır. Dört bebeğin ikisi sadece anne sütü, ikisi sadece mama ile beslendi. Bebeklerin APGAR 1 dakika skorları 1 ile 6 arasında değişmekte olup, ortalama 3.50±2.89 ve

APGAR 5.dakika skorları 5 ile 8 arasında değişmekte olup, ortalama 6.50 ± 1.29 olarak saptandı. Hastaların yalnızca biri antenatal steroid almış, birinde preeklampsi görülmüştü. İki bebekte intrauterin büyüme geriliği saptandı. NEK olan bebeklerin ikisinde kan kültür üremesi saptandı (Tablo 17).

Tablo-18: Sarılık bulgularının dağılımı

		Toplam (n=110)		Probiyotik (n=70)		Kontrol (n=40)		P
		Min- Max	Ort±SD	Min- Max	Ort±SD	Min- Max	Ort±SD	
Sarılık başlama zamanı; (gün)		1-5	2.4±0.8 (2.0)	1-5	2.4±0.7 (2.0)	1-5	2.3±1.0 (2.0)	^a 0.236
Sarılık süresi; (gün)		0-9	3.1±1.5 (3.0)	1-9	3.2±1.7 (3.0)	0-6	3.1±1.3 (3.0)	^a 0.982
Sarılık maksimum değeri(mg/dl)		4.1- 15.0	8.2±2.1	5.0- 12.5	8.2±2.0	4.1- 15.0	8.2±2.1	^b 0.869
		n	%	n	%	n	%	
ABO Rh uyumsuzluğu varlığı	Yok ABO Rh	89 17 4	80.9 15.5 3.6	56 13 1	80.0 18.6 1.4	33 4 3	82.5 10.0 7.5	^c 0.146
Fototerapi ihtiyacı	Yok Var	26 85	22.7 77.3	18 52	25.7 74.3	7 33	17.5 82.5	^d 0.452

^aMannWhitney U Test

^bStudent-t Test

**p<0.01

^cFisher-Freeman-Halton Test

^dYates' ContinuityCorrection Test

**p<0.01

Tüm bebeklerin %15.5'inde (n=17) ABO, %3.6'sında (n=4) Rh uyumsuzluğu görülmektedir. Tüm bebeklerde sarılık başlama zamanı 1 ile 5 gün arasında değişmekte olup, ortalama 2.45 ± 0.84 gündü. Bebeklerin sarılık süreleri 0 ile 9 gün arasında değişmekte olup, ortalama 3.16 ± 1.56 gün olarak bulundu. Tüm bebeklerin maksimum sarılık değeri 4.1 ile 15 mg/dl arasında değişmekte olup, ortalama 8.25 ± 2.06 mg/dl olarak ölçüldü. Tüm bebeklerin %77.3'üne (n=85) fototerapi verildi. Gruplara göre bebeklerin sarılık başlama zamanları, süreleri, maksimum bilirubin değerleri ve fototerapi ihtiyaçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 18, p>0,05).

Tablo-19: Doğum ve taburculuk antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması

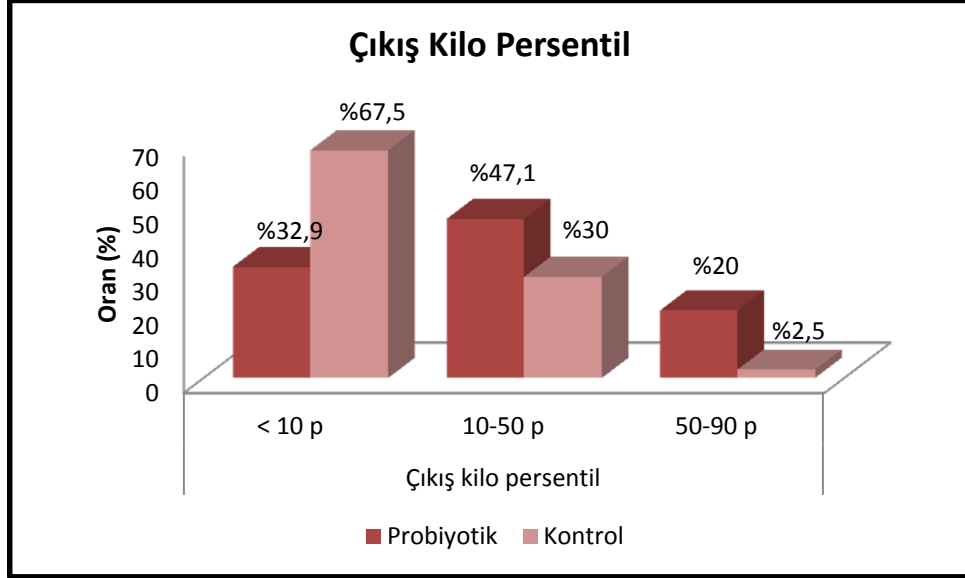
	Toplam (n=110)		Probiyotik(n=70)		Kontrol (n=40)		P	
	Min-Max	Ort±SD	Min-Max	Ort±SD	Min-Max	Ort±SD		
Doğum kilosu (gr)	680-1500	1228.5±253.5	695-1500	1228.8±257	680-1500	1228±249	^a 0.988	
Çıkış kilo (gr)	800-3890	2037.2±613.3	800-3890	2003.6±546	960-3610	2096±719	^a 0.483	
Doğum baş çevresi (cm)	23-33	27.4±2.1	23-31	27.4±2.1	23-33	27.3±2.2	^a 0.833	
Çıkış baş çevresi (cm)	25-37.5	31.2±2.3	26-36.6	30.9±1.9	25-37.5	31.64±2.8	^a 0.106	
	n	%	n	%	N	%		
Doğum ağırlığı	≤1000 gr	26	23.6	18	25.7	8	20.0	^c 0.748
	1001-1250 gr	27	24.5	16	22.9	11	27.5	
	>1250 gr	57	51.8	36	51.4	21	52.5	
Doğum kilo persentil	< 10 p	20	18.2	14	20.0	6	15.0	^c 0.326
	10-50 p	70	63.6	41	58.6	29	72.5	
	50-90 p	20	18.2	15	21.4	5	12.5	
Çıkış kilo persentil	< 10 p	50	45.5	23	32.9	27	67.5	^c 0.001**
	10-50 p	45	40.9	33	47.1	12	30.0	
	50-90 p	15	13.6	14	20.0	1	2.5	
Doğum baş çevresi persentil	< 10 p	19	17.3	10	14.3	9	22.5	^c 0.531
	10-50 p	69	62.7	45	64.3	24	60.0	
	50-90 p	22	20.0	15	21.4	7	17.5	
Çıkış baş çevresi persentil	< 10 p	39	35.5	19	27.1	20	50.0	^c 0.031*
	10-50 p	58	52.7	40	57.1	18	45.0	
	50-90 p	13	11.8	11	15.7	2	5.0	

^aStudent-t Test ^bMannWhitney U Test^cPearson Ki-kare Testi

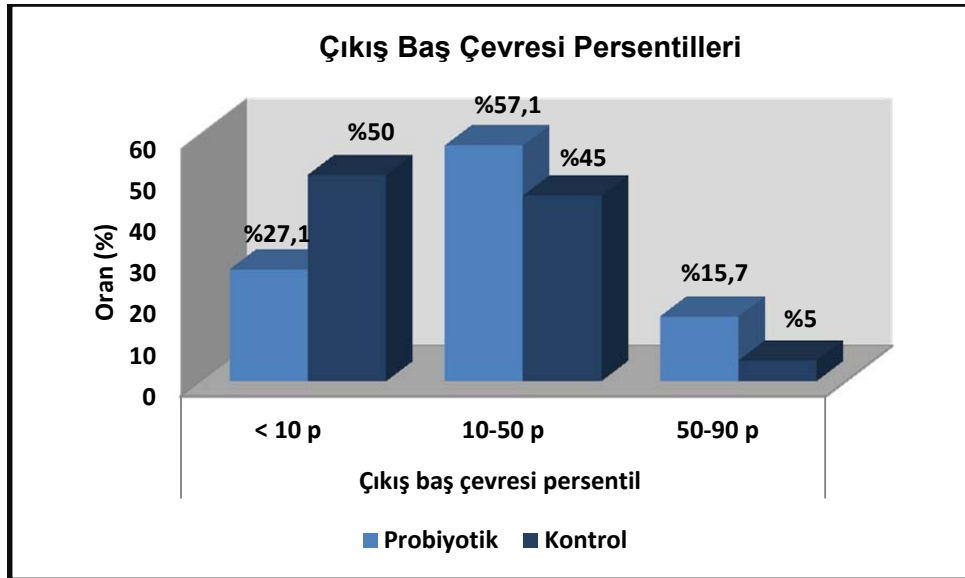
^dYates' ContinuityCorrection Test *p<0.05 **p<0.01

Tüm bebeklerin çıkış kilosu ölçümleri 800 ile 3890 gr arasında değişmekte olup, ortalama 2037.2±613.3 gramdı. Tüm bebeklerin %45.5'inin (n=50) çıkış kilo persentil düzeyi 10 persentil altında, %40.9'unun (n=45) 10 ile 50 persentil arasında, %13.6'sının (n=15) 50 ile 90 persentil arasındaydı. Probiyotik verilen gruptaki bebeklerin çıkış kilo persentil değerlerinin kontrol grubuna göre 50-90 persentil arasında olma ihtimali istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken çıkış kilo persentillerinin 10 persentil altında olma ihtimalide anlamlı düzeyde düşüktü (şekil 13, p=0,001). Tüm bebeklerin çıkış baş çevresi ölçümleri 25 ile 37.5 cm arasında değişmekte olup, ortalama 31.2±2.3 cm'di. Tüm bebeklerin %35.5'inin (n=39) çıkış baş çevresi

percentil düzeyi 10 percentil altında, %52.7'sinin (n=58) 10 ile 50 percentil arasında, %11.8'inin (n=13) 50 ile 90 percentil arasındaydı. Probiyotik verilen bebeklerin çıkış baş çevresinin 10 percentil altında olma oranı anlamlı düzeyde düşüktü (Tablo 19, şekil 14, $p < 0.05$).



Şekil-13: Gruplara göre çıkış kilo percentil dağılımı



Şekil-14: Gruplara göre çıkış baş çevresi percentil dağılımı

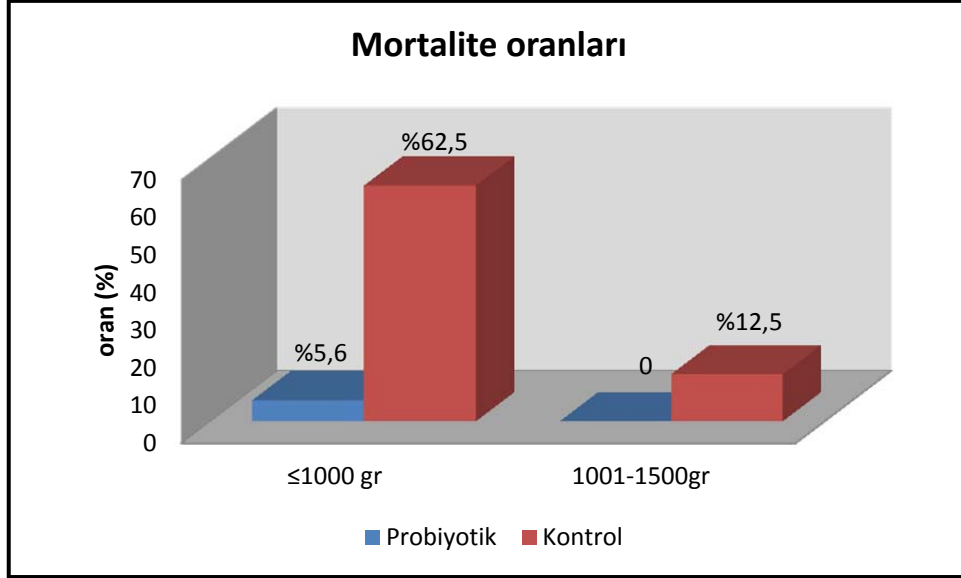
Tablo-20: Bebek ağırlığı gruplarının hasta ve kontrol gruplarına göre değerlendirmeleri

	≤1000 gr		<i>p</i>	1001-1500gr		<i>p</i>
	Probiyotik	Kontrol		Probiyotik	Kontrol	
Nozokomiyal Sepsis	7 (%38.9)	3 (%37.5)	^b 1.000	9 (%17.3)	11 (%34.4)	^c 0.129
Ölüm	1 (%5.6)	5 (%62.5)	^b 0.004**	0 (%0.0)	4 (%12.5)	^b 0.019*
NEK Bağlı Ölüm	0 (%0.0)	1 (%12.5)	^b 0.308	0 (%0.0)	2 (%6.3)	^b 0.142
Sepsis Bağlı Ölüm	1 (%5.6)	3 (%37.5)	^b 0.072	0 (%0.0)	2 (%6.3)	^b 0.142
Çıkış Kilo	<10	11 (%61.1)		12 (%23.1)	21 (%65.6)	
	10-50	5 (%27.8)	^d 1.000	28 (%53.8)	10 (%31.3)	^a 0.001**
	50-90	2 (%11.1)		12 (%23.1)	1 (%3.1)	
Çıkış BC	<10	10 (%55.6)		9 (%17.3)	15 (%46.9)	
	10-50	7 (%38.9)	^d 1.000	33 (%63.5)	15 (%46.9)	^a 0.009**
	50-90	1 (%5.6)		10 (%19.2)	2 (%6.3)	
Beslenme						
Intoleransı 3	11 (%61.1)	8 (%100.0)	^b 0.062	13 (%25.0)	23 (%74.2)	^c 0.001**
Epizoddan Fazla						

^aPearson Ki-kare Testi ^bFisher's exact test ^cYates' Continuity Correction Test
^dFisher-Freeman-Halton Test **p*<0.05 ***p*<0.01

Nozokomiyal sepsis görülme oranları, bebek ağırlıkları sınıflamalarında hasta ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*>0.05).

Ölüm oranları, 1000 gr altı bebeklerde, hasta grubuna göre kontrol grubunda anlamlı düzeyde yüksek oranda saptanmıştır (*p*<0.01). 1000 gr üzeri bebeklerde de, hasta grubuna göre kontrol grubunda anlamlı düzeyde yüksek oranda saptanmıştır (tablo 20, *p*<0.05).



Şekil-15: 1000 gr altı ve üstü bebeklerde gruplara göre mortalite dağılım

NEK'e bağlı ölüm görülme oranları, 1000 gr altı ve 1000 gr üzeri bebeklerde hasta ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (şekil 15, $p>0.05$).

Sepsise bağlı ölüm oranlarının, 1000 gr altı bebeklerde hasta grubuna göre kontrol grubunda yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla beraber, dikkat çekici düzeydedir ($p=0.072$; $p>0.05$). 1000 gr üzeri bebeklerde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Çıkış kilo persentilleri, 1000 gr altı bebeklerde gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). Doğum ağırlıkları 1000 gr üzeri bebeklerde ise çıkış kilo persentil düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.01$). Kontrol grubundaki bebeklerin çıkış kilolarının 10 persentil altında olma yüksek olarak görülürken, hasta grubundaki bebeklerin 10-50 persentil ve 50-90 persentil oranları anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 20, $p<0.01$). Çıkış baş çevresi persentilleri 1000 gr altı bebeklerde gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). Doğum ağırlıkları 1000 gr üzeri olan bebeklerde kontrol grubundaki bebeklerin çıkış baş çevresi persentillerinin 10 persentil altında olma oranı yüksek olarak görülmektedir ($p<0.05$).

Beslenme intoleransının 3 epizottan fazla olma oranının, 1000 gr altı bebeklerde kontrol grubunda hasta grubuna göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla beraber dikkat çekici düzeydedir ($p=0,062$). Doğum ağırlığı 1000 gr üzeri bebeklerde beslenme intoleransı 3 epizottan fazla olma oranı kontrol grubundaki bebeklerde hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 20, $p<0.01$).

TARTIŞMA

Preterm bebeklerde beslenme intoleransı en sık karşılaşılan problem iken, nekrotizan enterokolit ve sepsis ise mortaliteyi arttıran en önemli 2 faktördür. Bu çalışma 32 gestasyon haftası ve 1500 gramın altında doğan preterm yenidoğanlarda *Lactobasillus casei*, *Lactobasillus rhamnosus*, *Lactobasillus plantarum* ve *Bifidobacterium Lactis* birlikteliğinin olduğu probiyotik karışımı ile yapılan, beslenme intoleransı, nekrotizan enterokolit ve mortalite üzerine etkilerinin değerlendirildiği ilk randomize kontrollü çalışmadır.

Anne karnından steril bir barsakla doğan bebek, hızla anneden ve çevre kaynaklarından aldıkları mikroorganizmalarla kolonize olurlar (1). Yoğun bakım ünitesine alınan bir bebekte ise yoğun bakım florasına temas, sağlık çalışanlarının el teması, antimikrobiyal tedaviler, invaziv girişimler ve beslenmede gecikme patolojik kolonizasyona neden olmaktadır. Bu nedenle, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan yenidoğan bebeğin mikroflorası sağlıklı bir yenidoğan bebeğin mikroflorasından belirgin olarak farklılık göstermektedir (2).

Prematüre bebeklerde patolojik kolonizasyon, beslenme güçlüklerine, nekrotizan enterokolit ve sepsis tablosuna yol açabilir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 48 saat ve daha uzun süre kalan yenidoğan bebeklerde nozokomiyal enfeksiyon insidansının %5-32, mortalite oranlarının %1.9-45.5 arasında olduğu bildirilmektedir (2,3). Prematüre bebeklerde bağırsakta hipoksi ilişkili intestinal zedelenme, hızlı arttırılan ve hiperosmolar beslenme, patojen bakteriyel kolonizasyon ve immatür doğal immun sistem nedeniyle aşırı bir inflamatuvar yanıt NEK sıklığını arttırır (4).

Probiyotikler ise yeterli miktarda alındığı zaman konak için yararlı mikroorganizmalardır. Zamanında normal yolla doğan ve anne sütüyle beslenen bir bebek dünya üzerinde bazı bölgesel farklılıklar gösterse de Bifidobacteri ve Laktobasil olmak üzere birçok çeşit probiyotikle kolonize olmaktadır (86). Oysa yenidoğan yoğun bakıma yatan preterm bebekler NEK

patogenezinde de sorumlu tutulan enterokok, koliform ve diğerk bakterilerle kolonize olurlar (87).

Ülkemizden ve yurt dışından bildirilen yirmiden fazla çalışma probiyotik kullanımı ile evre 2 ve üzerindeki NEK ilişkisini değerlendirmiştir. Bu çalışmalarda birbirinden farklı bir çok probiyotik preparatı kullanılmıştır. Mihatsch ve ark. (55) 30 gestasyon haftası veya 1500 gramın altındaki 183 pretermde yaptığı çalışmada, 12×10^9 CFU *B. lactis* verilen grupta ileri evre NEK'in azaldığını görmüşler. Rojas ve ark. (88) 2000 gramın altındaki 750 bebekte yaptığı çalışmada, 10^8 CFU *L. reuteri* verilen grupta istatistiksel anlamlılık bulunmasa da nekrotizan enterokolitte %40 oranında azalma olduğu görmüşlerdir. ProPrem çalışma grubunun (75). 32 gestasyon haftasının ve 1500 gramın altındaki 548 bebeğe üçlü probiyotik (*B. infantis*, *S. thermophilus*, *B. lactis*) 10^9 mikroorganizma olarak verilmiş. Kontrol grubunda sepsiste veya mortalite oranında düşüş olmamasına rağmen NEK oranı yarı yarıya azalmıştır. Wang ve ark. (89) yaptığı 20 çalışmayı içeren metaanalizde tekli Bifidobakteri, tekli Lactobacillus veya kombine olmak üzere 3 grup oluşturulmuş. Metaanalizin sonucunda her 3 grubunda NEK relatif riskinde üçte iki oranında azalmaya yol açtığı görülmüştü. Ülkemizden yayınlanan Serçe ve ark. (90) yaptığı çalışmada da günlük 50 mg/kg *S. boulardii* verilen 32 gestasyon haftasının ve 1500 gramın altındaki 104 bebek plasebo grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık olmasa da NEK veya ölüm oranını azaldığını görmüşlerdir. Demirel ve ark. (91) yayınladığı aynı hasta grubundaki ve aynı dozdaki *S. boulardii* ile yapılan çalışmada ölüm ve NEK üzerine etkisi görülmemiştir. Bunun nedenini zaten az olan NEK oranlarına ve probiyotik suş seçimlerine bağlamışlardır. Fernandez-Carrocer ve ark. (92) 2013 yılında çoklu probiyotik kullanarak (*L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *B. infantis*, *S. thermophilus*) 150 preterm üzerinde yaptığı çalışmada da NEK sıklığında yarı yarıya azalma görmüşler ve NEK veya ölümdede istatistiksel olarak düşük risk saptamışlardır. Prematüre bebeklerde probiyotik kullanımıyla ilgili 2014 yılında yayınlanan Cochrane metaanalizinde 24 çalışma, 5529 bebek

değerlendirilmiş. Preterm (<1500 gr) bebeklerde evre 2 ve üzerindeki NEK'i azalttığı (RR:0.41) gösterilmiştir (54).

Bizim çalışmamızda probiyotik desteği başlanan hiçbir hastada ağır NEK görülmezken, kontrol grubunda iki vakada evre 2, iki vakada evre 3 olmak üzere toplam 4 (4/40) vakada NEK görülmüştür. Genel NEK oranımız %3.64 (4/110) ile düşük olmak birlikte, kontrol grubunda %10(4/40) dur (p:0.046). Probiyotik desteğinin bu kadar etkili olması; metaanalizlerin ve kılavuzların önerdiği üzere çoklu probiyotik suşu ve uygun doz kullanılmasına bağlanabilir. Deshpande ve ark. (93) 2011 de yayınladığı preterm bebeklerde probiyotik kullanımı kılavuzunda laktobacillus ve bifidobakter birlikte kullanımı önerilmiş ve doz olarak da başlangıç 1.5×10^9 CFU idamede 3×10^9 CFU olarak bildirilmiştir. Parker ve ark. 2014 yılında preterm bebeklerde NEK'i önlemek için yayınladığı kılavuzda da *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. lactis*, *B. infantis* suşlarının 6×10^7 - 10^9 dozlarında kullanılması önerilmiştir (94). Ayrıca son cochrane metaanalizinde tekli laktobacillus (RR:0.45), tekli bifidobacterium (RR:0.48), *S. Boulardii* (RR:0.72) veya ikili üçlü karışımları karşılaştırmışlar. En az NEK ve mortalitenin çoklu probiyotik preparatında olduğunu göstermiştir (54). Bizde çalışmamızda özellikle bu suşların olduğu preparatları tercih ederek başlangıç dozu 2×10^9 CFU, idamede 4×10^9 CFU olarak verdik. Probiyotik desteği yapılmamasının mortalite üzerine etkisinin ODDS oranı 71,5 (%95 CI:3,94-1294,73) olarak saptanmış olup, mortaliteyi 71 kat arttırdığını gördük. Hastaların anne sütü ile beslenme oranı yaklaşık %76.4 olup gruplar arasında farklılık yoktu. Tüm hastalarımız öncelikle anne sütü ile beslenmeye çalışılmış ancak temin edilemediği durumda formula verilmiştir. Hastalarımıza beslendiği ilk günden başlayarak probiyotik desteğinde bulunmamız, uygun suş ve doz uygulamamız NEK oranımızı anlamlı düzeyde azaltmıştır.

Probiyotik çalışmalarında ikinci en önemli sonuç geç sepsisin azaltılmasıdır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan pretermlere antibiyotik başlanması, ventilatöre bağlanması, tekrarlanan invaziv girişimler ve anne sütü verilmesindeki zorluklar nedeniyle patolojik kolonizasyon riski yüksektir. Preterm bebeklerde normal yenidoğan florasının oluşumu gecikir

ve bu sebeple bağırsakta patojen bakteriler çoğalır. Preterm bebeklerin bağırsak savunma mekanizmasının yetersiz olması nedeniyle çoğalan patojen bakteriler mukozaya invaze olup nozokomiyal enfeksiyonların gelişimine sebep olurlar (55). Aynı zamanda probiyotiklerin bakteristatik ve bakterisidal maddeler üreterek immunomodulatör ve anti-enfektif etkilere sahip olduğunu biliyoruz. (*Lactobacillus reuteri*'nin ürettiği antibiotik peptid reutericyclin) (61). Bunlar adhezyon için yarışarak patojen bakterilerin yerleşmesine engel olur ve sonuç olarak intestinal permeabilityyi etkilerler (62,63). Her ne kadar teorik bilgiler bunu gösterse de çalışmaların tamamı aynı sonuca ulaşamamıştır. Bir kısım çalışmalar probiyotik desteğinin patolojik kolonizasyonu ve sepsis oranlarını azalttığını göstermiştir (65,71,72). Bir kısım çalışmalar ise aralarında anlamlı bir ilişki bulamamıştır (11,68,70,74). Awad ve ark.(95) 89'u preterm olan 150 yenidoğana canlı ve ölü *L. acidophilus* ile plasebo vererek NEK ve sepsis etkinliğini araştırmışlar. Ölü veya canlı *L. acidophilus* verilen grupta istatistiksel anlamlılık olmasa da daha az nozokomiyal sepsis (%45-%53.3-%63.3) olduğunu görmüşlerdir. Romeo ve ark. (13) ortalama 33 gestasyon haftasındaki 249 pretermi 3 gruba ayırarak *L. reuteri*, *L. rhamnosus* ve plasebo vermişler. Probiyotik verilmeyen grupta gaita candida kolonizasyonun ve nozokomiyal sepsis oranının çok olduğunu görmüşlerdir. Braga ve ark. (53) 1500 gram altındaki 231 preterm bebekte *B. breve* ve *L. casei* ile yaptığı çalışmada da istatistiksel anlamlılık olmasa da probiyotik grubunda sepsis oranı daha az bulunmuştur. Ülkemizden 2014 yılında son yapılan bir çalışmada da Öncel ve ark. (96) preterm bebeklere ilk beslenmeden itibaren *L. reuteri* başlanmışlar ve probiyotik grubunda sepsis oranının yarı yarıya azaldığını, antibiyotik kullanım süresinde farklılık olmasa da hastane yatış süresinin anlamlı düzeyde daha az olduğunu görmüşlerdir. Serçe ve ark. (90) da her ne kadar istatistiksel anlamlılık bulamamışlar da probiyotik grubunda sepsis oranını ve hastane yatış süresini daha kısa bulmuşlardır (p=0.29, p=0.62). Alfaleh ve ark.'nın (54) yaptığı en son Cochrane metaanalizinde 1500 gram altı 5154 bebekte probiyotik desteğinin kültür pozitif sepsis oranını azalttığını (RR:0.92) göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda da probiyotik grubunda sepsise bağlı ölüm oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.031$, $p=0.023$). Probiyotik grubunda kültür pozitif sepsis oranı istatistiksel anlamlılık olmasa da kontrol grubuna göre daha az bulunmuştur ($p:0.059$). Bunun nedeni probiyotiklerin zararlı bakterilerin kolonizasyonunu engellemek için mukozal bariyer oluşturması, mukozal IgA'yı artırarak konak immün yanıtını artırması, bakteriyostatik ve bakterisidal özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Dolayısıyla hastaların enfeksiyon, sepsis ve NEK oranlarının azalması ventilatörde entübe kalma ve antibiyotik kullanma süreleride azaltmaktadır. Tüm bunlar hastaların hastane yatış sürelerini de kısaltmaktadır. Bernardo ve ark. (96) yaptıkları metaanalizde probiyotik alanların hastanede 6 gün daha az kaldığını göstermişlerdir ($p=0.001$). On çalışmanın Cochrane metaanalizinde hastane yatış süreleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında probiyotik verilen grupta anlamlı derecede kısaldığı görülmüştür (54). Bizim çalışmamızda da probiyotik verilen grubun ventilatörde entübe kalma süreleri, antibiyotik kullanma süreleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0.001$, $p=0.037$). Hastane yatış süresi de probiyotik grubuna göre istatistiksel anlamlılık olmasa da ortalama 9 gün kadar kısaydı. Ventilatörde daha kısa süre kalan, daha kısa süre oksijen ihtiyacı olan hastalarımızın kontrol grubuna göre ağır BPD (%10-%15), evre 3 ROP oranları (%2.9-%10) istatistiksel olarak anlamlı olmasa daha azdır.

Çalışmamızda probiyotik desteğine beslenmenin ilk tolere edildiği ortalama 4.3 ± 1.5 günde, en erken 48. saatte başlanmıştır. Cochrane 2014 metaanalizi de NEK ve sepsis de etkinliğin 48. saatten sonra başlananlarda daha fazla olduğunu (RR:0.05, RR:0.27), mortalite de ise ilk beslenme ile verilenlerde daha fazla olduğunu (RR:0.41) vurgulamıştır (54). Çalışmamızda probiyotik verilme süresi 36.50 ± 16.58 gündür. Hedef süremiz taburculuğa yada miada kadar olan süredir. Cochrane 2014 metaanalizinde NEK'i azaltmada en etkin sürenin 4-6 hafta arasında olduğu (RR:0.26), sepsis ve mortaliteyi azaltmada en etkin sürenin taburculuğa kadar veya 6 haftadan uzun süre olduğu görülmüştür (RR:0.87, RR:0.65) (54).

Gastrointestinal sistemin maturitesine (ineffektif ve koordine olmayan bağırsak aktivitesine) ikincil intolerans premature bebeklerde daha sık olup beslenme intoleransı hastanede yatış süresini etkileyen major faktörlerdendir (76). Son zamanlarda preterm bebeklerde bu beslenme intoleransı problemlerini aşmak için probiyotik desteği denenmiş bir çok çalışma vardır. Deshpande ve ark. (12) yaptığı meta-analizde çok düşük doğum ağırlıklı preterm yenidoğanlarda probiyotik verilen grup tam enteral beslenmeye kontrol grubundan daha erken geçiş sağlamıştır. Samantha ve ark. (73) da *Bifidobacterium infantis*, *bifidum* ve *longum* ile beraber *Lactobacillus acidophilus* desteği yapılan grubun daha erken full enteral beslenmeye geçtiğini ve hastanede kalış süresinin de azaldığını göstermişlerdir. Öncel ve ark. (97) *L. reuteri* ile yaptığı çalışmada özellikle 1000 gram altında ve full enteral beslenmeye geçiş süreleri, beslenme intoleransı görülmesi probiyotik grubunda anlamlı derecede az bulunmuştur (p:0.004, p:0.016). Demirel ve ark. (91) *S. boulardii* ile yaptığı çalışmada beslenme intoleransı probiyotik grubunda daha az görülmüştür (p<0.001). Bernardo ve ark. (96) probiyotik verilen bebeklerin 3 gün daha erken beslenmeye başladığını göstermişlerdir. Alfaleh ve ark. (54) 8 çalışmanın metaanalizinde full enteral beslenmeye geçiş sürelerini probiyotik grubunda anlamlı derecede düşük bulmuşlardır (%95CI,-1.48-1.17). Bizim çalışmamızda da beslenmeye başladığı gün, 100 ml/kg/gün ve 150 ml/kg/gün enteral beslenmeye başladığı günler probiyotik grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede erkendir (p=0.001). Ayrıca probiyotik grubunda 14. günde kalorinin %50 den fazlasının enteral alınma oranı anlamlı derecede fazla iken, beslenme intoleransı görülmesi anlamlı derecede azdır (p=0.001). Hastaların erken enteral beslenmeye başlaması ve hızla artırılması total parenteral beslenme süresini de kısaltmaktadır. Kuzey Amerika probiyotik kohort çalışmasında 294 preterm 2X10⁹ CFU dozunda 4 bifidobacterium, 1 laktobacillus karışımı verilen grupta kontrol grubuna göre NEK ve ölüm oranı anlamlı derecede azalmış (p<0.05). Ayrıca aynı grupta beslenme intoleransı daha az görülmüş ve TPN verilme süresi anlamlı düzeyde az bulunmuştur (p=0.02) (86). Böylece hem hastane yatış süresi hemde hasta başına düşen sağlık maliyeti azalmaktadır. Ülkemizden

Öncel ve ark. nın yaptığı çalışmada da *L. reuteri* verilen 200 preterm bebekte kontrol grubuna göre TPN verilme süresi daha az bulunmuştur (p=0.048) (97). Böylece bebeklerin hastane yatış süreleri de azalmaktadır. Probiyotikler bunu intestinal motiliteyi düzenleyerek, zararlı bakteri kolonizasyonunu arttırarak yapmaktadır (49). Ayrıca intestinal mukozal laktaz aktivitesinin stimülasyonu, intestinal PH nin düşürülmesi de beslenme intoleransını azaltmaktadır (49). Gerek hastaların sepsis, NEK oranlarının azalması gerek de beslenmelerinin daha çabuk arttırılarak daha hızlı taburcu olması, yenidoğan yoğun bakım yatış süreleri içinde daha az transfüzyon ihtiyacı olmasına neden olmaktadır (p=0.004)

Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler postnatal ilk zamanlar doğum kilolarının %10-15'ini kaybederler. İdeal büyüme, aynı gebelik yaşındaki sağlıklı bir fetusun büyüme hızına benzer olmalıdır. Doğum ağırlığı 500-1500 gram arasında olan preterm bebeklerde büyüme geriliği doğumda %22 iken postkonsepsiyonel 36. haftada %97 dir (77). Mohan ve ark. (40) 37 haftanın altında doğan preterm bebeklerde yaptıkları çalışmada, antibiyotik tedavisi alan prematürelere verilen *Bifidobacterium Lactis* içeren probiyotik kullanılan çalışma grubunda kilo alımının kontrol grubuna göre 4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Hu XY ve ark. (78) çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde günde 2 kez 0.25 gr probiyotik desteği verilmesinin beslenme intoleransını azalttığını ve kilo alımının daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Al-hosni ve ark.'nın (98) yaptığı çalışmada *Lactobacillus rhamnosus* ve *Bifidobacterium infantis* verilen preterm bebeklerin özellikle 500-750 gram arasındaki grupta günlük büyüme hızlarının ve günlük kilo alımlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (p=0.01, p=0.02). Yine çok düşük doğum ağırlıklı bebekler üzerinde Sarı ve ark.'nın (79) yaptığı 220 pretem bebek üzerinde *L. sporogenes* vererek yaptığı çalışmada probiyotik desteği yapılan grupta beslenme intoleransının istatistiksel olarak daha az olduğu görülmüştür. Ancak 14. gün ve 28. gün kilo alımları arasında istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır (79). Pretermlere *Lactobacillus* ve *Bifidobakter* verilerek yapılan çalışmalarda probiyotik verilen grupta kilo alımının daha iyi olduğu görülmüşken, bir kısmında ise herhangi bir klinik

farklılık görülmemiştir (67,99,100) Alfaleh ve ark.'nın (54) yaptığı en son Cochrane metaanalizinde probiyotik alımının, kilo alımını istatistiksel anlamda arttırmadığını göstermiştir. Bizim çalışmamızda da probiyotik verilen grupta istatistiksel anlamlılık bulunmasa da kilo alımının daha iyi olduğu görülmüştür. Ayrıca taburculuk kilo ve baş çevresi persentilleri de istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde daha iyi bulunmuştur (p=0.031, p=0.001). Hastalarımızın sepsis ve NEK oranlarının daha az olması; erken beslenmeye başlamalarına, beslenmelerinin daha hızlı artmasına ve daha hızlı kilo almalarına bağlanabilir. Hastaların çıkış kilo ve baş çevrelerinin 10 persentil altında olma oranlarının probiyotik grubunda anlamlı oranda az olması bu hastaların nörolojik gelişimlerinin de daha iyi olacağına göstergesi olabilir.

Sarılık yenidoğan döneminde birçok nedene bağlı olarak görülen klinik bir tablodur. Özellikle çok düşük doğum ağırlıklı ve beslenemeyen bebeklerde bu risk daha da artar. Demirel ve ark.'nın (80) yaptığı bir çalışmada 1500 gram veya 32 haftanın altındaki bebeklere *S. boulardii* oral olarak verilmiş. Probiyotik verilen grupta hem beslenme intoleransının daha az olduğu hem de fototerapi süresinin daha kısa olduğu görülmüş. Term bebeklerde yapılan başka bir çalışmada ise anne sütü sarılığı olan ve olmayan bebeklerin anne sütü ve gaita içerikleri karşılaştırılmış. Anne sütündeki *Bifidobacterium bifidum* ve fekal *B. bifidum*, *B. adolescentis* ve *B. longum* konsantrasyonları ile bilirubin seviyeleri arasında ters korelasyon bulunmuş. Böylece probiyotiklerin sarılığa olumlu etkisi olduğu gösterilmiş (81). Serçe ve ark.'nın (101) çalışmasında 35-42 gestasyon haftasındaki bebeklere fototerapi sırasında *Sacharomyces boulardii* verilerek, bilirubin düzeyleri karşılaştırılmış. Total bilirubin düzeyleri çalışma grubunda daha düşük olmasına rağmen istatistiki anlamlılık bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda da preterm bebeklerde probiyotik verilen grupta sarılık süresi ve sarılık maksimum değerleri arasında farklılık bulunmazken fototerapi oranları arasında anlamlı olmasada azalma görülmüştür (%74.3, %82.5).

Sonuç olarak probiyotiklerin kullanılması yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin güncel tartışmalarından biridir. Dünyada birçok 3. Düzey yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (Japonya, İtalya, Finlandiya, Kolombiya,

Danimarka) 10 yıldan uzun süredir kullanılmakta ve uzun süreli yan etkiler rapor edilmemiştir. Birçok suşla ilgili çalışma yapılmış ve halen devam etmektedir. Bir kısım araştırmacı artık etkinliğinin kanıtlandığını ve bu çalışmalara son verilmesi gerektiğini savunmaktadır. Bir kısım araştırmacı ise halen FDA tarafından onaylanan bir probiyotik olmadığını, hazırlanma şekli, suşların karışımı ve doz konusunun kılavuzlarda netleşmediğini savunmaktadır.

Biz de çalışmamızda çoklu probiyotik karışımı (*Lactobasillus casei*, *Lactobasillus rhamnosus*, *Lactobasillus plantarum* ve *Bifidobacterium Lactis*) kullanımı ile NEK, sepsis ve mortalite oranlarında anlamlı düşme olduğunu gösterdik. Probiyotik verilerek bağırsak florasının kolonizasyonun kontrol altında olması, mukozal bariyer oluşması, immun cevabın desteklenmesi hastaların sepsis, NEK oranlarını azaltırken aynı zamanda erken dönemde beslenmeye başlanmasını ve beslenmenin hızla artırılmasını sağlamıştır. Hızlı enteral beslenme total parenteral nutrisyon süresinin kısılmasına, daha az hastane yatış süresine neden olmaktadır. Buradaki en çarpıcı sonuç probiyotik verilen grubun taburculuk kilo ve baş çevresi persentillerine bakıldığında 10 persentil altında olma oranlarının kilo için %32.9-%67.5, baş çevresi için %27.1-%50 olarak anlamlı düzeyde az olmasıdır. Bu da bu pretermilerin nörogelişimlerinin daha iyi olacağı konusunda umut vaadedici olmaktadır. Tabiki bu konuda net birşey söylemek için hastaların uzun dönemde izlenmesi, gelişimlerinin takip edilmesi gerekmektedir.

Bizim çalışmamızda kullandığımız suşlardan *L. rhamnosus* gastrointestinal sistem tolerasyonunu artırır, beslenme ve büyüme hızı üzerine olumlu etkileri vardır (13,74,98) *L. casei*'nin çalışmalarda NEK ve mortaliteyi azalttığı, *B. lactis*'in ise kilo alımı ve yine NEK üzerine olumlu etkileri görülmüştür (40,53,75,92) *L. plantarum*'un eklendiği bir hayvan çalışmasında barsak hasarı ve NEK gelişimini %8 kadar azaltmıştır (102). Domuzlarda yapılan bir çalışmada da probiyotik alan grubun barsaklarında patojen bakteri kolonizasyonu ve NEK'in azaldığı gösterilmiş (103). Biz de çalışmamızda *Lactobasillus casei*, *Lactobasillus rhamnosus*, *Lactobasillus plantarum* ve *Bifidobacterium Lactis* karışımı kullanılarak NEK, sepsis ve

mortalite oranlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azaldığını gösterdik.

Janvier ve ark.'nın (86) NEK ve mortalite üzerine pozitif etkileri olması, yan etkilerinin az olması nedeniyle ailelere probiyotik verip vermeme seçeneği sunulması gerektiğini vurgulamıştır. Ofek Shlomei ve ark.'nın (104) dediği gibi "ailelere elimizden geleni yaptığımızı gözlerinin içine bakarak söyleyebilmek istiyorsak; bütün dünyada uygulanabilecek olan, pretermelerde NEK ve ölümleri azaltabilecek günlük 1 dolardan az maliyetli bir müdahale reddedilmemelidir".

SONUÇ

- Doğum kilosu 1500 gramın altında ve gestasyon haftası 32 haftanın altında olan, *Lactobasillus rhamnosus*, *Lactobasillus casei*, *Lactobasillus plantarum* ve *Bifidobacterium Lactis* probiyotik karışımı verilen bebeklerde NEK oranının anlamlı düzeyde azaldığını gördük.
- Probiyotik alan grupta kontrol grubuna göre mortalite ve NEK'e bağlı mortalite oranları anlamlı düzeyde düşüktü.
- Probiyotik alan grupta kültür pozitif sepsis oranı kontrol grubuna göre istatistiki anlamlılık olmasa da daha düşüktü. Sepsise bağlı ölüm oranı ise anlamlı düzeyde düşük bulundu.
- Probiyotik verilen grupta TPN alma süresi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü.
- Antibiyotik kullanım süresi probiyotik verilen grupta anlamlı düzeyde düşüktü.
- Probiyotik desteği verdiğimiz grupta beslenme intoleransının daha az olduğunu, full enteral beslenmeye geçiş sürelerinin anlamlı düzeyde daha kısa olduğunu gördük.
- İki grup arasındaki sarılık ve fototerapi ihtiyacı karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı.
- Probiyotik verilen grubun çıkış kilo persentili ve baş çevresi persentili anlamlı düzeyde daha iyi bulundu.
- Bizim önerimiz çoklu probiyotik preparatlarının kullanılması, tercihen *Lactobasillus casei*, *Lactobasillus rhamnosus*, *Lactobasillus plantarum* ve *Bifidobacterium Lactis* içermesi, doz olarak olarak 2×10^9 CFU başlanarak tam doz 4×10^9 CFU'ya arttırılması ve beslenmeye başlandığı 48. saatten itibaren taburcu olana veya miadına gelene kadar verilmesidir.

KAYNAKLAR

1. Bourlioux P, Koletzko B, Guarner B, Braesco V. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium 'The intelligent Intestine,' held in Paris, June 14, 2002. *Am J Clin Nutr* 2003;78:675-83.
2. Babazono A, Kitajima H, Nishimaki S, et al. Risk factors for nosocomial infection in the neonatal intensive care unit by the Japanese Nosocomial Infection Surveillance (JANIS). *Acta Med Okayama* 2008;62:261-8.
3. Tseng YC, Chiu YC, Wang JH, et al. Nosocomial bloodstream infection in a neonatal intensive care unit of a medical center: a three-year-review. *J Microbiol Immunol Infect* 2002;35:168-72.
4. Hammerman C, Bin-Nun A, Kaplan M. Germ warfare: probiotics in defense of the premature gut. *Clin Perinatol* 2004; 31: 489-500.
5. Martin CR, Walker WA. Innate and mucosal immunity in the developing gastrointestinal tract: Relationship to early and later disease. In: Gleason CA, Devaskar SU eds. *Avery's Diseases of Newborn*. 9th ed. Elsevier Saunders; Philadelphia, 2012;994-1006.
6. Floch MH. Bile salts, intestinal microflora and enterohepatic circulation. *Dig Liver Dis* 2002;34:554-7.
7. Özen H. Normal bağırsak florası. *Katkı Pediatri Dergisi* 2004;26:198-201.
8. Gill HS. Probiotics to enhance anti-infective defences in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:755-73
9. Neu J, Young CM, Mai V. The developing intestinal microbiome implications for the neonate. In: Gleason CA, Devaskar SU eds. *Avery's Diseases of Newborn*. 9th ed. Elsevier Saunders; Philadelphia, 2012;1016-21
10. Yurdakök M. Pre-, pro- ve sinbiyotikler: Pre-, Probiyotikler ve Prematürel. *Katkı Pediatri Dergisi* 2004; 26: 297-308.
11. Lin HC, Hsu CH, Chen HL, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;122:693-700.
12. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010;125:921-30.
13. Romeo MG, Romeo DM, Trovato L, et al. Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by *Candida* in preterm newborns: incidence of late-onset sepsis and neurological outcome. *J Perinatol* 2011;31:63-9.
14. Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001;292:1115-8.
15. Kuyucu N. *Gastrointestinal sistem florasının özelliği ve önemi*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2011.
16. Sonnemburg JL, Angenent LT, Gordon JI. Getting a grip on things: How do communities of bacterial symbionts become established in our intestine? *Nat Immunol* 2004;5:569-77
17. Guarner F. Enteric flora in health and disease. *Digestion* 2006; 73(Suppl.1):5-12

18. Coşkun T. Pro-, Pre- ve Sinbiyotikler, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006;49:128-48.
19. Penders J, Thijs J, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118:511-6.
20. Westerbeek EAM, Van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WPF, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clinical Nutrition* 2006; 25:361-8.
21. Saavedra JM. Use of probiotic in pediatrics: rationale, mechanisms of action, and practical aspects. *Nutr Clin Pract* 2007; 22:351-65
22. Özden A. Probiyotik "Sağlıklı Yaşam İçin Yararlı Dost Bakteriler". *Güncel gastroenteroloji* 2013;3:22-38.
23. Mountzouris KC, Gibson GR. Colonization of the gastrointestinal tract. *Annales Nestle* 2003;61:43-54.
24. Huurre A, Laitinen K, Rautava S, Korkeamäki M, Isolauri E. Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:1342-8.
25. Swanson D. Indigenous Flora. In: Feigin RD, Cherry JD(eds) *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders 2004.p.107-14.
26. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 61-7.
27. Martin CR, Walker WA. Probiotics: role in pathophysiology and prevention in necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008; 32: 127-37
28. Tlaskalova-Hogenova H, Tuckova L, Lodinova-Zadnikova R, et al. Mucosal immunity: its role in defense and allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 128:77-89
29. Sanderson IR. Short chain fatty acid regulation of signaling genes expressed by the intestinal epithelium. *J Nutr* 2004; 134: 2450-4.
30. Synder JD, Walker WA. Structure and function of intestinal mucin: developmental aspects. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987;82:351-6.
31. Berg RD. The indigenous gastrointestinal microflora. *Trends Microbiol* 1996;4:430-5.
32. Embleton ND, Yates R. Probiotics and other preventative strategies for necrotizing enterocolitis. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2008; 13: 35-43.
33. Aydın A. Yetişkin ve çocuklarda probiyotikler. 1. Baskı. İstanbul: Selen yayıncılık; 2013.
34. Kılıç İ, Şahin Ö. Gastrointestinal sistem florasının özelliği ve önemi. 1. Baskı. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi; 2011.
35. Deshpande G, Rao S, Patole S. Progress in the field of probiotics: year 2011. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:13-18.
36. Kurt Abdullah, Probiyotik kullanımının preterm yenidoğanların yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlemi sırasında oluşabilecek dirençli

- mikroorganizma kolonizasyonuna etkisi, (Yan dal uzmanlık Tezi), Ankara, 2012.
37. Macfarlane GT, Cummings JH. Probiotics, infection and immunity. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:501-6.
 38. Kültürsay N. Bebeklikte barsak florası gelişimi ve immun sisteme etkileri. *Çocuk Enf. Derg* 2009;3:75-8.
 39. Lee SJ, Cho SJ, Park EA. Effects of probiotics on enteric flora and feeding tolerance in preterm infants. *Neonatology* 2007;91:174-9.
 40. Mohan R, Koebnick C, Schildt J, Mueller M, Radke M, Blaut M. Effects of bifidobacterium lactis Bb-12 supplementaion on body weight, fecal PH, acetate, lactate, calprotectin and and IgA in preterm infants. *Pediatr Res* 2008;64:418-22.
 41. Weizman Z, Alsheikh A. Safety and tolerance of a probiotic formula in early infancy comparing two probiotic agents:apilot study. *Journal of the American College of Nutrition* 2006;25:415-9.
 42. Piccini MP, Beloni L, Livi C et al. Defective production of both leukemia inhibitory factor and type 2 T helper cytokines by decidual T cells in unexplained recurrent abortions. *Nat Med* 1998;4:1020-124.
 43. Ng SC, Hart AL, Kamm MA, Stagg AJ, Knight SC. Mechanisms of Action of Probiotics: Recent Advances. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2009;2:300-10.
 44. Dinleyici ÇE, Yargıç ZA. Probiyotik kullanımının güvenirliliği. In: Özen M editör. Sağlıklı kalmak için probiyotikler prebiyotikler anlatılmayan tarihçe. Nobel Tıp Kitabevleri;İstanbul, 2011;191-201.
 45. Brook I. Isolation of non-sporing anaerobic rods from infections in children. *Journal of medical microbiology* 1996; 45:21-6.
 46. Jenke A, Ruf E, Hoppe T, Heldmann M, Wirth S. Bifidobacterium septicaemia in an extremely low-birthweight infant under probiotic therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:217–8.
 47. Young RJ, Huffman S. Probiotic use in children. *J Pediatr Health Care* 2003; 17: 277-83.
 48. Lin PW, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis. *Lancet* 2006;368:1271-83.
 49. Gupta V, Garg R. Probiotics. *Indian Journal of Medical Microbiology* 2009;27:202-9.
 50. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D. Probiotics reduce the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis. *Neonatology* 2010;97:93-9.
 51. Caplan MS. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical observations, pathophysiology and prevention In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC eds. *Fanaroff and Martin's Neonatal Perinatal Medicine* 9th ed. Elsevier Mosby; Missouri, 2011;1431-42.
 52. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, Cavallo L, Francavilla R. Effects of probiotic and prebiotic on gastrointestinal motility in newborns. *Journal Physiology and Pharmacology* 2009;60:27-31.
 53. Braga TD, da Silva GA, de Lira PI, de Carvalho Lima M. Efficacy of Bifidobacterium breve and Lactobacillus casei oral supplementation on necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a double-blind, randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 81-6.

54. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in premature infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (4):CD005496.
55. Mihatsch WA, Vossbeck S, Eikmanns B, Hoegel J, Pohlandt F. Effect of *Bifidobacterium lactis* on the incidence of nosocomial infections in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. *Neonatology* 2010; 98:156-63.
56. Chapman IA, Stoll BJ. Nosocomial infections in the nursery. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, (eds) *Avery's Disease of the Newborn*, 8 th, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005,578-94.
57. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
58. Dias C, Gonçalves M, João A. Epidemiological Study of Hospital-Acquired Bacterial Conjunctivitis in a Level III Neonatal Unit. *The Scientific World Journal* 2013;5:1-6.
59. Turkish Neonatal Society, Nosocomial Infections Study Group. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *Turk J Pediatr* 2010;52:50-7.
60. Olukman Ö, Atlıhan F, Gülfidan G, Çalkavur Ş, Öztürk İC. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal infeksiyon etkenleri ve antibiyotik direnç özellikleri: Son bir yıllık deneyim. *J Exp Clin Med* 2009; 26:72-6.
61. Gänzle MG. Reutericyclin: biological activity, mode of action, and potential applications. *Appl Microbiol Biotechnol* 2004;64:326–32.
62. Walter J, Britton RA, Roos S. Host-microbial symbiosis in the vertebrate gastrointestinal tract and the *Lactobacillus reuteri* paradigm. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:4645–52.
63. Ahrne S, Hagslatt ML. Effect of lactobacilli on paracellular permeability in the gut. *Nutrients* 2011;3:104–17.
64. Grönlund MM, Arvilommi H, Kero P, Lehtonen OP, Isolauri E. Importance of intestinal colonisation in the maturation of humoral immunity in early infancy: a prospective follow up study of healthy infants aged 0–6 months. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:186–92.
65. 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.
66. Manzoni P, Luca D, Stronati M, et al. Prevention of Nosocomial Infections in Neonatal Intensive Care Units. *Am J Perinatol* 2013;30:81–8.
67. Kitajima H, Sumida Y, Tanaka R, Yuki N, Takayama H, Fujimura M. Early administration of *Bifidobacterium breve* to preterm infants: randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:101–7.
68. 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 infants. A prospective double-blind study. *Biol Neonate* 2002;82:103–8.
69. Costalos C, Skouteri V, Gounaris A, et al. Enteral feeding of premature infants with *Saccharomyces boulardii*. *Early Hum Dev* 2003;74:89–96

70. Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 2005;147:192–6.
71. Lin HC, Su BH, Chen AC, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005;115:1–4
72. Stratiki Z, Costalos C, Sevastiadou S, et al. The effect of a bifidobacter supplemented bovine milk on intestinal permeability of preterm infants. *Early Hum Dev* 2007;83:575–9.
73. Samanhta M, Sarkar M, Ghosh P, Ghosh J, Sinha M, Chatterjee S. Prophylactic probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in very low birth weight newborns. *J Trop Pediatr* 2009;55:128–31.
74. Rougé C, Piloquet H, Butel MJ, et al. Oral supplementation with probiotics in very-low-birth-weight preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1828–35.
75. Jacobs SE, Tobin JM, Opie GF, et al. Probiotic effects on late-onset sepsis in very preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2013;132:1055–62.
76. Narlı N. Yenidoğanlarda probiyotik kullanımı. *Yetişkin ve çocuklarda probiyotik dergisi* 2013;1: 1-6
77. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics* 2001;107:1-8.
78. Hu XY, Zhou YX, Xu SZ, Lin YY. Effects of probiotics on feeding intolerance in low birth weight premature infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2010;12:693-5.
79. Sari FN, Dizdar EA, Oguz S, Erdeve O, Uras N, Dilmen U. Oral probiotics: *Lactobacillus sporogenes* for prevention of necrotizing enterocolitis in very low-birth weight infants: a randomized, controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition* 2011; 65:434-9.
80. Demirel G, Celik IH, Erdeve O, Dilmen U. Impact of probiotics on the course of indirect hyperbilirubinemia and phototherapy duration in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:215-8.
81. Tuzun F, Kumral A, Duman N, Ozkan H. Breast Milk Jaundice: Effect of Bacteria Present in Breast Milk and Infant Feces. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:328-32.
82. Early Treatment for ROP Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: Results of the Early Treatment for ROP Randomized Clinical Trial (ETROP). *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684-94.
83. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: predictions from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988; 82: 527-32.
84. Burstein J, Papile LA, Burstein R. Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in premature newborns: a prospective study with CT. *AJR Am J Roentgenol* 1979;132:631-5.

85. Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Protokolleri No. 1. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni 2002;6:12–9.
86. Janvier A, Malo J, Barrington K. Cohort study of probiotics in an north American neonatal intensive care unit. *J Pediatr* 2014;164:980-5.
87. Stewart CJ, Marrs EC, Nelson A, et al. Development of the preterm gut microbiome in twins at risk of necrotising enterocolitis and sepsis. *PLoS ONE* 2013;8:e73465.
88. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, et al. Prophylactic probiotics to prevent death and nosocomial infection in preterm infants. *Pediatrics* 2012;130:1113-20.
89. 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. *J Pediatr Surg* 2012;47:241-8.
90. Serçe Ö, Benzer D, Gürsoy T, Karatekin, Ovalı F. Efficacy of *Saccharomyces boulardii* on necrotizing enterocolitis or sepsis in very low birth weight infants: A randomised controlled trial. *Early Human Development* 2013;89:1033–6.
91. Demirel G, Erdevre Ö, Celik İH, Dilmen U. *Saccharomyces boulardii* for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a randomized, controlled study. *Acta Pædiatrica* 2013;102:560-5.
92. Fernández-Carrocer LA, Solis-Herrera A, Cabanillas-Ayón M, et al. Double-blind, randomised clinical assay to evaluate the efficacy of probiotics in preterm newborns weighing less than 1500 g in the prevention of necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:5-9.
93. Deshpande GC, Rao SC, Keil AD, Patole SK. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Med* 2011;9:92-104.
94. Parker R. Probiotic Guideline for Necrotizing Enterocolitis Prevention in Very Low-Birth-Weight Neonates. *Advances in Neonatal Care* 2014;14:88-95.
95. Awad H, Mokhtar G, Imam S, et al. “Comparison between killed and living probiotic usage versus placebo for the prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in neonates”. *Pakistan Journal of Biological Sciences* 2010;6:253–62
96. Bernardo WM, Aires FT, Renata MC, et al. Effectiveness of probiotics in the prophylaxis of necrotizing enterocolitis in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)* 2013;89:18–24
97. Onel MY, Sari FM, Arayici S, et al. *Lactobacillus Reuteri* for the prevention of necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:110-5.
98. Al-Hosni M, Duenas M, Hawk M, et al. Probiotics-supplemented feeding in extremely low-birth-weight infants. *Journal of Perinatology* 2012;32:253-9
99. Reuman PD, Duckworth DH, Smith KL, Kagan R, Bucciarelli RL, Ayoub EM. Lack of effect of *Lactobacillus* on gastrointestinal bacterial colonization in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 1986;5:663 – 8.
100. Millar MR, Bacon C, Smith SL, Walker V, Hall MA. Enteral feeding of premature infants with *Lactobacillus GG*. *Arch Dis Child* 1993;69:483 – 7.
101. Serce O, Gürsoy T, Ovalı F, Karatekin G. Effects of *Saccharomyces boulardii* on Neonatal Hyperbilirubinemia: A Randomized Controlled Trial. *Am J Perinatol.* 2014.

- 102.** Shiou S-R, Yu Y, Guo Y, et al. Synergistic Protection of Combined Probiotic Conditioned Media against Neonatal Necrotizing Enterocolitis-Like Intestinal Injury. PLoS ONE 2013;8:1-12.
- 103.** Siggers RH, Siggers J, Boye M, et al. Early administration of probiotics alters bacterial colonization and limits diet-induced gut dysfunction and severity of necrotizing enterocolitis in preterm pigs. J Nutr 2008;138:1437-44.
- 104.** Ofek Shlomei N, Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for preterm neonates: what will it take to change clinical practice? Neonatology 2014;105:64–70 .

EKLER

Tablo-1: Barsak bölgelerindeki bakteriler ve miktarları

Tablo-2: Bebeklik döneminde bağırsakta kolonize olan bakteri cins ve türleri

Tablo-3: Probiyotik tipleri

Tablo-4: Probiyotik etki mekanizması

Tablo-5: NEK'de modifiye Bell sınıflaması

Tablo-6: Demografik özelliklerin dağılımı

Tablo-7: Hasta grubunda probiyotik kullanım bilgilerinin dağılımı

Tablo-8: Antenatal özelliklerin değerlendirilmesi

Tablo-9: Klinik özelliklerin dağılımı

Tablo-10: IVH, ROP ve BPD dağılımı

Tablo-11: NEK ve nozokomiyalsepsis dağılımları

Tablo-12: Beslenmeye ilişkin özelliklerin dağılımı

Tablo-13: Kültür üremelerine ilişkin dağılımlar

Tablo-14: Ölüm nedenleri ve oranları

Tablo-15: Mortaliteye Göre Değerlendirmeler

Tablo-16: Mortalite üzerine etki eden risk faktörlerinin regresyon analizi

Tablo-17: NEK Varlığına Göre Dağılımlar

Tablo-18: Sarılık bulgularının dağılımı

Tablo-19: Doğum ve taburculuk antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması

Tablo-20: Bebek ağırlığı gruplarının hasta ve kontrol gruplarına göre değerlendirmeleri

EKLER

Şekil-1: Probiyotiklerin etki mekanizması

Şekil-2: Gruplara göre entübe kalma süreleri

Şekil-3: Gruplara göre TPN alma süreleri

Şekil-4: Gruplara göre Antibiyotik kullanma Süreleri

Şekil-5: Gruplara göre H2 Bloker kullanma süreleri

Şekil-6: Gruplara Göre NEK Dağılımı

Şekil-7: Gruplara göre nozokomiyal sepsis dağılımı

Şekil-8: Gruplara göre 3 epizoddan fazla beslenme intoleransı görülme oranı

Şekil-9: Gruplara göre kan kültürü etkeni üreme günleri

Şekil-10: Gruplara göre mortalite dağılımı

Şekil-11: Gruplara göre NEK'e bağlı ölüm dağılımı

Şekil-12: Gruplara göre sepsis'e bağlı ölüm dağılımı

Şekil-13: Gruplara göre çıkış kilo persentil dağılımı

Şekil-14: Gruplara göre çıkış baş çevresi persentil dağılımı

Şekil-15: 1000 gr altı ve üstü bebeklerde gruplara göre mortalite dağılımı

TEŞEKKÜR

Neonatoloji yan dal eğitimim boyunca bana her türlü desteği veren, yardımlarını, deneyimlerini esirgemeyen, yetişmemde büyük emeği olan, kendisinden her konuda çok şey öğrendiğim değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Nilgün Köksal'a, eğitimimde bilgi ve tecrübelerini paylaşan, her daim desteğiyle yanımda olduğunu hissettiren Doç. Dr. Hilal Özkan'a çok teşekkür ederim. Ayrıca yenidoğan yan dal uzmanlığı sırasında eğitimime katkı sağlayan başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Betül Sevinir olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalığı Anabilim Dalında görev yapan tüm hocalarıma da teşekkür ederim.

Yan dal eğitimim boyunca beraber büyük bir uyum içinde çalıştığımız, sorunların üstesinden gelerek sorumlulukları paylaştığımız, Neonatoloji Bilim Dalı'ndan sevgili arkadaşlarım Uzm. Dr. Onur Bağcı ve Uzm. Dr. Pelin Doğan'a çok teşekkür ederim.

Gerek tez çalışmamda gerek de yan dal ihtisasım boyunca beraber çalıştığımız yenidoğan yoğun bakım hemşire ekibine de teşekkür ederim.

Berberliğimiz boyunca hayatta bana sevgiyle ve anlayışla destek olan sevgili eşime, varlığı hayattaki amacım olan biricik kızıma, doğduğum günden bu günlere gelmemde büyük emeği olan anneme, babama ve biricik kardeşime sonsuz teşekkürler.

ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Bursa'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi sırası ile Özel İnal Ertakin İlkokulu ve Bursa Anadolu Lisesinde tamamladım. 1998-2004 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi tamamladıktan sonra, 2005-2010 yılları arasında İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları alanında ihtisasımı tamamladım. 2010 yılından itibaren Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Neonatoloji bölümünde yan dal ihtisasına devam etmekteyim.