

Prematüre bebeklerde nekrotizan enterokolitten korunma amacı ile probiyotik kullanımı

Nilgün Kültürsay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Profesörü

SUMMARY: Kültürsay N. (Department of Pediatrics, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey). Probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2012; 55: 204-210.

Development of a balanced intestinal flora is related with the mode of delivery and the diet within the first days. The newborn intestine is sterile, and diarrheal and other infections are frequent due to increased permeability, lack of secretory (s)IgA and immune experience. Flora, consisting of gram-positive lactobacilli and Bifidobacteria due to vaginal birth and breast-feeding, positively contribute to the immune system and infant health. Among preterm infants, the development of healthy flora is delayed due to cesarean birth, lower chance of receiving human milk, colonizing pathogenic microorganisms of the intensive care unit, and antibiotics, and thus the risk of necrotizing enterocolitis is high. Evaluating the results of 16 studies in 2,842 preterm infants, the Cochrane metaanalysis 2011 showed that enteral probiotic supplementation decreased the incidence of severe necrotizing enterocolitis (stage 2 or more) and reduced all-cause mortality. No infection was observed with the supplemented organism.

Key words: preterm, necrotizing enterocolitis, probiotics.

ÖZET: Dengeli bağırsak florasının gelişimi doğum şekli ve ilk günlerdeki beslenme şekli ile ilişkilidir. Yenidoğanda bağırsaklar sterildir, artmış geçirgenlik, immün deneyim yokluğu ve IgA azlığı nedeniyle ishaller ve enfeksiyonlar sıktır. Vajinal doğum ve anne sütüyle beslenme sayesinde gram pozitif laktobasiller ve bifidobakterilerden oluşan bir flora immün sisteme ve bebek sağlığına olumlu katkılarda bulunur. Prematüre bebeklerde ise sezaryen ile doğum, anne sütü alabilme şansının azlığı, yoğun bakım ünitesi organizmaları, antibiyotikler nedeniyle sağlıklı flora gelişimi gecikir ve patojen bakterilerle kolonizasyon ve nekrotizan enterokolit riski artar. Probiyotiklerin kullanımının nekrotizan enterokolitin, mortalitenin azaltılmasında engellemekte yararları olabileceği gösterilmiştir. Cochrane 2011 yılı meta-analizinde 16 çalışma ve 2842 prematüre bebeğin sonuçları değerlendirildiğinde enteral probiyotik supplementasyonunun Evre 2 ve üzerinde ağır nekrotizan enterokolit sıklığını ve her nedenle gelişen mortaliteyi anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir. Kullanılan mikroorganizma ile enfeksiyon gözlenmemiştir.

Anahtar kelimeler: prematüre, nekrotizan enterokolit, probiyotik.

Dengeli bağırsak florasının gelişimi doğum şekli ve ilk günlerdeki beslenme şekli ile ilişkilidir. Bu erken dönemdeki flora gelişimi uzun dönem sağlığı etkileyecek kadar önem taşır. Bağırsak florasının yardımı ile intestinal immün sistem yaşamın erken dönemlerinden itibaren enfeksiyonlarla daha iyi mücadele etmek ve aynı zamanda daha az allerji ve otoimmünite geliştirmek üzere programlanabilir.¹

Yenidoğanda bağırsaklar sterildir, artmış

geçirgenlik, immün deneyim yokluğu ve IgA azlığı nedeniyle ishaller ve enfeksiyonlar sıktır. Doğumda yenidoğan bağırsağı bakterileri içeren çevre ile temasla kolonize olur. Vajinal doğum ve anne sütü ile beslenme sayesinde gram pozitif laktobasiller ve bifidobakterilerden oluşan bir flora immün sisteme ve bebek sağlığına olumlu katkılarda bulunur.² Fetal dönemde annenin bebeği reddetmesini engelleyecek şekilde Th2 olarak programlanmış olan immün

yanıt yenidoğanda gelişen yararlı bağırsak florasının intestinal immün hücrelere (gut associate lymphoid tissue = GALT) etkiyerek, T regülatör hücreleri eğitmesi ve düşük düzeyde bir enflamatuar yanıtı uyarması ile Th1 yönüne kayar ve uzun süreli enfeksiyonlarla savaşıyor, allerji ve otoimmüniteden korunacak şekilde programlanır.³ Bağırsak kolonizasyonu olmayan hayvanlarda GALT hipoplastiktir. Total CD4 T hücre popülasyonları azalmış ve T helper alt gruplarında denge bozulmuştur. Normal flora ile (*Bacteroides fragilis*) tanıştırılmasından haftalar sonra normale dönebilir.³

Steril olan yenidoğan bağırsağı doğumla birlikte kolonize olur. Doğum şekli, çevresel etkiler, erken antibiyotik kullanımı, anne sütü veya mama ile beslenme gibi faktörler bu kolonizasyonu etkiler. Bebekleri kolonize edebilen yararlı bakteriler Bifidobakteri, Laktobasillus türleri iken potansiyel zararlı bakteriler *E. coli*, *Bacteroides* ve fırsatçı bakteriler *Clostridia*, *Stafilokok*, *Pseudomonas aeruginosa* olarak bilinir. Vajinal doğan bebekler ilk günlerden başlayarak yararlı bakteriler olarak bilinen Bifidobakteriler ve Laktobasilli ile kolonize olurken sezaryenle doğan bebekler daha geç ve *Klebsiella*, *Enterobakter* ve *Clostridia* gibi zararlı bakterilerle daha yoğun şekilde kolonize olurlar. Anne sütü alan bebekler çoğunluğu Bifidobakteri, ama daha az olarak Laktobasillus ve *Streptokok*larla; buna karşın mama ile beslenenler primer olarak *Bacteroides* ve Bifidobakterilerle daha küçük miktarlarda da *Stafilokok*, *Clostridia* ve *E. coli* ile kolonize olurlar. Prematüre bebeklerde ise sezaryen doğum, anne sütü alabilme şansının azlığı, yoğun bakım ünitesi mikropları, antibiyotikler nedeniyle sağlıklı bir flora gelişimi gecikir ve patojen bakterilerle kolonizasyon sıklaşır. Sıklıkla baskın olarak Koliformlar, *Klebsiella*, *Enterokok* ve *Bacteroides* türleri izlenir.⁴ Prematüre floranın normale dönmesi 4-6 yaşa kadar gecikebilir.⁵

Prematüre bebeklerde bağırsak hareketlerinin azlığı da patojen bakterilerin aşırı çoğalmasına neden olur.⁶ Prematüre bebeklerde bağırsakta hipoksi ilişkili intestinal zedelenme, hızlı arttırılan ve hiperosmolar beslenme, patojen bakteriyel kolonizasyon ve immatür doğal immün sistem nedeniyle aşırı bir enflamatuar yanıt nekrotizan enterokolit (NEK) sıklığını arttırır.⁷ Doğum ağırlığı ve gebelik yaşı ne

kadar küçükse risk artmaktadır.⁵ Doğum ağırlığı 1000 gr'dan ve gebelik yaşı 28 haftadan küçük olan bebekler ileri derecede duyarlıdır. NEK prematüre bebeklerde son yıllarda artan yaşam oranlarına rağmen korkutucu ve mortalitesi yüksek (%20-25) bir durum olup enflamasyon ve bağırsak nekrozu ile karakterlidir. Evre II ve III, yani ileri evrelerde morbidite, uzayan hastanede yatış, cerrahi rezeksiyon ertesi kısa bağırsak sendromu olasılığı, ağır vakalarda mental ve motor etkilenme ile gider. Bu bebeklerde NEK'ten korunma amacı ile total parenteral beslenme ile enteral beslenmenin geciktirilmesi bağırsakta atrofiye yol açarak daha sonra enteral beslenmeyi daha da zorlaştırmakta ve komplikasyonları arttırmaktadır.

Anne sütü taşıdığı hormonlar, IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri, nükleotidlerle bağırsak mukozal engelinin gelişmesini ve bağırsak fonksiyonlarının olgunlaşmasını sağlar.⁸ Anne sütü alan bebeklerde NEK sıklığı ve ağırlığı azalmaktadır.⁹

Anne sütünün ilk 14 günde doza bağımlı olarak her %10 artışı için NEK sıklığının 0.83 azaldığı, her 100 ml/kg alışı için NEK ve ölüm riskinin birlikte olarak 0.87 azaldığı gösterilmiştir.¹⁰ Anne sütü zenginleştiricisi olarak inek sütü yerine anne sütünden elde edilmiş ürünlerin kullanılması da NEK ve cerrahi NEK riskini ciddi şekilde azaltmaktadır.¹¹

Anne sütünde bulunan laktik asit bakterilerinin memeden kontamine olmayıp endojen oldukları gösterilmiştir. Anne sütü bir sinbiyotiktir. Gebeliğin 35-36 haftasında anneden ve birinci ayda bebekten dışkı örnekleri ve anne sütü değerlendirmeleri yapılan 67 anne ve bebek çiftinde annenin dışkısındaki ve sütündeki bifidobakteri içeriği bebeğin dışkısındaki bifidobakteri miktarını etkileyen en önemli faktör olduğu; bütün anne sütlerinde Bifidobakteriler (en yoğun *Bifidobacterium longum*) bulunduğu gösterilmiştir.¹²

Bağırsak florasını olumsuz etkileyecek yoğun antibiyotik kullanımları prematüre bebeklerde çok sıktır. Son bir araştırma kan ve BOS kültürleri temiz olduğu halde ilk günden itibaren antibiyotik kullanılan prematüre bebeklerde NEK ve mortalitenin ciddi şekilde arttığını ortaya koymuştur.¹³

Bebeklikte immün sistemin gelişimi ile bağırsak florası arasında ilişki vardır.¹⁴ Annelerine ve ilk

bir ayda bebeklere plasebo veya *Lactobacillus GG* verildiğinde emzirilen bebeklerde dışkı özellikleri, kolik, kusma sayıları farksız iken dışkıda 6, 12, 18, 24. ayda dominant bakteri Bifidobakterilerdi.¹⁵ Sağlıklı bebeklerde *Lactobacillus GG* iyi tolere edilir ve bifidobakteri florasını artırır.

B. lactis verilen sağlıklı bebeklerde bağırsak geçirgenliğinin azaldığı, tolerans-ilişkili sitokinler, IgA sekrete eden hücreler ve sekretuar IgA'nın arttığı bildirilmiştir.¹⁶ *S. boulardii* verilen prematürelere dışkıda *E. coli* ve Enterokok azalırken Bifidobakter ve Stafilokoklarda artma olmuştur.¹⁷ Prematüre bebeklerde *B. lactis* eklenmiş mama ile bağırsak florasında Bifidobakterilerde artma, Enterobakter ve Clostridialar'da azalma sağlanmıştır.¹⁸ *L. rhamnosus GG* verilen gebelerin bebeklerinde değişik bifidobakterilerden oluşan flora sağlanmıştır.¹⁹ *Lactobacillus rhamnosus* 6 x 10⁹ CFU/gün kullanıldığında prematüre bebeklerde kandida kolonizasyonunun azaldığı belirtilmiştir.²⁰

Prematüre bebeklerde Bifidobakter laktis eklenmiş mama ile azalmış intestinal geçirgenlik ve yedinci günden itibaren daha yüksek Bifidobakter miktarı, 30. günde baş çevresi büyümesine olumlu etki bildirilmiştir.²¹

Nekrotizan enterokolit gelişen bebeklerde intestinal mikrofloranın sayıca ve tür çeşitliliği olarak az olduğu gösterilmiştir.²² NEK'ten korunma amacı ile son yıllarda bağırsak mikroflorasının probiyotiklerle desteklenmesi konusunda çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Bugün için probiyotik olarak kabul edilen mikroorganizmalar Bifidobakteriler, Laktobasiller ve Mayalar (*S. boulardii*)'dir.

S. boulardii uygulaması ardından hipoksi/reoksijenasyon zedelenmesi yapılan sıçanlarda bağırsak dokusunun mikroskopik incelemesinde nekroz sadece mukoza ile sınırlı olup intestinal PAF, TNF-alfa kontrolde az bulunmuştur.²³ Bifidobakterilerle sıçanlarda NEK insidansının azaldığı gözlenmiştir.²⁴ Probiyotiklerle experimental çalışmalardan sonra insanda kohort çalışmaları, meta-analizler, rutin uygulama (Japonya, İtalya, Finlandiya, Kolombiya) ve ardından uzun dönemli izlem çalışmaları başlamıştır. Etki mekanizmasının anlaşılması da önemlidir. Probiyotikler mikrobiyal dengeyi sağlama, patojenleri yarışmacı dışlama, mukus sekresyonunu artırma, bakteriosidinlerde artma,

bağırsak engel bütünlüğünü sağlama, intestinal immüniteyi artırma şeklindeki etkileri ile NEK sıklığını azaltmada etkili olabilirler.²⁵ Indrio ve arkadaşları²⁶ *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 10⁸ CFU/gün eklenmesi ile mide boşalmasının hızlandığını, ağlama ve regürjitasyonun az, dışkı sayısının fazla olduğunu belirtmiştir. Bu da patojen mikroorganizmaların çoğalıp NEK ve translokasyon riskinin artmasını engelleyebilir.

Farklı probiyotiklerle yapılan çalışmalarda genellikle olumlu etkiler bildirilmiştir. Dani ve arkadaşları²⁷ 12 İtalyan yenidoğan yoğun bakım ünitesinden 585 prematüre bebeğin ilk beslenmeden taburculuğa kadar *Lactobacillus GG* veya plasebo almak üzere randomize edildikleri çalışmalarında probiyotik eklenen grupta istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte idrar yolu enfeksiyonları ve NEK sıklığının azalma eğiliminde olduğunu göstermişlerdir.

Bin-Nun ve arkadaşları²⁸ 145 çok düşük doğum kilolu bebekte probiyotik kombinasyon preparatı ya da plasebo kullanmak üzere randomize çalışma yaptıklarında (*Bifidobacteria infantis*, *Bifidobacteria bifidus*, *Streptococcus thermophilus*) NEK sıklığı kontrol grubunda %16.0'dan probiyotik verilen grupta %4'e düşmüştür. NEK gelişen 15 bebekten üçü ölürken tüm ölümler plasebo grubunda görülmüştür.²⁸

Lin ve arkadaşları²⁹ Tayvan'da 367 çok düşük doğum kilolu bebekte yaşamın ilk haftasından başlayarak *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium infantis* ya da plasebo kullandıklarında NEK sıklığının ve ağırlığının azaldığını saptamıştır. Özellikle Lin ve arkadaşlarının 750 gr'dan küçük bebek alt grubunda artmış sepsis oranı göstermeleri nedeni ile özellikle 1000 gr altı bebeklerde kullanımı konusunda hâlâ ciddi tereddüt yaşanmaktadır. Ancak bu olguların hiçbirinde potansiyel olarak aşırı kolonize olup translokasyon ve sepsis yapacağı düşünülen probiyotik suşları ile enfeksiyon bildirilmemiştir. Literatürde tek tük probiyotik sepsisi bildirilse de Cochrane analizine alınan randomize kontrollü çalışmalarda tek bir olgu bile yoktur. 2010 yılında Deshpande ve arkadaşları tarafından önce 2007 yılında yedi randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi³⁰ ardından 2010 yılında 2009 Mart ayına kadar yapılan 11 çalışmanın meta-analiz sonuçlarına göre probiyotiklerin Evre II ve üzerinde ciddi NEK ve ölüm

riskinin azaldığı gösterilmiştir.³¹ Ardından 2011 yılında beş yeni çalışmanın eklenmesi ile 16 çalışma üzerinden Alfaleh ve arkadaşları³² tarafından yapılan Cochrane meta-analizinde de olumlu sonuçlar rapor edilmiştir. Cochrane 2011 sonuçlarına göre NEK Evre II ve III probiyotiklerle RR 0.35 (95%CI 0.24-0.52, NNT 25) ve 1500 gr'dan küçük subgrupta da RR 0.34 (95% CI 0.23-0.50) olarak saptanmış, ancak 1000 gr altı bebekler için yeterli veri elde edilemediği belirtilmiştir. Prematüre bebeklerde mortalite 10 çalışma sonucuna göre bildirilmiş ve RR 0.40 (95% CI 0.27-0.60, NNT 25) olarak azalmıştır. Benzer şekilde NEK ilişkili mortalite de anlamlı şekilde azalmış (RR 0.31, 95% CI 0.10-0.94), sepsis sıklığı değişmeden kalmıştır, (RR 0.90, 95% CI 0.76-1.07); total parenteral beslenme süresi iki çalışmada azalmış olarak bildirilmiştir. Tam enteral beslenmeye geçiş süresi üç çalışmada bildirilmiş ve anlamlı şekilde azalmıştır. Sadece bir çalışmada uzun dönem sonuç bildirilmiş ve değişmemiş bulunmuştur. Ancak bu olumlu etkileri ile ağır NEK olgularının azaltılması ile NEK ilişkili nörodevelopmental geriliğin de azaltılması beklenebilir.

İki İtalyan ünitesinde 2003-2008 yıllarında altı yıllık süreçte *Lactobacillus rhamnosus* GG alan çok düşük doğum ağırlıklı bebek kohortu retrospektif verisine erişilmiş ve taze anne sütü ve gerekirse mama ile birlikte ortalama 23.1 doz LGG alan bu grupta yan etki, intolerans saptanmamıştır. Geç sepsis %19.1 (LGG sepsisi saptanmamış) ve 14 (beşi > Evre 2b) NEK olgusu (%1.9), olarak güvenli bulunmuştur.³³

Cochrane 2011 meta-analizinden sonra sonuçlanan Braga ve arkadaşlarının³⁴ çalışmasında 750-1499 gram anne sütü ile beslenen prematüre bebeklere *L. casei* veya *B. breve* eklendiğinde gruplar arası sepsis ve mortalite farkı olmadığı ancak Evre 2 ve üzerinde NEK sıklığının azaldığı bildirilmiştir. Al-Hosni ve arkadaşları³⁵ ise 1000 gr altı bebeklerde yaptıkları çalışmada ortalama ağırlık 780 gr, gebelik yaşı 26 hafta olan 50 probiyotik (BB infantis ve *Lactobacillus* GG) alan ve 51 kontrol bebeği karşılaştırarak ilk 28 günde probiyotik alan grup daha hızlı büyüye de 34. haftada büyüme geriliğinin farksız ve NEK, sepsis, intraventriküler kanama sıklığının farksız olduğunu ve probiyotiklere bağlı yan etki olmadığını bildirmişlerdir.

Tüm bu çalışmaların sonucunda probiyotiklerin prematüre bebeklerde NEK ve mortalitenin azaltılmasında yararları saptanmasına ve özellikle Cochrane meta-analizine giren en kaliteli dört çalışmanın sonuçlarının kesin olarak yararı göstermesine rağmen immün direnci gelişmemiş bu riskli grupta probiyotik kullanımının rutin olarak başlatılabilmesi için hâlâ bazı tedirginlikler yaşanmaktadır. Hangi tür probiyotığın, hangi dozda ve ne süreyle kullanılacağı konusunda belirsizlik vardır. Ayrıca canlı bakteri yerine bakteri komponentleri, ısıda öldürülmüş probiyotikler, probiyotik DNA'sı veya proteinleri ya da genetiği modifiye edilmiş probiyotiklerle aynı etkinin sağlanabilmesi mümkün olabilir. Bu takdirde çok küçük bebeklerde daha emin bir uygulama yapılabilir.^{36,37}

Deshpande ve arkadaşları³¹ 2010 yılında yayınladığı meta-analizden sonra ölüm ve ağır NEK önlemedeki başarısı nedeniyle istatistiksel güvenilirlik yüksek olduğu için uygun probiyotik varlığında artık başka plasebo kontrollü çalışma gerekmediği düşüncesini belirtmiştir. Mihatshe ve arkadaşları³⁸ ise tüm çalışmalarını nitelik olarak değerlendirerek araştırmaların çoğunun kalitelerinin yeterli olmadığını, daha fazla sayıda yüksek kalitede randomize kontrollü çalışma gerektiğini işaret etmiştir. Tarnow-Mordi ve arkadaşları³⁹ yeterli kanıt olduğunu ve mutlaka ailelere bilgi verip kullanmak gerektiğini, özellikle ağır NEK ve serebral palsi ilişkisi dolayısı ile mutlaka önermektedir. Asfiksi tedavisinde rutin kullanıma giren hipotermi kadar kanıt olduğu için pratik değişimi zamanı olduğu ve plasebo kontrollü çalışmaya alınacak bebeğin ailesi bu şanstın mahrum kalmak istemeyebileceği için iyi bilgilendirilmesi gerektiği belirtilmektedir. Kros kontaminasyon nedeniyle kontrol gruplarındaki bebeklerin %44'ü de kolonize olduğu için aslında muhtemelen randomize kontrollü çalışmalarda kontrol grubu ile karşılaştırmalarda saptanandan daha da fazla etki olduğu ve bu nedenle gelecekte probiyotik öncesi ile sonrası devrelerin karşılaştırmalarının yapılması önerilmektedir.³³ ABD'den Soll⁴⁰ ile Garland ve arkadaşları⁴¹ henüz hazır olmadığımızı, özellikle de 1000 gr altı bebekler için güvenilirlik ve etkinliğin, en etkin preparat ve dozun belli olmadığını ifade etmektedir.

Bugüne kadar en çok çalışılan *Laktobasil* ve

Bifidobakteriler (LGG ve *B. longum*) olup etki suşa spesifiktir. Bazıları GUT veya matürasyonu üzerinde, bazıları immün modülasyon üzerinde etkilidir. *B. bifidum* ve *B. longum* kord kanı dendritik hücrelerinde IL-10 üretimini artırır; *B. infantis* etkisizdir.⁴² Tek bir probiyotik yerine kombine türleri içeren probiyotik preparatları ile yapılan çalışmalar daha başarılı bulunmaktadır. Bu da normalde bağırsaktaki biyoçeşitlilik ile açıklanabilir.

Bifidobacterium animalis subsp lactis (eski adı: *Bifidobacterium longum/Bb lactis B12*) ile yapılan beş çalışmanın meta-analizinde sonuçlar başarılı bulunmamıştır. Dört randomize kontrollü çalışmanın analizinde 324 prematüre bebekte dışkıda bifidobakterilerin artıp patojenlerin azalması ve pH'nın düşüp, IgA ve scFA artışı ve bağırsak geçirgenliğinin azalması etkilerine rağmen NEK, sepsis, antibiyotik kullanımı oranları aynı bulunmuştur. Ancak çalışmanın gücünün NEK azalmasını kontrol için yetersiz olduğu ifade edilmiştir. Benzer şekilde ülkemizden yapılan bir çalışmada 110 *L. sporogenes* ve 111 kontrol grup prematüre bebekte NEK sıklığı ve mortalitenin aynı kaldığı, ancak beslenme intoleransının azaldığı (44.5% vs 63.1% P=0.006) bildirilmiştir.⁴³ Keza LGG de tek başına kullanıldığında iki çalışmada olumsuz sonuçlar elde edilmiştir. Bunlardan biri Dani ve arkadaşlarının²⁷ istatistiksel anlamlı sonuç elde edemedikleri çalışmalarıdır. Ayrıca Finlandiya'da bir üçüncü düzey ünite LGG 6×10^9 CFU tek dozda 12 yıllık rutin kullanımından 644 prematüre bebekte NEK %4.6 olarak saptanmış, kullanmayan ünitelerde %3.3 ve isteğe bağlı olarak kullanılan ünitelerde %1.8 olarak LGG başarısız bulunmuştur.⁴⁴ Ancak hiç LGG sepsisi gözlenmemiştir.⁴⁵

Genelde bir *Laktobasillus* ile iki Bifidobakteri suşunun birlikte kullanılması önerilmektedir. *Laktobasil* ve Bifidobakteri kombinasyonu olarak farmasötik olarak etkin suşlar ulusal ve uluslararası kalite kontrolünden geçmiş olarak elde bulunmalıdır.³³ Suş sayısı artınca etkinliğin fazla olabilmesi yanında türler arası antagonistik etkileşme de olabileceğine dikkat çekilmektedir.

Doz olarak günde 3×10^9 CFU tek doz olarak çeşitli çalışmalarda kullanıldığı şekilde önerilebilir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler için 50-60 ml/kg besleninceye kadar yarı dozda başlanabilir.

Başlangıç zamanı çalışmalarda en erken dört saattir. Genellikle ilk yedi günde, bebek enteral beslenmeye hazır olunca başlanır. Düzeltilmiş 35 hafta veya taburculuğa kadar (en az beş gün , $3-5 \times 10^9-10^{11}$ tek dozda) kullanılabilir.

Güvenilir olmayacağı düşüncesiyle bakteriyel translokasyon olasılığını arttıran akut hastalıkta kesilir (NEK, sepsis, asfiksi). Osmolar yük <600 mOSm/L olmalıdır ve bunun için anne sütü veya distile su ile sulandırılır. Her doz 1-1.5 ml olarak düşük hacimde tutulur. Soğuk zincirde (4-10 °C) korunur, ürün açılınca kalan kısmın korunması zor olabilir. Ürün stabilitesi için mikrobiyolojik testler önerilir. Klinik izlemede intolerans, sepsis, yan etkiler açısından izlenir. Laboratuvar izlemede taksonomik tanımlama, antibiyotik duyarlılığı, çapraz kontaminasyon izlenmesi önerilir.⁴⁶

Sonuç olarak probiyotikler çoklu suşlar içeren güvenilir ticari preparatlar halinde bulunduğu takdirde prematüre bebeklerde bakteriyel floranın oluşturulması ve bağırsak engelinin ve hareketliliğinin yanı sıra uygun intestinal immün yanıtın sağlanması gibi yararları ile NEK'den korunmada uygun bir alternatif tedavi olarak görülmektedir. Uzun süreli etkilerin değerlendirilmesi, suşlar arasında en uygun olanın, en etkin ve güvenilir dozun saptanabilmesi için plasebo yerine farklı suşları içeren preparatlarla randomize kontrollü çalışmaların devamı gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kültürsay N. Bebeklikte barsak florası gelişimi ve immüne sisteme etkileri. Çocuk Enfeksiyon Dergisi 2009; 3: 75-78.
2. Newburg DS, Walker WA. Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk. *Pediatr Res* 2007; 61: 2-8.
3. Saavedra JM. Use of orobiotics in pediatrics: rationale, mechanism of action, and practical aspects. *Nutr Clin Pract* 2007; 22: 351-365.
4. Sakata H, Yoshioka H, Fujita K. Development of the intestinal flora in very low birthweight infants compared to normal full-term newborns. *Eur J Pediatr* 1985; 114: 186-190.
5. Ganguli K, Walker WA. Probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45(Suppl): S113-138.
6. Caicedo RA, Schanler RJ, Li N, Neu J. The developing intestinal ecosystem: implications for the neonate. *Pediatr Res* 2005; 58: 625-628.
7. Hammerman C, Bin-Nun A, Kaplan M. Germ warfare: probiotics in defense of the premature gut. *Clin*

- Perinatol 2004; 31: 489-500.
8. Dvorak B, Halpern MD, Holubec H, et al. Maternal milk reduces severity of necrotizing enterocolitis and increases intestinal IL-10 in a neonatal rat model. *Pediatr Res* 2003; 53: 426-433.
 9. Cilieborg MS, Boye M, Sangild PT. Bacterial colonization and gut development in preterm neonates. *Early Hum Dev* 2012; 88: S41-S49.
 10. Meinen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, Morrow AL, Stoll B, Donovan EF. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol* 2009; 29: 57-62.
 11. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr* 2010; 156: 562-567.
 12. Grönlund MM, Gueimonde M, Laitinen K, et al. Maternal breast-milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the Bifidobacterium microbiota in infants at risk of allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1764-1772.
 13. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al. NICHD Neonatal Research Network. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009; 123: 58-66.
 14. Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 516-520.
 15. Rinne M, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Probiotic intervention in the first months of life: short-term effects on gastrointestinal symptoms and long-term effects on gut microbiota. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 200-205.
 16. Rautava S, Arvilommi H, Isolauri E. Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants. *Pediatr Res* 2006; 60: 221-224.
 17. Costalos C, Skouteri V, Gounaris A, et al. Enteral feeding of premature infants with *Saccharomyces boulardii*. *Early Hum Dev* 2003; 74: 89-96.
 18. Mohan R, Koebnick C, Schildt J, et al. Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on intestinal microbiota of preterm infants: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 4025-4031.
 19. Gueimonde M, Sakata S, Kalliomäki M, Isolauri E, Benno Y, Salminen S. Effect of maternal consumption of *Lactobacillus GG* on transfer and establishment of fecal bifidobacterial microbiota in neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 166-170.
 20. 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: 1735-1742.
 21. 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: 575-579.
 22. Timmermann HM, Koning CJ, Mulder L, Rombouts FM, Beynen AC. Monostrain, multistain and multispecies probiotics: a comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol* 2004; 96: 219-233.
 23. Akisu M, Baka M, Yalaz M, Huseyinov A, Kultursay N. Supplementation with *Saccharomyces boulardii* ameliorates hypoxia/reoxygenation-induced necrotizing enterocolitis in young mice. *Eur J Pediatr Surg* 2003; 13: 319-323.
 24. Caplan MS, Miller-Cathpole R, Kaup S, et al. Bifidobacterial supplementation reduces the incidence of necrotizing enterocolitis in a rat model. *Gastroenterology* 1999; 117: 577-583.
 25. Isolauri E, Sütas Y, Kankaanpää P, Arvilommi H, Salminen S, Saavedra JM. Probiotics: effects on immunity. *Nutr Clin Pract* 2007; 22: 351-365.
 26. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, Cavallo L, Francavilla R. Effects of probiotic and prebiotic on gastrointestinal motility in newborns. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 (Suppl): 27-31.
 27. 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: 103-108.
 28. Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 2005; 147: 192-196.
 29. 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.
 30. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2007; 369: 1614-1620.
 31. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010; 126: 921-930.
 32. Alfaleh K, Anabress J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (3): CD0055496.
 33. Manzoni P, Lista G, Gallo E, et al. Routine *Lactobacillus rhamnosus* supplementation in VLBW infants: a retrospective, 6 year cohort study. *Early Human Dev* 2011; 87: S35-S38.
 34. 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: 81-86.
 35. Al-Hosni M, Duenas M, Hawk M, et al. Probiotics-supplemented feeding in extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2012; 32: 253-259.

36. Mshvildadze M, Neu J. Probiotics and prevention of necrotizing enterocolitis. *Early Human Dev* 2009; 85: S71-S74.
37. Martin CR, Walker WA. Probiotics: role in pathophysiology and prevention in necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008; 32: 127-137.
38. Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T, et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Clin Nutr* 2012; 31: 6-15.
39. Tarnow-Mordi WO, Wilkinson D, Trivedi A, Brok J. Probiotics reduce all-cause mortality and necrotizing enterocolitis: it is time to change practice. *Pediatrics* 2010; 125: 1068-1070.
40. Soll RF. Probiotics: are we ready for routine use? *Pediatrics* 2010; 125: 1071-1072.
41. Garland SM, Jacobs SE, Tobin JM, Opie GF, Donath S; ProPrems study group. A cautionary note on instituting probiotics into routine clinical care for premature infants. *Pediatrics* 2010; 126: e741-742.
42. Young SL, Simon MA, Baird MA, et al. Bifidobacterial species differentially affect expression of cell surface markers and cytokines of dendritic cells harvested from cord blood. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11: 686-690.
43. 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. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 434-439.
44. Luoto R, Matomäki J, Isolauri E, Lehtonen L. Incidence of necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight infants related to the use of *Lactobacillus GG*. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1135-1138.
45. Luoto R, Isolauri E, Lehtonen L. Safety of *Lactobacillus GG* probiotic in infants with very low birth weight: twelve years of experience. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1327-1328.
46. Deshpande GC, Rao SC, Keil AD, Patole SK. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Med* 2012; 9: 92.