

**T.C.
HASAN KALYONCU ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
HEMŞİRELİK ANABİLİM DALI**



**ANNE BESLENMESİNE EKLENEN PROBIYOTİĞİN
PRETERM BEBEKLER ÜZERİNE ETKİSİ:
RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMA**

Filiz SOLMAZ

DOKTORA TEZİ

GAZİANTEP – 2024



LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ DOKTORA TEZ KABUL VE ONAY FORMU

Hemşirelik Anabilim Dalı / Doktora Programı öğrencisi **Filiz SOLMAZ** tarafından hazırlanan “**Anne Beslenmesine Eklenen Probiyotiğin Preterm Bebekler Üzerine Etkisi: Randomize Kontrollü Çalışma**” başlıklı tez,/...../..... tarihinde yapılan savunma sınavı sonucu **başarılı** bulunarak jürimiz tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

<u>Görevi</u>	<u>Unvanı, Adı ve Soyadı</u>	<u>Kurumu/Üniversitesi</u>	<u>İmzası:</u>
Tez Danışmanı	Dr. Öğr. Üyesi Zerrin ÇİĞDEM	
Jüri Başkanı	
Jüri Üyesi	
Jüri Üyesi	
Jüri Üyesi	

Bu tez Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Doç. Dr. Ufuk AKBAŞ
Enstitü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

İmza

Filiz SOLMAZ

Tarih:

HASAN KALYONCU ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
HEMŞİRELİK ANABİLİM DALI

ANNE BESLENMESİNE EKLENEN PROBİYOTİĞİN
PRETERM BEBEKLER ÜZERİNE ETKİSİ:
RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMA

Filiz SOLMAZ

DOKTORA TEZİ

Danışman
Dr.Öğr.Üyesi Zerrin ÇİĞDEM

ÖZET

Çalışma, annelere verilen probiyotiğin preterm bebekler üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla tek kör randomize kontrollü deneysel olarak gerçekleştirildi. Araştırma verileri, Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan 56 preterm bebek ve annelerinden Ekim 2023- Mayıs 2024 tarihleri arasında toplandı. Gestasyonel yaşı 28-32 hafta aralığında olan preterm bebekler ve anneleri doğumdan sonra ilk 24 saat içinde çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın örneklemini anneye probiyotik verilen (n=18), sadece anne sütü alan (n=17) ve sadece formül süt alan (n=21) olmak üzere toplam 3 gruptan oluştu. Girişim grubunda bulunan annelere 21 gün boyunca Actiregularis (5×10^6 CFU/mL), (lactobacillus bulgaricus, streptococcus thermophilus, lactococcus lactis ve bifidobacterium lactis)susu içeren 80 ml'lik probiyotik ürün verildi. Bebeklerin hiçbiri NEK veya LOS tanısı almadı. Formül süt ile beslenen bebeklerin anlamlı derecede daha uzun süre mekanik ventilatör ile solunum desteği aldığı belirlendi ($p < 0.05$). Oral beslenmeye geçiş zamanı, taburculuk zamanı, fototerapi alma süresi, 5. güne ait Total Serum Bilirubin düzeyi, vücut ağırlıkları ve baş çevresi uzunluğu açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak formül süt alan grupta yer alan bebeklerin en geç oral beslenmeye geçtiği ve en geç taburcu olduğu belirlendi. Bununla birlikte fototerapi alma süresi en kısa olan, 5. Gün TSB düzeyi en düşük olan ve ağırlık artışı miktarı en yüksek/hızlı olan grup annelere probiyotik verilen gruptu. Bu çalışmada probiyotiklerin annelere verilen probiyotiğin bebeklerin genel sağlığı üzerinde olumlu etkileri olduğu belirlendi. Farklı probiyotik türlerinin ve kombinasyonlarının karşılaştırıldığı, daha büyük örneklem ve daha uzun takip sürelerine sahip çalışmalar yapılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Preterm, Anne sütü, Probiyotik, Nekrotizan Enterokolit, Sepsis

**HASAN KALYONCU UNIVERSITY
GRADUATE EDUCATION INSTITUTE
DEPARTMENT of NURSING**

THESIS TITLE

Filiz SOLMAZ

PHD THESIS

**Advisor
Asst. Prof. Zerrin ÇİĞDEM**

ABSTRACT

The study was conducted as a single-blind randomised controlled experimental study to evaluate the effects of probiotics given to mothers on preterm infants. Research data was collected from 56 preterm infants and their mothers who were admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of Şanlıurfa Education and Research Hospital between October 2023 and May 2024. Preterm infants with a gestational age of 28-32 weeks and their mothers were included in the study within the first 24 hours after birth. The study sample consisted of 3 groups: those whose mothers received probiotics (n=18), those who received only breast milk (n=17), and those who received only formula milk (n=21). Mothers in the intervention group were given 80 ml of a probiotic product containing Actiregularis (5×10^6 CFU/mL), (*Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactococcus lactis* and *Bifidobacterium lactis*) strains for 21 days. None of the infants were diagnosed with NEC or LOS. It was found that formula-fed infants received mechanical ventilation for a significantly longer period of time ($p < 0.05$). No significant difference was found between the groups with regard to transition time to oral feeding, discharge time, duration of phototherapy, TSB level at day 5, body weight and head circumference length. However, it was found that the infants in the formula milk group were the last to switch to oral feeding and the last to be discharged. However, the group with the shortest duration of phototherapy, the lowest TSB level on day 5 and the highest/fastest weight gain was the group in which the mothers were given probiotics. This study found that probiotics given to mothers had a positive effect on the overall health of the infants. It is recommended that further studies be carried out comparing different types and combinations of probiotics, with larger samples and longer follow-up periods.

Keywords: Preterm, Breast milk, Probiotic, Necrotizing Enterocolitis, Sepsis

ÖNSÖZ

Preterm doğum, dünya genelinde bebek ölümlerinin ve uzun vadeli sağlık sorunlarının önde gelen nedenlerinden biridir. Preterm bebekler, term bebeklere kıyasla daha savunmasızdır ve sağlıklarını koruyabilmek için özel bir bakım ve beslenme gerektirirler.

Probiyotikler, bağırsak mikrobiyotasını dengeleyerek, enfeksiyon riskini azaltma, bağışıklık sistemini güçlendirme ve sindirim sağlığını iyileştirme potansiyeline sahiptir. Preterm bebeklerde ise bu potansiyel etkiler, hayati önem taşımaktadır. Bu bebeklerin bağırsak florası, henüz tam olarak gelişmediği için enfeksiyonlara ve diğer sağlık sorunlarına karşı daha hassastır. Bu nedenle, probiyotiklerin anne beslenmesine eklenmesinin, preterm bebeklerin genel sağlığına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, anne beslenmesine eklenen probiyotiklerin preterm bebekler üzerindeki etkilerini inceleyerek, bu alandaki bilgi eksikliğini gidermeyi ve prematüre bebeklerin sağlık durumunu iyileştirecek beslenme stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamayı amaçladık. Araştırmamız, bu konudaki literatürü genişletmeyi ve sağlık profesyonellerine, preterm bebeklerin bakımında daha etkili ve güvenli yöntemler sunmayı hedeflemektedir.

Bu tezin sonuçlarının, preterm bebeklerin sağlık ve yaşam kalitesini artırmada önemli bir rol oynayacağına inanıyoruz. Ayrıca, probiyotiklerin anne beslenmesine eklenmesinin, preterm bebekler için potansiyel yararlarını daha iyi anlayarak, gelecekteki araştırmalara ve klinik uygulamalara yön vereceğini umuyoruz.

Filiz SOLMAZ
Gaziantep - 2024

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimin her aşamasında bilimsel gücü, deneyimleri ve özverisi ile desteğini sürekli yanımda hissettiğim, her türlü bilgi birikimini aktaran, çalışmamın her aşamasında titizlikle yol gösteren kıymetli tez danışmanım, saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Zerrin ÇİĞDEM'e,

Doktora Tez İzleme Komitemde yer alan; tezimin her aşamasında değerli bilgi, deneyim ve birikiminden yararlandığım, önerileri ile bu araştırmaya önemli katkılar sağlayan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Hülya Karataş ve Prof. Dr. Nermin OLGUN'a,

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesinde çalışmamı yürütürken bana her konuda destek olan ve sağladıkları kolaylık ve iş birliği için başta Yenidoğan Yoğun Bakım Servisi Eğitim Hemşiresi Ebru ÇAKMAK, Yenidoğan Yoğun Bakım Sorumlu Hemşiresi Eymen ATALAY ve Yenidoğan Yoğun Bakım Sorumlu Hekimi Uz. Dr. Mehmet KILIÇ olmak üzere tüm servis hemşireleri ve personeline,

Tez çalışmam boyunca ve hayatımın her aşamasında bana destek olan, yardım ve anlayışı ile daima yanımda hissettiğim, saygıdeğer eşim Doç. Dr. Abdullah SOLMAZ'a,

Her zaman hayat tecrübeleri ve bilgileri ile bana yol gösteren, emin adımlarla hayatta yürümemi sağlayan, yanımda olan, her daim güvenen biricik anneme ve babama, umutla bakan gözleri ve tertemiz yüreğiyle bana güç veren canım kızım, ömürlük arkadaşım Rümeyza Sena SOLMAZ'a, dünyaya gelişiyle hayatıma tarifsiz güzellikler katan biricik oğlum Ömer Asaf SOLMAZ'a,

Hayatımın her aşamasında yanımda olan, yanımda durdukça daha güçlü hissettiğim, gülen yüzüm, değerli arkadaşım Aytul ÇOBAN'a,

Çalışmaya katılmayı gönüllü kabul eden tüm katılımcılara sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Filiz SOLMAZ

2024

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
THESIS TITLE	v
ÖNSÖZ	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
ÇİZELGE LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Çalışmanın Amacı.....	1
1.2. Konunun Önemi ve Problemin Tanımı	1
1.3. Özgün Değer ve Katkı.....	3
2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE	4
2.1. Yenidoğan Dönemi	4
2.2. Preterm Yenidoğan	4
2.2.1. Preterm yenidoğanın tanımı, sınıflandırılması.....	5
2.2.2. Preterm yenidoğanlarda en sık karşılaşılan sorunlar	7
2.3. Mikrobiyota	15
2.3.1. Yenidoğan bağırsağının mikrobiyal kolonizasyonu	16
2.3.2. Preterm bebeklerde mikrobiyal kolonizasyon	18
2.3.3. NEK ve mikrobiyota ilişkisi	19
2.3.4. LOS ve mikrobiyota ilişkisi.....	20
2.3.5. Koruyucu mikrobiyotanın sağlığa faydaları	20
2.3.6. Beslenme girişimleri	21
2.3.7. Probiyotikler	21
2.3.8. Anne sütü mikrobiyotası ve probiyotikler	22
3. MATERYAL VE YÖNTEM	26
3.1. Araştırmanın Hipotezleri	26
3.2. Araştırmanın Yeri, Tipi ve Zamanı.....	27
3.3. Araştırmanın Etik Yönü.....	27
3.4. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	28
3.5. Araştırmanın Değişkenleri	32
3.6. Veri Toplama Gereçleri	32
3.7. Verilerin Toplanması	33
3.8. Verilerin İstatistiksel Analizi	35

3.9. Araştırmanın Güçlü ve Sınırlı Yönleri.....	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. Preterm Bebeklerin ve Ailelerinin Tanıtıcı Özelliklerine İlişkin Bulgular.....	38
4.2. Annelere Verilen Probiyotik Desteğinin Preterm Bebekler Üzerine Etkisine İlişkin Bulgular	42
5. TARTIŞMA.....	50
5.1. Tanıtıcı Özelliklere İlişkin Bulguların Tartışılması.....	50
5.2. Probiyotik Uygulamasının Preterm Bebekler Üzerine Etkisine İlişkin Bulguların Tartışılması	50
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	62
6.1. Sonuç	62
6.2. Öneriler	63
6. KAYNAKLAR	65
EKLER	78
EK-1 : ETİK KURUL KARARI	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK-2 : KURUM İZİN YAZISI.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK-3 : BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU	78
EK-4 : ANNE VE BEBEK TANITICI BİLGİ FORMU	80
EK-5 : BEBEK İZLEM FORMU	82
EK-6 : PROBİYOTİK ÜRÜN İZLEM FORMU	83
EK-7 : PROBİYOTİK ÜRÜN BİLGİ FORMU	84
EK-8 : ANNE SÜTÜ VE EMZİRME DANIŞMANLIĞI SERTİFİKASI VE KATILIM BELGESİ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK- 9 : ORJİNALLİK RAPORU.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK-10 : ÖZGEÇMİŞ	85

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge 4.1. Ailelere ilişkin kategorik değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılması.....	38
Çizelge 4.2. Anneye ilişkin kategorik değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılması.....	39
Çizelge 4.3. Nicel verilere ilişkin ortanca değerlerin gruplara göre karşılaştırılması.....	40
Çizelge 4.4. Bebeklere ilişkin bazı değişkenlerin ortanca değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	43
Çizelge 4.5. Bebeklerin fototerapi alma sürelerinin, 1. ve 5. günlerdeki TSB düzeylerinin ortalama ve ortanca değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	44
Çizelge 4.6. Bebeklerin doğum, 7., 14. ve 21. günlerdeki vücut ağırlığına ilişkin ortalama ve ortanca değerlerinin gruplara göre ve grup içi karşılaştırılması.....	45
Çizelge 4.7. Bebeklerin doğum, 7., 14. ve 21. günlerdeki baş çevresi uzunluğu ortalamalarının gruplara göre karşılaştırılması.....	47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Gebelik süresine göre yenidoğanların sınıflandırılmaları	6
Şekil 2.2. NEK belirtileri	9
Şekil 3.1. CONSORT Akış şeması	31
Şekil 3.2. Bebek tartı aleti.....	33



SİMGELER VE KISALTMALAR

- BPD:** Bronkopulmoner Displazi
CONS: Koagülaz-Negatif Stafilokoklar
CPAP: Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı
ELBW: Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
GMK- IVK: Germinal Matriks Kanaması-İntraventriküler Kanama
HMO: Anne Sütü Oligosakkaritleri
LGA: Gebelik Yaşına Göre İri Bebek
LOS: Geç Başlangıçlı Sepsis
NEK: Nekrotizan Enterokolit
PDA: Duktus Arteriyozus Açıklığı
RDS: Solunum Güçlüğü Sendromu
ROP: Preterm Retinopatisi
SGA: Gebelik Yaşına Göre Küçük Bebek
TSB: Total Serum Bilirübin
VLBW: Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
YYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

1. GİRİŞ

1.1. Çalışmanın Amacı

Bu çalışma ile, anne beslenmesine eklenen probiyotiğin preterm bebeklerde Nekrotizan Enterokolit (NEK) ve Geç Başlangıçlı Sepsis (LOS) görülme durumu ile bebeklerde kilo alımı, baş çevresindeki artış, fototerapi alma süresi, 1. ve 5. gün Total Serum Bilirubin (TSB) düzeyleri, mekanik ventilatör ve Nazal CPAP (Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı) ile solunum desteği alma süreleri, tam oral beslenmeye geçiş zamanı ve hastane yatış süresine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

1.2. Konunun Önemi ve Problemin Tanımı

Preterm bebek ifadesi, 37. gebelik haftasının tamamlanmasından önce dünyaya gelen bebekler için kullanılmaktadır. Gebeliklerin yaklaşık %10'unu etkiler ve perinatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir (Goldenberg et al., 2008). Preterm doğum, beşinci doğum gününden önce görülen ve tüm çocuk ölümlerinin 5'te 1'inden fazlasını oluşturmaktadır. Preterm doğan bebekler, hayatta kalsalar bile yaşamları boyunca çeşitli sağlık sorunlarıyla karşı karşıya kalabilmektedir. Ayrıca söz konusu bebeklerin sakatlık ve gelişim geriliği riski de zamanında doğmuş bebeklere göre daha yüksektir (UNICEF, 2023; WHO, 2012).

Preterm bebeklerde sindirim sisteminin en önemli edinilmiş hastalığı, değişen derinliklerde ve lokasyonlarda bağırsak nekrozu ile karakterize olan ve en sık terminal ileum ve proksimal kolonu etkileyen NEK'tir. NEK mortalite, morbidite ve topluma yükü açısından büyük önem taşıyan çok etmenli etiyojisi olan yıkıcı bir hastalıktır (Neu & Walker, 2011). Probiyotik desteğinin NEK'i önlemedeki (van den Akker et al., 2020) etkinliğinin incelendiği çalışmalarda genel mortalitede önemli bir azalma olduğu sonucuna varılmıştır (Benor et al., 2013; Grev et al., 2018; Rautava, 2007; van den Akker et al., 2020)

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında enfeksiyona ait sistemik belirti ve bulguların olduğu ve kan kültüründe özgül bir etkenin üretildiği bir klinik sendromdur. Gelişmiş ülkelerde daha düşük olmak üzere yenidoğan sepsisi insidansı 1000 canlı doğumda 1-8,1 arasında değişmektedir (Kucova et al., 2021). Preterm bebeklerde ise term

bebeklere göre sepsis insidansı 3-10 kat daha fazladır. Normal bağırsak mikrobiyotasının oluşumundaki bozulmalar ve sindirim sistemini kolonize eden bağırsak mikropları, lümen içeriğinin translokasyonu ile sonuçlanan mukozal bariyerin bozulması yoluyla sepsis riskini artırabilir (Mai et al., 2013).

Bebeğin bağırsak mikrobiyotası, yaşamın ilk günlerinde aşamalı ve sürekli olarak şekillenen oldukça dinamik bir topluluktur (Gritz & Bhandari, 2015). Bebek mikrobiyomunun kolonizasyonu, bebeklerin çevreden, annelerinin vajina, deri ve bağırsaklarından birçok farklı bakteri türü edinebildikleri doğumda başlar (Rautava et al., 2012). Preterm bebeklerde olgunlaşmamış bağırsak tepkisi ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler ya da anormal bağırsak kolonizasyonu, yenidoğanların bağırsaklarını iltihaplanmaya ve bir dizi pro-inflamatuar ve karşı-inflamatuar sitokin yanıtına yatkın hale getirir (Neu & Walker, 2011). Preterm bebeklerde sağlıklı bir mikrobiyota gelişimini teşvik etmek NEK ve LOS'u önlemede etkilidir (Grev et al., 2018), ancak önemli olan bu bebeklerde doğal kolonizasyon ve mikrobiyotanın ardışıklığının mümkün olup olmadığıdır (Rautava et al., 2012).

Yenidoğan mikrobiyomundaki değişimler sağlık üzerinde yetişkinliğe kadar sürebilen uzun vadeli etkilere sahip olabilir. Probiyotikler yenidoğanlarda ve bebeklerde NEK ve LOS'un önlenmesi, bulaşıcı ve atopik hastalık riskinin ve tedavi süresinin azaltılmasını da kapsayacak şekilde çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır (Grev et al., 2018).

Literatür incelendiğinde profilaktik probiyotik desteğinin incelendiği birçok çalışma bulunmaktadır (Alfaleh & Anabrees, 2014; Costeloe et al., 2016; Neu & Walker, 2011). Ancak bu çalışmalar probiyotiklerin doğrudan bebeklere verilmesi şeklinde yürütülmüştür. Preterm bebeklerde rutin profilaktik probiyotik desteği tartışmalı olmakla birlikte probiyotik desteğinin güvenli olup olmadığı üzerinde durulması gereken önemli bir konudur (Grev et al., 2018).

Probiyotiklerin erken doğmuş bebeklere doğrudan uygulanmasına ilişkin güvenlik endişeleri ve erken doğmuş bebeklere verilen probiyotiklerin NEK ve ölüm oranını azalttığını gösteren kanıtlar (Alfaleh & Anabrees, 2014; Deshpande et al., 2010) normal bir mikrobiyomu güvenli bir şekilde uyarmak için değişik yöntemlere ilgiyi artırmıştır. Maternal flora ve anne sütündeki bakteriler yenidoğanlara doğal olarak geçmekle birlikte, erken doğmuş bebeklere doğrudan uygulanmadan ve dolayısıyla olası istenmeyen mikroorganizmaların bulaş riskini ortadan kaldıran probiyotik takviyesinin farklı bir yolu, preterm bebeklerin annelerine probiyotik desteği verilmesi olarak karşımıza çıkmaktadır (Grev et al., 2018).

Sonuç olarak bu çalışma ile, anne beslenmesine probiyotik eklenerek preterm bebeklerde NEK ve LOS görülme durumu ile bebeklerde kilo alımı, baş çevresi artışı, 5. gün TSB düzeyleri fototerapi alma süreleri, mekanik ventilatör ve Nazal CPAP ile solunum desteği alma süresi, oral beslenmeye geçiş zamanı ve hastane yatış süreleri değerlendirilmiştir.

1.3. Özgün Değer ve Katkı

Yenidoğan bağırsağının faydalı bakteriler tarafından kolonizasyonu, mukozal bariyerin kurulması ve sürdürülmesi için önemlidir. Bu şekilde yenidoğan enterik patojenlerden ve hem lokal hem de sistemik inflamasyondan korunur. Yenidoğan mikrobiyomu bebek diyetinden, çevreden ve anne mikrobiyomundan etkilenir. Birçok çalışmada probiyotikler doğrudan bebeklere verilerek sonuçlar incelenmiştir. Ancak bu çalışmada anne diyetine probiyotikler eklenerek bebek üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Bu konuda yurt dışında yapılmış sınırlı sayıda çalışma olmakla birlikte (Baldassarre et al., 2016; Benor et al., 2013; Marin et al., 2022) annelere probiyotik verilerek preterm bebeklerde sonuçlarının değerlendirildiği çok az sayıda çalışmadan biri olması bakımından çalışmamız özgün değer niteliği taşımaktadır.

2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

2.1. Yenidoğan Dönemi

Yenidoğan dönemi doğumu izleyen 4 haftalık süreyi içerir. Çocuğun yaşamı dölleme anında başlar ortalama ilk 40 haftası uterus içinde geçer. İntrauterin dönem organizmanın büyüme ve gelişmesinin büyük ilerlemeler gösterdiği bir dönemdir. Bununla birlikte yenidoğan vücut işlevleri açısından henüz tam olgunluğa erişmemiştir (Can, 2010).

Normal gebelik süresi annenin son âdet kanamasının ilk gününden doğuma kadar geçen süredir. Bu süre normalde ortalama 40 haftadır ancak 38 ile 42 hafta arasında da değişebilir. Term yenidoğanlar, bu süreyi tamamlayarak dünyaya gelmiş olan bebeklerdir. Gebelik süresi 37 tamamlanmış haftadan kısa olan yenidoğanlar preterm, 42 tamamlanmış haftadan geç doğanlar ise postterm olarak kabul edilir (Can, 2010).

Gebelik yaşına dayalı bu tanımlamalara karşın sağlık istatistiklerinde yenidoğanlara ilişkin veriler daha çok "doğum ağırlığı"na dayalıdır. Bunun nedeni, intrauterin büyümeye ilişkin gebelik süresini de içeren verilerin oldukça yeni olması, son 30-40 yıl öncesine kadar "preterm" ve "intrauterin büyüme geriliği ya da gebelik yaşına göre düşük ağırlıklı (small for gestational age)" ayrımının yapılamaması ve 2500 gramın altında doğan tüm bebeklerin preterm olduklarının düşünülmesidir. Günümüzde, özellikle gelişmekte olan ülkelerde gebelik süresi konusunda bilgi almak güçtür bu nedenle sağlık istatistiklerinde "düşük doğum ağırlıklı bebek oranı" önemli bir ölçüt olarak karşımıza çıkmaktadır (Can, 2010).

Yenidoğan bebek doğumu izleyen dakika, saat ve günlerde vücudunun hemen tüm sistemlerini içeren biyokimyasal ve fizyolojik değişiklikler ile uterus dışı ortama uyum yapmak zorunluğundadır. Bu uyum sürecinde karşılaşılan sorunlar, bu dönemde morbidite ve mortalitenin yüksek olmasına neden olmaktadır (Can, 2010).

2.2. Preterm Yenidoğan

Gebeliğin 37. haftasının tamamlanmasından önce doğan bebekler "preterm" olarak tanımlanır. Preterm bebekler, olgunlaşmamış vücut yapı ve fonksiyonlarından dolayı girişimde bulunulması gereken önemli bir yenidoğan grubudur.

Tüm dünyada preterm doğum oranlarının yüzde 5-18 arasında değiştiği, yılda 15 milyon bebeğin preterm olarak doğduğu ve 1 milyonun üzerinde bebeğin erken doğum komplikasyonları nedeniyle bir yaşını tamamlayamadan hayatını kaybettiği belirtilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre dünyada tüm yenidoğanların %11'i (yaklaşık 14.9 milyon bebek); Avrupa'da ise %11.97'si preterm olarak doğmaktadır (WHO, 2012). Preterm doğum oranları Türkiye'de de Dünya'dakine benzer bir seyir izlemekle birlikte; 2021 yılında doğan 1 milyon 79 bin 842 bebeğin %12'sinin preterm olarak doğduğu ve bu bebeklerin yüzde 88.5'inin 32-36 gebelik haftası aralığında, yüzde 11.5'inin ise 32 gebelik haftasının altında dünyaya geldiği açıklanmıştır (TC.Sağlık Bakanlığı, 2023).

2.2.1. Preterm yenidoğanın tanımı, sınıflandırılması

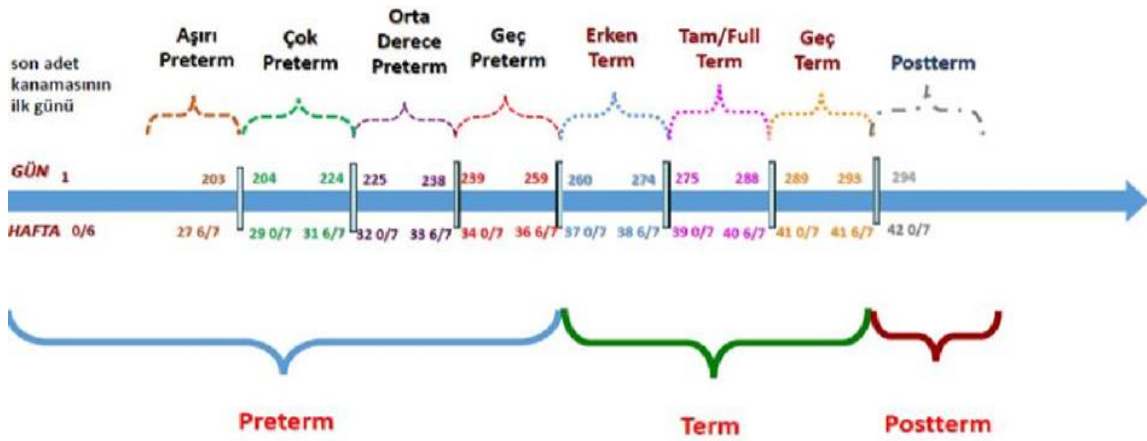
Gebelik yaşı 38 gebelik haftasından (<37 6/7) ya da 260 günden erken canlı doğan “preterm” ya da “zamanından önce” doğan bebek olarak isimlendirilirken, gebelik yaşı 42 gebelik haftasından (>41 6/7) ya da 294 günden geç doğan “postterm” ya da “zamanından sonra” doğan bebek olarak isimlendirilmektedir (Şekil 2.1.)(Güler, 2020).

Diğer tanımlar arasında, belirli bir fetal gebelik yaşında 10. persentilden az ağırlık olarak tanımlanan “Gebelik Yaşına Göre Küçük” (SGA) yer alır. Bu tanıma göre doğumda 2.500 gramın altı SGA olarak kabul edilir. “Gebelik Yaşına Göre Büyük” (LGA), gebelik süresi için 90. persentilden daha büyük ağırlık olarak tanımlanır. Miadında doğumda 4.500 gramdan büyük bebekler LGA'dır. Düşük doğum ağırlıklı bebekler ayrıca, 1500 gramın altındaki bebekleri içeren çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW) ve 1000 gramın altındaki bebekler olan aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekler (ELBW) olarak da sınıflandırılabilir (Glass et al., 2015; Spong, 2013; D. L. Stewart et al., 2019).

Annenin son adet tarihinin ilk gününden başlayarak 37. gebelik haftası veya 260 günden önce doğan preterm bebekler, kendi içlerinde de alt gruplara ayrılmaktadırlar. Erken doğmuş bebekleri alt gruplara ayırmak; değerlendirme, bakım ve izlem kılavuzlarını oluşturma, kayıt tutma, danışmanlık ve araştırma için önemlidir. Günümüzde en yaygın kullanılan ve kabul edilen gruplama şekli Şekil 2.1.'de verilmiştir (Güler, 2020).

- İleri derecede aşırı preterm (28 0/7 gebelik haftasından ya da 204 günden önce doğan)

- Çok preterm (29 0/7 gebelik haftası ile 31 6/7 gebelik haftası ya da 204 ile 224 gün arası doğan)
- Orta derecede preterm (32 0/7 gebelik haftası ile 33 6/7 gebelik haftası ya da 225 ile 238 gün arası doğan)
- Geç preterm (34 0/7 gebelik haftası ile 36 6/7 gebelik haftası ya da 239 ile 259 gün arası doğan) (Glass et al., 2015; Güler, 2020; Spong, 2013; D. L. Stewart et al., 2019)



Şekil 2.1. Gebelik süresine göre yenidoğanların sınıflandırılmaları

Preterm doğan bebeklerde sağlık sorunları sıkça görülmekle birlikte tanım aralığının geniş olması bu bebeklerde yaşanabilecek sorunların farklılığını belirlemede güçlükler neden olmaktadır. Preterm bebeklerde gebelik haftası azaldıkça ortaya çıkabilecek sorunlar ve mortalite riski de artmaktadır (WHO, 2012).

Dünya genelinde erken doğum, yenidoğan ölümlerinin en yaygın nedenidir ve dünya çapında hayatta kalma oranlarında önemli ölçüde farklı sonuçlar olmasına karşın, yılda yaklaşık 3,1 milyon bebek erken doğumun doğrudan bir sonucu nedeniyle ölmektedir. Yüksek gelirli ülkelerde, 24. gebelik haftasında doğan erken doğmuş bebeklerin yaklaşık %50'si yenidoğan döneminde (yaşamın ilk 28 günü) hayatta kalmakla birlikte 28. gebelik haftasında bu oran %90'a kadar yükselmektedir. Buna karşın, düşük gelirli ülkelerde, genellikle 28. gebelik haftasında doğan bebeklerin %10'undan azı, 34. gebelik haftasından büyük doğan bebeklerin yarısı yaşayabilmektedir (WHO, 2012).

2.2.2. Preterm yenidoğanlarda en sık karşılaşılan sorunlar

Preterm doğum, bebek ve çocuk ölümlerinin önde gelen nedenleri arasında yer almakta ve bu bebekler hayatta kalsalar da yaşamları boyunca çeşitli sağlık sorunlarıyla karşı karşıya kalabilmektedirler. Ayrıca söz konusu bebeklerin gelişim geriliği riski de daha yüksektir (UNICEF, 2023; WHO, 2012).

Erken doğan bebekler hem kısa hem de uzun süreli birçok sağlık sorunu ile karşılaşabilmektedirler. Preterm bebeklerin başlıca sorunları aşağıda sıralanmıştır.

- Solunum Güçlüğü Sendromu (RDS)
- Anemi
- Apne
- Preterm Retinopatisi (ROP)
- Nekrotizan Enterokolit (NEK),
- Duktus Arteriyozus Açıklığı (PDA),
- Germinal Matriks Kanaması-Intraventriküler Kanama (GMK- IVK)
- Bronkopulmoner Displazi (BPD)
- Sepsis
- Hipebilirubinemi
- Nörogelişimsel sorunlar (Can, 2010; Platt,2014).

2.2.2.1. Nekrotizan Enterokolit (NEK)

NEK, başta preterm bebekleri etkileyen, mortalite, morbidite ve topluma maliyeti açısından büyük bir yük taşıyan çok etmenli etiyolojisi olan yıkıcı bir hastalıktır. NEK preterm bebeklerde en sık görülen ciddi gastrointestinal hastalıktır ve insidans oranları %3 ila %15 arasında değişmektedir. Aynı zamanda NEK'in %15 ile %30 arasında değişen mortalite oranları da bulunmaktadır (Neu & Walker, 2011). Patofizyolojisi net olmamakla birlikte çok etmenli olduğu düşünülmektedir. Bağırsak olgunlaşmamışlığı, hipoksi-iskemi, formül süt ile beslenme ve mikrobiyal disbiyoz bağırsakta inflamatuvar yanıtı uyurarak NEK sürecini başlatır. Bu inflamatuvar süreç, özellikle hastalığın klinik başlangıcında, sepsise benzeyebilen, özgün olmayan belirtilere neden olmasından dolayı tanının hızlı konulmasını ve erken dönemde uygun tedaviye başlanmasını engeller. NEK'in etiyolojisi net olmadığından erken girişimde bulunulamamaktadır (Neu, 2014). Etiyolojisinin tam olarak belirlenememiş olması nedeniyle, son yıllarda NEK'in tanı, tedavi ve önlenmesinde çok az ilerleme kaydedilmiştir. NEK için başlıca risk

faktörleri; preterm doğum, hipoksi, perinatal asfiksi, kan değişimi, RDS, PDA, doğumsal gastrointestinal sistem bozuklukları, umbilikal kateterizasyon nazo-jejunal beslenme, anemi, kronik ishal, netrojenik bakterilerle kolonizasyon, formül süt ile beslenme, hipertonic mamalar, hipotermi, polisitemi, trombositoz ve fazla ölçüde mamanın kısa sürede verilmesi olarak sayılabilir (Neu & Pammi, 2018; Niemarkt et al., 2015).

NEK'e neden olan birçok patojen tanımlanmış olsa da, genel bağırsak mikrobiyotası, disbiyoz olarak adlandırılan bileşim değişiklikleri ve NEK arasındaki ilişki giderek daha iyi anlaşılmaya başlanmaktadır (Neu & Pammi, 2018; Niemarkt et al., 2015). NEK'e özgü disbiyozun ve/veya mikrobiyotadaki değişikliğin tanınması, zamanında tanının konması, amaca yönelik tedaviye başlanması NEK'in önlenmesine ya da tedavisine olanak sağlayabilir. Ayrıca, NEK'de mikrobiyota tarafından başlatılan enflamatuvar süreç ve etkileri yalnız bağırsakla sınırlı olmayıp, aynı zamanda çift yönlü bağırsak-beyin ekseni yoluyla beyni de etkileyebilmesinden dolayı NEK'in önlenmesini daha da önemli kılmaktadır (Moschopoulos et al., 2018).

Preterm bebeklerde NEK ile karıştırılabilecek belirti ve bulguları gösteren birçok durum bulunmaktadır. Bununla birlikte, erken doğmuş bir bebekte "klasik" NEK'in en tipik başlangıç belirti ve bulguları arasında beslenme intoleransı, abdominal distansiyon (Şekil 1.2.) ve 8 ile 10 günlük olduktan sonra kanlı dışkı yer almaktadır (Bell et al., 1978).

NEK'in tanı ve evrelendirmesi Bell ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 1. evre şüpheli, 2. evre kesin ve 3. evre şiddetli olgular olarak sınıflandırılmıştır. Evre 1'de beslenme intoleransı, sepsis ya da gastrointestinal kanama gibi NEK'e özgül olmayan belirti ve bulgular vardır. Evre 1, kesin NEK olarak kabul edilmemekle birlikte bu belirtiler görüldüğünde NEK olabileceği de düşünülmelidir. Evre 2, genellikle radyolojik olarak pnömatozis intestinalis ve/veya portal venöz gazın varlığı ile tanı konulan erken dönem kesin NEK belirtilerini içerir. Evre 2 genellikle tıbbi yönetim ile tedavi edilebilir. Evre 3 ise genellikle şok, karın duvarı eritemi ve barsak perforasyonu gibi önemli sistemik belirtilerin olduğu evredir. Evre 3 genellikle cerrahi girişim gerektirir (Bell et al., 1978).

Bazı NEK olguları, belli belirsiz abdominal distansiyon, apne ve bradikardi ve/veya beslenme intoleransı gibi artan değişkenliklere ilişkin uyarı belirtileri ile başlarken, bazı olgular tam olarak stabil durumdan bir anda 3. evreye ve saatler içinde ölüm durumuna ulaşabilmektedir. Belli belirsiz belirtilerin bulunduğu evrede sıklıkla hastalığın daha ciddi bir biçime ilerlemesini önleyebilecek erken girişim olanağı

bulunabilmektedir. Ancak ikinci durumda bir anda ortaya çıkan şiddetli belirtilere hiçbir şekilde girişimde bulunma olanağı olmayabilir (Neu, 2007).

Amerika Birleşik Devletleri'nde NEK'ten etkilenen bebeklerin bakımının yıllık yaklaşık harcama giderleri 500 milyon dolar ile 1 milyar dolar arasında değişmektedir. Bağırsak rezeksiyonu gereksinimi, NEK'in en sık görülen ciddi komplikasyonlarından biridir ve çocuk hastalarda kısa barsak sendromunun ana nedenidir. Kısa barsak sendromlu bir çocuğun 5 yıllık bir süre boyunca toplam ortalama bakım harcamasının yaklaşık 1,5 milyon dolar olduğu ileri sürülmektedir (Spencer et al., 2008).



Şekil 2.2. NEK belirtileri (Neu & Walker, 2011)

NEK'in önlenmesi için enteral beslenmenin durdurulması, enteral antibiyotik kullanılması, bebeğin sağılmış anne sütü ile beslenmesi, probiyotik ajanların, prebiyotik ajanların ya da her ikisinin uygulanması, çeşitli büyüme etkenlerinin, antisitokin ajanlarının ve glukokortikoidlerin uygulanması gibi çok sayıda yaklaşım önerilmektedir. NEK'li bebeklerde beslenmedeki hızlı artışın enterokolit olasılığını artırdığını düşündüren klinik deneyimler ve retrospektif incelemeler enteral beslenmenin kesilmesine ilişkin yaygın uygulamaya neden olmuştur (Anderson & Kliegman, 1991). Ancak yeni veriler, beslemenin bütünüyle kesilmesinin, parenteral beslenmenin uzun süre kullanılmasının yanı sıra bağırsak atrofisine, artmış geçirgenliğe ve iltihaplanmaya ve LOS'a yol açabileceği için tehlikeli olduğunu düşündürmektedir. Beslenmede herhangi bir gecikmenin ortaya çıkması durumunda NEK'in şiddetinin artabileceği düşünülmektedir (Moss et al., 2008). NEK'in önlenmesine yönelik var olan bir diğer seçenek ise sağılmış anne sütünün küçük ölçülerde bebeğe verilerek enteral beslenmenin sürdürülmesidir (Sullivan et al., 2010). NEK'in özgün bir tedavisi yoktur. Medikal tedavide enteral beslenme kesilip parenteral beslenmeye geçilmeli, barsak dinlendirilmeli ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Cerrahi tedavi dren yerleştirme ya

da nekroze barsak dokusunun çıkartılması şeklinde uygulanır. Anne sütü ile enteral beslenmenin hastalığı önlemede etkinliği kanıtlanmış ve güvenilirliği gösterilmiştir (Neu & Walker, 2011).

Hastalığın seyrinin iyileştirilmesi amacıyla, öncelikle koruyucu ve kanıta dayalı uygulamaların yanı sıra tedavi protokollerinin oluşturulması gereklidir. Hemşireler, rutin bakımlarında bağırsak seslerini dinlemek, vital bulguları izlemek, gaitada gizli kan varlığını kontrol etmek, beslenme intoleransını değerlendirmek, batın distansiyonunu gözlemlemek ve enfeksiyonlara karşı önlemler almak gibi görevleriyle NEK'in erken teşhisinde önemli rol oynamaktadırlar. NEK şüphesi oluştuğunda, tıbbi tedavi hızla başlatılmalı ve hemşirelik bakımı destekleyici tedavilerle birlikte sürdürülmelidir. Bu süreçte, ampirik antibiyotik tedavisi, fizik muayene, laboratuvar testleri ve radyolojik izlem de yapılmalıdır (Buldur & Yılmaz Bal, 2022).

2.2.2.2. Sepsis

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında sistemik enfeksiyon bulgularının olduğu ve kandan bir ya da daha fazla patojenin izole edildiği bir klinik tablo olarak tanımlanmaktadır. Neonatal sepsis önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya genelinde yenidoğan ölümlerinin üçüncü önde gelen nedenidir ve genel yenidoğan ölümlerinin %13'ünü oluşturmaktadır. Yenidoğan sepsisinin yüksek yüküne karşın, tanı ve tedavide yüksek nitelikli kanıtlar azdır. Kanıtlanmış yenidoğan sepsisi sıklığı 1-10/1.000 arasında değişmektedir. Hastanede uzun süreli yatış durumunda insidans %30'a kadar yükselmekte ve mortalite oranı ise %10-50 arasında seyretmektedir. Başlangıç zamanına göre yenidoğan sepsisi temel olarak 2 gruba ayrılmaktadır. Erken başlangıçlı sepsis genellikle doğum öncesi ve intrapartum enfeksiyonla ilişkilidir ve başlangıç zamanı doğumdan sonra ilk 72 saattir. LOS başlangıç zamanı doğumdan 72 saat sonra ortaya çıkar, genellikle hastane enfeksiyonu ya da toplumdaki edinilmiş enfeksiyon olarak kabul edilir ve en yüksek insidansın yaşamın 10. ile 22. günleri arasında olduğu bildirilmektedir (Kucova et al., 2021).

2.2.2.3. Geç başlangıçlı sepsis (LOS)

LOS, tipik olarak yaşamın üçüncü gününden sonra alınan kan kültüründen patojenik organizmaların üremesi olarak tanımlanır (Stoll et al., 2002). LOS insidansı doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş ile ters orantılıdır. Gebelik yaşı 28 haftadan küçük preterm bebeklerin %36,3'ünün en az bir kez LOS geçirmesi beklenirken, bu oranın orta

derecede preterm (29-32 haftalık) bebeklerde %29,6, geç preterm (33-36 haftalık) bebeklerde %17,5 ve term bebeklerde %16,5 olduğu görülmektedir (Tsai et al., 2014). Preterm olmanın yanı sıra, LOS için başlıca risk etkenleri; mekanik ventilasyon ve intravasküler kateterizasyon gibi invaziv girişimlerin uzun süreli kullanımı, anne sütü ile erken enteral beslenmenin başarısızlığı, uzamış parenteral beslenme süresi, hastaneye yatış, cerrahi ve altta yatan solunum ve kardiyovasküler hastalıklar olarak sıralanmaktadır (Boghossian et al., 2013; Stoll et al., 2002; Tsai et al., 2014).

LOS sıklıkla apne, takipne, artmış ventilasyon gereksinimi, hipotansiyon, anormal kalp hızı, hiperglisemi, anormal vücut ısısı (hipotermi veya hipertermi), siyanoz, asidoz, beslenme intoleransı, abdominal distansiyon, letarji ve deri beneklenmesi gibi klinik kötüleşme belirtileri ile kendini gösterir (Tsai et al., 2014). Bu klinik belirtilerin bazıları non-spesifik olabildiğinden, sepsis ile menenjit, osteomyelit ve NEK gibi derin yerleşimli diğer enfeksiyonlar arasında klinik olarak ayırım yapmak zor olmaktadır (Korang et al., 2021).

LOS'tan sorumlu en yaygın patojen, yüksek gelirli ülkelerde tüm LOS olgularının %53 ile %78'ini oluşturan Koagülaz Negatif Stafilokoklardır(CONS) (Boghossian et al., 2013; Dong & Speer, 2015; Korang et al., 2021; Stoll et al., 2011). Bununla birlikte, CONS deri komensalleri olduğundan, bu organizmalar aynı zamanda yaygın kan kültürü kontaminantlarıdır ve CONS için pozitif olan kan kültürlerinin nasıl yorumlanacağı konusunda fikir birliği yoktur. LOS'ta yaygın olan diğer bakteriler; Escherichia coli, grup B Streptococcus, Klebsiella Pneumoniae, Enterococcus, Candida ve Pseudomonas'tır. CONS en yaygın mikroplardır ve bunları daha yüksek mortaliteye sahip (%19-%36) gram-negatif organizmalar izlemektedir (Boghossian et al., 2013; Stoll et al., 2002, 2011).

LOS, preterm bebeklerde çoklu organ yetmezliği, beyin kanaması, periventriküler lökomalazi, menenjit ve RDS gibi çeşitli komplikasyonlara neden olmaktadır (Stoll et al., 2010). Yaşayan bebeklerde ise sepsis, serebral palsy, bilişsel ve psikomotor gecikme, işitsel ve görsel bozukluk ve BPD gibi uzun süreli önemli morbiditelerin temel nedenleri arasında yer almaktadır (Bakhuizen et al., 2014; Stoll et al., 2004).

Sepsis tedavisinin bebekleri her zaman uzun süreli nörogelişimsel bozulma riskinden korumadığı göz önüne alındığında, en iyi strateji LOS'u tedavi etmekten çok önlemektir. Yenidoğan yoğun bakımında yerleşik enfeksiyon kontrol protokollerinin ve daha az invaziv girişimlerin uygulanması LOS'u önlemenin temel taşıdır oluşturmaktadır (Dong & Speer, 2015; Kurul et al., 2022). Yenidoğan enfeksiyonlarının önlenmesi için

hemşireler başta olmak üzere tüm sağlık ekibinin alması gereken genel önlemler aşağıda sıralanmıştır (Rao et al., 2016; Sharma et al., 2017).

Doğumhanede alınabilecek önlemler

- El yıkamaya titizlikle uyulmalıdır.
- Vajinal muayenede, baş elektrodlarının yerleştirilmesinde ve cihaz yardımıyla doğum sırasında eldiven giyilmelidir.
- Grup B streptokoklar için risk faktörlerinin değerlendirilip, gerekiyorsa intrapartum antibiyotik başlanmalıdır.

Yenidoğan ünitesinde alınabilecek önlemler

- Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonları azaltmanın anahtarı dikkatli el yıkamadır.
- Yenidoğan ünitesine giriş sırasında, tüm çalışanlar ve ziyaretçiler ellerini dikkatlice yıkamalıdır.
- Bebeğe dokunmadan önce ve dokunduktan sonra ya da çevredeki çalışma alanlarına dokunduktan sonra her seferinde eller yıkanmalı ya da alkol bazlı dezenfektanlar kullanılmalıdır.
- Respiratör ekipmanının temizlenmesi sağlanmalı ve nemlendirici steril su sık sık değiştirilmelidir.
- Her bebeğe ait bir steteskop bulunmalıdır.
- Entübasyon, umbilikal kateterizasyon, periferik santral kateter yerleştirilmesi, intravenöz kanülasyon, interkostal kateterler ve lomber ponksiyon gibi uygulamalarda aseptik cerrahi teknikler kullanılmalıdır.
- İyot yerine antiseptik olarak daha etkin olması sebebiyle klorheksidin kullanılmalıdır.
- Flukonazol ya da nistatin ile fungal profilaksisi kandidemi görülme sıklığı yüksek ünitelerde ve VLBW bebeklerde kullanılabilir.
- Enfekte bebekler için izolasyon teknikleri uygulanmalıdır.
- Yenidoğan ünitesinin aşırı kalabalık olması engellenmeli ve ünitenin trafiği en aza indirilmelidir.
- Anne sütünün immünolojik özellikleri nedeniyle anne sütü kullanımı artırılmalıdır (Satar et al., 2018).

Laktoferrin ve probiyotik kullanımının LOS gelişmesini önlediği ve mortaliteyi azalttığı yönünde bulgular vardır. Toplum kökenli LOS tedavisinde ampisilin+gentamisin/sefotaksim birleşimi ile en az 7-10 gün tedavi önerilmektedir. Hastane kaynaklı LOS'un ampirik tedavisi ise ünitelerde daha sık görülen patojenlere ve

antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre düzenlenmelidir (Şirvan Çetin et al., 2015). Aslında, el hijyeni, gereksiz girişimleri azaltma, kateter ya da girişim ekipmanlarının sınırlandırılması, vb. olmak üzere kapsamlı önleyici stratejiler çok daha önemlidir (Dong & Speer, 2015; Kurul et al., 2022). Bunun ötesinde, LOS'un patogenezi ve seyri yakından izlenmeli ve en iyi sonucu elde edebilmek için hastaya özgü tedavi ve bakım planı geliştirilmelidir.

2.2.2.4. İndirekt hiperbilirübinemi

Dünya çapında preterm komplikasyonlar yenidoğan ölümlerinin en yaygın nedenleri arasında yer almaktadır. Hiperbilirübinemi, neonatal mortalite ve morbiditeye neden olduğu bilinen preterm komplikasyonlardan biridir. Sarılık, bilirübin birikiminin neden olduğu ciltte ve/veya konjonktivada sarımsı renk değişikliğidir. TSB düzeyi 5 mg/dl'nin üzerine çıktığında klinik olarak yenidoğan sarılığı şeklinde kendini göstermeye başlamaktadır. Yenidoğan bebeklerin neredeyse tamamında TSB düzeyi, yetişkinler için normal değerlerin üst sınırı olan 1 mg/dl'den yüksektir (Dennery et al., 2001).

Preterm bebeklerde hiperbilirübinemi, kırmızı kan hücrelerinin kısa ömrü ile karaciğer ve gastrointestinal yolların olgunlaşmamış olması nedeniyle zamanında doğan bebeklere göre daha yaygın, şiddetli ve uzun sürelidir. Preterm bebeklerde çoğunlukla enteral beslenme gecikir, bu da bağırsak hareketliliğini ve bakteri kolonizasyonunu sınırlandırarak bilirübin atılmasını geciktirebilir (Maisels et al., 2009). Yüksek TSB seviyesinin en önemli komplikasyonlarından biri, dolaşımdaki bilirübinin kan-beyin bariyerini geçmesi, beyin dokusuna yerleşmesi ve sonuçta bir dizi nörolojik soruna neden olmasıyla ortaya çıkan akut bilirübin ensefalopatisidir. Yaşayan bebekler, serebral palsy, sensörinöral işitme kaybı, entelektüel zorluklar ya da major gelişimsel gecikmeler gibi uzun süreli nörogelişimsel sekellerle karşılaşabilmektedirler (Mwaniki et al., 2012). Kılavuzlar, şiddetli hiperbilirübinemi riski taşıyan bebeklerin erken belirlenmesinin ve girişimde bulunulmasının, ilişkili komplikasyonların zamanında ve etkili bir şekilde önlenmesini kolaylaştırabileceğini belirtmektedir (Aynalem et al., 2020; Dennery et al., 2001). Preterm bebekler yenidoğan sarılığı açısından yüksek risk altındadır, ancak fototerapi ve kan değişimi gibi etkili yönetim stratejileri, kernikterus riskini azaltmaktadır (Platt, 2014).

Probiyotik suşları besinlerin bağırsaktan geçiş süresini kısaltabilir, ince bağırsakta düzenli olarak oluşan kas kasılmalarının niteliğini iyileştirebilir ve enterositlerdeki mitoz oranını artırabilir (Banasaz et al., 2002). Preterm bebeklerin probiyotiklerle

desteklenmesinin gastrointestinal motiliteyi düzenlediği ve enterohepatik dolaşımı azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir (Demirel et al., 2013).

2.2.2.5. Beslenme sorunları

Ağızdan beslenmenin öncü motor becerileri anne rahminde gelişmeye başlar (Miller et al., 2007). Bu nedenle sağlıklı, term bebekler, yaşamlarının ilk günlerinde anne sütü ya da biberonla beslenme gereksinimlerinin tamamını karşılayabilirler (Jackson et al., 2016). Ancak preterm bebekler için, olgunlaşmamış vücut işlevleri ve tıbbi komplikasyonların birleşik etkisi nedeniyle beslenme daha zordur. Özellikle aşırı preterm ya da düşük doğum ağırlıklı bebekler, ilk kez emzirme ya da biberonla ağızdan beslenmeye başlamadan önce sıklıkla bir süre enteral beslenmeye (mide tüpüyle beslenme) gereksinim duyarlar. İlk çabalarla birlikte “geçiş dönemi” olarak tanımlanan dönemde bebek, ağız becerilerini geliştirmeye ve yalnızca ağızdan beslenme yeteneğini geliştirmeye başlar. Bebek uygun bir zaman diliminde gereksinimi olan besinin tamamını emebilecek duruma gelinceye kadar, nazogastrik tüpten aldığı süt azaltılarak ağızdan alınan süt yavaş yavaş artırılır. Bu durum, kardiyorespiratuar sistem ve ısı dengesini korurken, uygun bir kilo alımını da sağlamaktadır {Formatting Citation}. Güvenli ve başarılı bir beslenme, bebeğin aspirasyon riskinin en düşük düzeyde olduğu ve emme, yutma ve solunum eşgüdümünün sağlandığı anlamına gelmektedir (Barlow, 2009).

Oral beslenme, erken doğmuş bebeklerin emme, yutma ve solunum işlevleri arasında eşgüdüm gerektiren fizyolojik olarak zor ve karmaşık bir süreçtir (Amaizu et al., 2007). Ağızdan beslenme davranışı, ağızdan beslenmeye katılan çoklu sistemlerin etkin etkileşimlerinden kaynaklanır. Bu sistemler oral-motor, nörolojik, kardiyopulmoner ve gastrointestinal sistemleri içerir. Çok erken doğmuş bebekler solunum işlevleri yeterince gelişmediği için emme-yutma-solunum eşgüdümünü sağlamakta zorlanırlar ve böylece oral beslenme sırasında oksijen saturasyonunda azalma, bradikardi, taşikardi ve hipotoni gibi fizyolojik ve davranışsal stres belirti ve bulguları gösterirler. Bu durum beslenme başarılarını olumsuz etkiler ve emme etkinliğinde azalmaya yetersiz besin alımına ve beslenme süresinin uzamasına yol açar (Mizuno et al., 2007). Sinaktif teori, erken doğmuş bebeklerin oral beslenme için öncelikle otonomik sistemlerini kontrol etmeyi başarmaları gerektiği ileri sürmektedir. Bu nedenle bebeklerin oral beslenme sırasında fizyolojik stabilizasyonunu destekleyecek girişimler önem taşımaktadır (Clark et al., 2007).

Amerikan Pediatri Akademisi, preterm bebeklerin hastaneden taburcu edilmeden önce yeterli ağızdan beslenme becerilerini göstermelerini önermektedir. Wangang ve arkadaşları, tıbbi kayıt incelemelerinde (Wang et al., 2004) 35-36. gebelik haftasında doğan bebeklerin %32.2'sinin beslenme güçlüğü yaşadığını, %76'sının bu nedenle eve daha geç taburcu edildiğini bulmuştur. Ağızdan beslenmeyle ilgili sorunlar potansiyel olarak bebeğin hastanede kalış süresini uzatmaktadır (Majoli et al., 2021; Pridham et al., 2004).

Preterm bebeklerin beslenme sorunları göz önünde bulundurularak başarılı ve güvenli bir oral beslenme deneyiminin olmasını sağlamak amacı ile yenidoğan hemşiresi bakımında destekleyici ve iyileştirici girişimlere yer vermelidir. Literatürde bu girişimler, ipucu temelli beslenme, oral-motor uyaran girişimleri, besleme amaçlı olmayan emme ve oral beslenme pozisyonu başlıkları altında toplanmıştır. Yenidoğan hemşiresi preterm bebeklerin oral beslenmeye geçirilmesi aşamasında, bu bakım girişimlerine yer vermeli, kanıta dayalı bakım yaklaşımı ile preterm bebeklerin oral beslenme becerilerini geliştirmelidir. Bu sayede preterm bebeğin oral beslenmeye geçiş süresinin kısalması, oral beslenme becerisinin geliştirilmesi, büyüme ve gelişmelerinin desteklenmesi, daha erken taburcu edilerek hastane enfeksiyonlarına daha az maruz kalması ve maliyet etkili bakım verilmesi sağlanabilir (Gozen & Aykanat Girgin, 2017; Guler et al., 2022; Güler & Çiğdem, 2021).

2.3. Mikrobiyota

Bağırsak mikrobiyotası, yaklaşık 7000 suşla 1000'den fazla türü barındıran ve insan genomundan 150 kat daha fazla gen içeren karmaşık bir ekosistemden oluşmaktadır (Qin et al., 2010). Binlerce hücreyi içeren bu karmaşık ekosistemin, dünyadaki en yoğun mikrobiyal yaşam alanı olduğu düşünülmektedir. Sözü geçen mikrobiyal ekosistem ile konakçı arasındaki etkileşim, yaşam boyunca en iyi sağlık için gerekli olan uzun bir evrimsel simbiyozu temsil etmektedir. İnsan genomundaki yaklaşık 23.000 genle karşılaştırıldığında, bağırsak mikrobiyomu "gizli" bir metabolik organ olarak anılmakta ve binlerce metabolit üreten 3 milyondan fazla geni kodlamaktadır (Castanys-Muñoz et al., 2016; Valdes et al., 2018).

Mikrobiyota, bacteroidetes ve firmicutes olmak üzere 2 baskın bakteri filotipini kapsar; filum proteobakteriler, aktinobakteriler, fusobakteriler ve verrukomikrobiler

nispeten daha düşük miktarda bulunur (Qin et al., 2010). Ancak daha düşük taksonomik seviyelerde, bireyler dışkı mikrobiyotasının bileşimi açısından önemli ölçüde farklılık gösterir ve her bireyin kendine özgü mikrobiyal profil modeli bulunmaktadır (Eckburg et al., 2005). Yerleşik mikrobiyota, geniş genetik ve metabolik çeşitliliğiyle konak metabolizması, fizyolojisi ve bağışıklık sisteminin gelişimi üzerinde etki gösterir (Tremaroli & Bäckhed, 2012).

2.3.1. Yenidoğan bağırsağının mikrobiyal kolonizasyonu

Uzun süreler boyunca doğuma kadar intrauterin ortamın ve yenidoğanın steril olduğu düşünülse de, göbek kordonu, plasenta, amniyotik sıvı ve mekonyumda bakterilerin bulunması mikroorganizma ile karşılaşmanın daha erken olduğunu düşündürmektedir (Rautava et al., 2012). Bağırsak mikrobiyotası insan bağışıklık sistemi, beslenmesi ve patolojik süreçlerinde önemli bir rol oynamaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının son bileşimi, genetik miras, doğum şekli, beslenme şekli, probiyotik ya da antibiyotiklerin uygulanması, stres ve enfeksiyonlar gibi birçok etmenden etkilenmektedir (Gill et al., 2006). Yenidoğan mikrobiyotası erişkin mikrobiyotası ile karşılaştırıldığında oldukça farklıdır ve çok hızlı değişimler göstermektedir.

Bebek bağırsağında mikrobiyal kolonizasyonun erken biçiminin, insan gastrointestinal kanalının düzgün gelişimi için önemli olduğu vurgulanmaktadır. Erken doğmuş bebeklerde gelişen bağırsak mikrobiyomunda ortaya çıkan değişiklikler, NEK ve LOS gibi yaşamı tehdit eden hastalıklarla bağlantılı olup gelecekteki astım, atopi, obezite ve psikososyal hastalık risklerini de etkileyebilmektedir (Cuna et al., 2021).

Doğumda yenidoğan bebeğin gastrointestinal sistemi, hemen kolonize olan stafilkoklar, enterobakteriler ve enterokokları içeren bir dizi bakteri ile karşılaşır. Bu ilk günlerde bağırsakta çoğunlukla Bifidobacterium, Lactobacillus, Clostridium ve Bacteroides yaşar. Yaşamın bir ile beşinci ayı arasında, gastrointestinal sistem bakterileri Bifidobakteriler, Lactobaciller ve Clostridiales'ten oluşur. Yaklaşık bir yaşında mikrobiyota yetişkinlerinkine benzer şekilde değişir (Baldassarre et al., 2014).

Bebek bağırsağında kolonizasyona katkıda bulunan en temel etken doğum şeklidir. Vajinal olarak doğan bebekler anneden gelen vajinal ve fekal bakterilerle kolonize olurken, sezaryenle doğan bebekler çoğunlukla klinik ortamdan gelen bakteriler tarafından kolonize edilir. Sezaryenle doğan bebeklerde daha az çeşitlilik ve daha düşük sayıda Bifidobacterium içeren bir mikrobiyota oluşmakla birlikte başlangıçtaki bu

farklılıkların bebek sağlığı üzerinde uzun süreli olumsuz etkileri olmaktadır (Castanys-Muñoz et al., 2016).

Bağırsak mikrobiyotasının edinimi ve kolonizasyonun ardışıklığı, beslenme türü ve emzirme süresinden etkilenir. Bifidobacterium'un göreceli bolluğu, zamanında doğmuş bebeklerde daha yüksekken, formül süt ile beslenen bebeklerde Enterobacteriaceae, Bacteroidaceae ve Clostridiaceae'de artış görölmektedir (Bäckhed et al., 2015). Ek olarak emzirme, sezaryen sonrası oluşan mikrobiyom bozukluklarının daha hızlı tersine çevrilmesiyle ilişkilidir. Bu durum, faydalı mikroorganizmalar için uygun ortam sağlayan anne sütü oligosakkaritleri (HMO) gibi destekleyici prebiyotik bileşiklerin, eş zamanlı olarak anne sütündeki mikropların doğrudan sağlanmasıyla kaynaklanabilir (Rautava, 2020).

Antibiyotik kullanımı, erken dönem mikrobiyota kolonizasyonuna etki eden bir diğer etkidir ve mikrobiyotadaki bozulmalarla ilişkilendirilmiştir. Bebeklerde antibiyotik tedavisi daha yüksek oranda enterobakteri ve enterokok, daha düşük oranda ise bifidobakteri ile ilişkilendirilmiştir (Vázquez et al., 2015). Bu farklılıkların bir kısmı tedavinin bitiminden 1 ay sonra bile etkisini sürdürmektedir. VLBW yenidoğanlarda erken dönem antibiyotik tedavileri de mikrobiyal dışkı çeşitliliği ve dışkı mikrobiyal sayılarını da önemli ölçüde azaltmaktadır. Antibiyotik tedavisi, genellikle filogenetik çeşitlilikte bir azalmayla birlikte bağırsak mikrobiyotasının normal gelişiminde değişikliklere neden olur. Bebeklerde filogenetik çeşitliliğin azalması, neonatal sepsisin başlangıcıyla ilişkili olduğundan dikkatle izlenmelidir (Selkrig et al., 2014).

Besleme rejiminin de bağırsak mikrobiyota bileşimi üzerinde önemli etkileri vardır (Arrieta et al., 2014). Yararlı bir bağırsak mikrobiyotasını oluşturan etkenlerden biri olan anne sütünün, emzirilen bebeklerde karmaşık bakteri topluluklarının kaynağı olduğ ve erken bağırsak kolonizasyonuna katkıda bulunabileceği öne sürölmektedir (Fernández et al., 2013). Annenin derisinden bakteri geçişi emzirme sırasında gerçekleşir, ancak birçok çalışma aynı zamanda annenin bağırsağından gelen bakterilerin annenin dendritik hücreleri ve makrofajları yoluyla meme bezlerine ulaştığı enteromammary yol hipotezini de desteklemektedir. Aslında, anne dışkısı, anne sütü ve bebek dışkısı arasında çeşitli bağırsak bakteri türlerinin paylaşıldığı rapor edilmektedir (Bergmann et al., 2014; Jost et al., 2014). Anne sütünün bebek bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri tek bir bileşiğe dayandırılmaz çünkü birkaç süt etmeninin bunu sağladığı düşünölmektedir. Karbonhidratlar, HMO'lar, nükleotidler, yağ asitleri, immünoglobulinler, sitokinler, bağışıklık hücreleri, lizozimler, laktoferrin ve diğer

immünomodülatör etkenler olmak üzere çok çeşitli bileşenler vardır. Özellikle laktoferrinin hem in vitro hem de hayvan modellerinde bifidobakterilerin büyümesini desteklediği gösterilmiştir (Maga et al., 2013). Anne sütü bebek için benzersiz bir besin ve enerji kaynağı oluşturur ve yalnızca en iyi beslemeyi sağlamakla kalmayıp aynı zamanda bağışıklık sisteminin olgunlaşması, metabolik ve bilişsel gelişim, bağırsak olgunlaşması ve en iyi bağırsak mikrobiyal kolonizasyonu için gerekli olan biyoaktif bileşenleri de sağlayacak şekilde şekillendirilmiştir. Anne sütünün bileşimi emzirme döneminde annenin yaşam tarzı, beslenme ve immünolojik durumu, beslenme alışkanlıklarındaki farklılıklar nedeniyle de değişebilmektedir (Le Huërou-Luron et al., 2010).

Bebek bağırsak mikrobiyotasını etkileyebilecek diğer bir etken de annenin bağırsak mikrobiyotasının kendisidir. Annenin mikrobiyotası gebelik sırasında büyük ölçüde yeniden şekillenir. Annelerin mikrobiyota bileşimindeki değişiklikler de bebeklerine aktarılabilir. Bireysel değişkenleri belirlemek zor olsa da emzirme, normal doğum ve hastane yatışının olmaması daha faydalı bir bağırsak mikrobiyota bileşimi ile ilişkilidir (Kerr et al., 2015).

2.3.2. Preterm bebeklerde mikrobiyal kolonizasyon

Erken doğmuş bebekler, bağırsak mikrobiyomlarının gelişimini olumsuz yönde etkileyen çeşitli benzersiz çevresel ve konak koşullarıyla karşı karşıyadırlar. Doğumdan önce bile erken doğan bebeklerin yaklaşık %25-30'u, erken membran rüptürü ve intra-amniyotik enfeksiyon nedeniyle mikroplarla karşılaşmaktadırlar (Goldenberg et al., 2008). Vajinal doğumdan kaynaklanan vajinal ve rektal mikrobiyota yerine cilt mikrobiyotasının bağırsakta kolonizasyonu ile sonuçlanan sezaryen doğum da preterm bebeklerde zamanında doğmuş bebeklere göre daha yaygındır (Rutayisire et al., 2016). Doğumdan sonra çoğu preterm bebeğin, stabilizasyon ve daha sonra yenidoğan yoğun bakım ünitesinde bakım gereksinimi ortaya çıkmaktadır. Bu durum gerekli olsa da invazivdir ve bebeğin hastanenin mikrobiyal ortamı ile karşılaşmasına neden olur. Sonuç olarak, ciddi hastane enfeksiyonu riski yüksek olduğundan, preterm bebekler hastanede kaldıkları süre boyunca sıklıkla güçlü geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alırlar. Preterm beslenme ve beslenme uygulamaları (enteral beslenmenin gecikmesi, sık sık beslenmenin durdurulması, asit baskılayıcı ilaçların kullanımı ve yalnızca anne sütü diyeti ya da formül sütün kullanılması gibi) bağırsak mikrobiyota içeriğinin ana değiştiricileridir. Bu etkenler preterm bebeğin doğası gereği olgunlaşmamış

gastrointestinal ve bağışıklık sistemi ile oldukça karmaşık ancak yeterince tanımlanmamış bir süreçte etkileşime girer ve gelişmekte olan erken bağırsak mikrobiyomu üzerinde olumsuz etkiler bırakır (Collado et al., 2015; Pammi et al., 2017). Genel olarak, preterm bebekteki bağırsak mikrobiyotası, gecikmiş kolonizasyon, daha az bakteri türü, daha az çeşitlilik ve daha az sayıda olması açısından term bebekten farklıdır (Pammi et al., 2017).

Rahim içi potansiyel çevresel etkilere ek olarak, doğumdaki gebelik yaşı gibi birçok etkenin erken bağırsak kolonizasyonu üzerinde etkisi olduğu ileri sürülmüştür. Çalışmalar, preterm bebeklerin bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı term bebeklerden farklı olduğunu, erken doğmuş bebek mikrobiyomlarının Enterobacter, Staphylococcus ve Enterococcus tarafından baskın olduğunu göstermiştir (Pammi et al., 2017; Patel, 2016). Preterm bebeklerin mikrobiyomundaki bu ve benzeri değişiklikler, NEK (Pammi et al., 2017) ve LOS (Mai et al., 2013) gibi komplikasyonlarda artmış risk ile ilişkilendirilmiştir.

2.3.3. NEK ve mikrobiyota ilişkisi

NEK, erken doğmuş bebeklerde bağırsak disbiyozunun bilinen en yaygın sonucudur (Neu, 2014). Metagenomikteki gelişmelerle birlikte çeşitli çalışmalarda, NEK gelişen preterm bebeklerin, NEK gelişmeyen preterm bebeklerle karşılaştırıldığında bağırsak mikrobiyota imzalarının değiştiği ancak bu imzalarda çalışmalar arasında farklılık olduğu ortaya konmuştur (Morowitz et al., 2010).

NEK ve LOS vakaları, olasılıkla bağırsak ve cilt bariyerlerinin ve bağışıklık tepkilerinin olgunlaşmamış olması nedeniyle, preterm bebeklerde en yüksektir. NEK olguları ve salgınları çarpıcı çeşitlilikte organizmalarla ilişkilendirilmekte ve sorumlu tek bir organizmanın olmadığı öne sürülmektedir. Bağırsaktaki erken ya da kolonileşen mikrobiyotanın daha sonra NEK ve LOS gelişimi riskini etkilediğine ilişkin kanıtlar bulunmaktadır. NEK'in en yaygın olarak 28. gebelik haftasından küçük doğan bebeklerde görüldüğü ve en yaygın olarak 30. ve 32. gebelik haftalarında, düzeltilmiş gebelik yaşı 34'te ortaya çıktığı gözlemi, konakçı immün tepkisinin olgunlaşmasının ve bağırsak mikrobiyotasının olgunlaşmasının NEK patogenezinde önemli olduğunu göstermektedir. İnce bağırsağın Paneth hücreleri, bağırsak mikrobiyotasını şekillendiren büyük oranlarda antimikrobiyal peptitler üretir (Salzman & Bevins, 2013). Düzeltilmiş gebelik haftasının 29. haftasında Paneth hücrelerinin sayısının artması ve bağışıklık açısından yetkin duruma gelmesi rastlantı değildir (Heida et al., 2016). NEK riskinin olası olarak

koruyucu mikropların yokluğuyla ilişkili olup olmadığı ise hala belirsizliğini koruyan bir durumdur ve olası olarak patojenik mikropların baskınlığı ve disbiyozun NEK'in nedeni mi yoksa konakçı genetiğindeki ya da bağışıklık gelişimindeki değişikliklerin bir göstergesi mi olduğu belirsizliğini korumaya devam etmektedir (Neu, 2014).

2.3.4. LOS ve mikrobiyota ilişkisi

Doğumdan 72 saat sonra ortaya çıkan kültür pozitif enfeksiyon olarak tanımlanan LOS, VLBW bebeklerin %20 kadarında görülür ve hem kısa hem de uzun süreli morbidite ile ilişkilidir (Stoll et al., 2002, 2004). Bağırsak mikrobiyomunda ortaya çıkan bozulmalar ve patobiontların aşırı büyümesi, artan bakteriyel translokasyon riskine ek olarak LOS ile sonuçlanabilir. LOS olgularında izole edilen patojenler bağırsak mikrobiyomunda yaygın olarak bulunmakta ve tanı sırasında baskın türlerden birini oluşturmaktadır (C. J. Stewart et al., 2017). Bifidobakterilerin bol olduğu karışık mikrobiyota toplulukları olan bebeklerde daha az olgu görülmesi nedeniyle LOS'a karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (Mai et al., 2013). Anne sütünün probiyotiklerle desteklenmesi LOS gelişimini önlemede sinerjistik etkileri ortaya çıkarabilir.

2.3.5. Koruyucu mikrobiyotanın sağlığa faydaları

İnsanlarda en büyük mikroorganizma topluluğunu temsil eden bağırsak mikrobiyotası sağlık ve hastalık üzerinde önemli bir rol oynamaktadır (Ursell et al., 2012). Anne sütünün, gelişen bağırsak sistemi ve bağırsak mikrobiyotası üzerinde büyük etkileri vardır. Yeni doğmuş bir bebeğin bağırsak epiteli olgunlaşmamıştır ve olgunlaşmaya yol açan değişiklikler diyet ve mikrobiyotadan türetilmiş metabolitlerle bağlantılı olarak mikrobiyal kolonizasyon tarafından tetiklenir (Walker & Iyengar, 2015).

Mikrobiyota, bağışıklık tepkisi ve tolerans mekanizmaları arasındaki denge, yenidoğanın bağırsak sağlığı ve yetişkinlikte gastrointestinal hastalıkların önlenmesi için gereklidir. Preterm bebeklerde yaşamın erken dönemlerinde normal bakteriyel kolonizasyon düzeninde ortaya çıkan değişiklikler, bağışıklığın gelişimini değiştirerek çeşitli hastalıklara yatkınlığı artırabilir. Ek olarak, bağırsak mikrobiyota bileşimindeki değişiklikler, kanıtlarla da gösterildiği gibi, çocuklarda Tip 1 Diyabet, Crohn ve Çölyak Hastalığını da kapsayacak biçimde çeşitli otoimmün bozukluklarla birlikte obezite gelişimine de neden olabilmektedir (Castanys-Muñoz et al., 2016; Wopereis et al., 2014).

Disbiyozun gerçekten belirli bir hastalığın nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu henüz belirsizliğini korumaktadır. Ancak çoğu çalışma, disbiyozun birçok pediatrik hastalıkla ilişkili bir risk etkeni olarak kabul edildiği konusunda hemfikirdir. Bu sonuç, yaşamın erken dönemlerinde sağlıklı bir mikrobiyota oluşturmanın yanı sıra çocuklukta ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde hastalıkların gelişimini önlemek için de sağlıklı bir mikrobiyal kompozisyonu korumanın önemini vurgulamaktadır (Castanys-Muñoz et al., 2016). Çok erken doğmuş bebeklerin sağlığını sürdürmek için özellikle NEK ve LOS ile ilişkili türlerin ve mikrobiyom yapısındaki zamansal dalgalanmaların erken belirlenmesinin yararlı olduğu kanıtlanmıştır (Leggett et al., 2019). Klinik olarak anlamlı mikrobiyom değişikliklerinin hızlı ve erken dönemde belirlenmesi bağırsak bakterileriyle ilişkili komplikasyonlara karşı duyarlı olan bebeklerde mikrobiyomu da içeren risk sınıflandırmasının geliştirilmesinde yararlı olabilir ya da antimikrobiyal seçimi, besin desteği seçimi ve probiyotik türü ya da tamamlayıcı HMO'ların seçimi gibi bireyselleştirilmiş yönetim kararlarına doğrudan rehberlik edebilir (Healy et al., 2021).

2.3.6. Beslenme girişimleri

Preterm bebekler için probiyotikler ve emzirmenin yanı sıra beslenme ve mikrobiyal tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik çok sayıda girişim bulunmaktadır. Anne sütü; HMO'lar, büyüme etmenleri, immünoglobulinler ve probiyotik bakterileri de kapsayan biyoaktif elementler içerir ve sağlığın sürdürülmesi için gerekli bağırsak mikrobiyomunun oluşturulması için önemlidir (Arrieta et al., 2014; Healy et al., 2021).

2.3.7. Probiyotikler

Yeterli şekilde uygulandığında konakçıya sağlık açısından yarar sağlayan canlı mikroorganizmalar" olarak tanımlanan probiyotikler preterm bebeklere uygulandığında bağırsak mikrobiyomunu değiştirebilmektedir (Costeloe et al., 2016). Probiyotik desteği, preterm bebeklerin bağırsak mikrobiyomunda zamansal dalgalanmaların azaltılması ve biyolojik sınıflandırmada göreceli bolluğun değişimi ile ilişkilidir (van Best et al., 2020). Yenidoğan ünitelerinde kullanılan probiyotikler çeşitli formlarda bulunurlar ve genellikle farklı suş kombinasyonlarını destekleyen yeterli kanıt yoktur (van den Akker et al., 2020). Preterm bebeklerde en güvenli olduğu gösterilen ve yaygın olarak kullanılan *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* cinslerini içeren probiyotiklerdir (Costeloe et al., 2016; Deshpande et al., 2010). Bu bakteriler bağırsak mukozasının korunmasına yardımcı olur,

patojenlerin bağırsakta çoğalmasını ve mukoza boyunca inflamasyonun ilerlemesini önler ayrıca bağışıklık sistemini harekete geçirir (Hickey et al., 2012). Bu durum da NEK riskini ve sonrasında LOS gelişimini azaltmaya yardımcı olur. Probiyotiklerin güvenli olduğuna ilişkin çalışmalar var olsa da bazı olgularda probiyotiğin neden olabileceği sepsis, fungemi ve gastrointestinal iskemi gibi riskler kesinlikle göz önünde bulundurulmalıdır (van den Akker et al., 2020). Günümüzde preterm bebeklere rutin probiyotik desteği, büyük ölçüde NEK ve LOS insidansının azaldığını gösteren klinik verilere dayanarak daha yaygın hale gelmektedir (Costeloe et al., 2016; Robertson et al., 2020). Probiyotik uygulamasının kesilmesinden sonra bifidobakterilerin kalıcı kolonizasyonunun 60 güne kadar (Abdulkadir et al., 2016) sürdüğü gösterilmiştir. Ancak sonraki değiştiricilerin (örneğin antibiyotiklerin) uzun süreli kolonizasyon üzerindeki etkisi ile ilgili bilgiler henüz net değildir (Healy et al., 2021).

2.3.8. Anne sütü mikrobiyotası ve probiyotikler

Bebeğin edinilmiş mikrobiyota toplulukları, annesinin çeşitli vücut bölgelerinde (bağırsak, vajina, ağız boşluğu ve deri) bulunur ve doğum şekli, doğumdaki gebelik yaşı ve beslenme şeklinin yanı sıra antibiyotik kullanımı ve konakçı genetiği gibi birçok etmenden etkilenmektedir (Fouhy et al., 2019). Bunun dışında çalışmalar, yaşamın ilk yılında bebeklerin bağırsak mikrobiyotasının büyük bir kısmının anne sütünden elde edildiğini göstermiştir (Murphy et al., 2017). Anne sütü tüketimi yeni doğan bebeklerin kolonizasyonuna büyük katkı sağlar ve anne sütünde Staphylococcus, Streptococcus ve Corynebacteria'nın yanı sıra Lactobacillus ve Bifidobakterilerin baskın olduğu 200'den fazla bakteri türünün yer aldığı gösterilmiştir (Bergmann et al., 2014). Yenidoğan bağırsak mikrobiyomunun anne sütünde ve annenin dışkısında bulunan bakterileri yansıttığına ilişkin kanıtlar vardır (Bergmann et al., 2014; Cilieborg et al., 2012; Jost et al., 2014). Entero-meme yolu kuramına göre bakteriler, kan aracılığıyla ve aktif taşınma ile annenin gastrointestinal kanalından memedeki süt kanallarına aktarılır (Bergmann et al., 2014; Jost et al., 2014). Maternal bağırsak lümenindeki dendritik hücrelerin bakterileri yakaladığı ve mononükleer hücrelerin yardımıyla onları kan yoluyla memeye taşıdığı düşünülmektedir. Bunun hormonal aracılı olduğu, üçüncü trimesterin sonlarında ortaya çıktığı ve bakterilerin çoğunun peripartum dönemde memede var oldukları düşünülmektedir (Bergmann et al., 2014). On anne-bebek ikilisi ile yapılan bir çalışmada anne sütü ve bebek dışkısı arasındaki paylaşılan mikrobiyal yapılar 1., 3., 6. ve 12. haftalarda incelenmiş ve bebeklerin toplam bakterilerinin sırasıyla %88, %85, %88 ve

%70'ini oluşturduğu sonucu elde edilmiştir. 100'den fazla anne-bebek çiftini içeren daha büyük bir çalışmada ise emzirilen bebeklerin, yaşamlarının ilk 30 günü boyunca dışkı mikroplarının %28'ini anne sütünden aldığı ve paylaşılan mikropların sayısının, doza bağlı olarak günlük anne sütü alım sıklığıyla birlikte arttığı bulunmuştur (Pannaraj et al., 2017). Her ne kadar sonuçlar, mikrobiyotanın anne sütünden bebeğin bağırsağına dikey olarak aktarıldığı varsayımını bir dereceye kadar desteklese de, bu çalışmalarda paylaşılan mikropların oranı ve kimliği, bebek mikrobiyotasının en büyük vericisi olan anne bağırsak mikrobiyotasının özenle yorumlanmasını gerektirmektedir (Jost et al., 2014).

Anne sütü bebeğe günde 800.000'e kadar (yaklaşık 800 ml/gün) çok sayıda bakteri sağlayabilir ve bu nedenle bebek bağırsağının öncü kolonileştiricisi olarak görev yapar (Doare et al., 2018). Anne sütü, mikrobiyotanın anneden bebeğe doğrudan aktarımının yanı sıra, örneğin belirli bakterilerin büyümesini teşvik eden HMO'ların varlığı nedeniyle bebeklik döneminde mikrobiyotanın dizilişini de olumlu yönde etkileyebilir (Cong et al., 2017).

Araştırmalar annenin ağızdan aldığı laktobasillerin doğum öncesi ve doğum sonrası dönemde anne sütünde de bulunduğunu göstermiştir (Bergmann et al., 2014). Doğumdan önce üçüncü trimesterde probiyotik desteği, annenin kolostrum içeriğinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olmuş (Abrahamsson et al., 2009) ve aynı zamanda annelerin dışkıdaki bakteri çeşitliliğini arttırmıştır (Gueimonde et al., 2006). Bakteriler anneden bebeğe aktarıldığı için annenin probiyotik tüketimi çocukların mikrobiyotasının gelişimini etkileyebilir. Finli annelerin doğumdan önce ve emzirme sırasında probiyotik tüketimi, özellikle var olan *Bifidobacterium* türlerinin çeşitliliğini artırarak, bebeklerin *Bifidobacterium* florasının kolonizasyonunda ve gelişiminde değişikliklere neden olmuştur (Gueimonde et al., 2006). Bir diğer çalışmada da benzer şekilde anneye verilen probiyotik kombinasyonları anne-bebek mikrobiyotasının benzerliği ile sonuçlanmıştır (Grönlund et al., 2011).

Gebelik ve emzirme sırasında annenin diyetinde yapılan değişiklikler, hem annenin bağırsak ve anne sütü mikrobiyotasında hem de bebeğin bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Emzirilen bebeklerde formül süt ile beslenen bebeklere kıyasla daha büyük etkiler gözlemlenmiştir (Calkins & Devaskar, 2011). Bu bulgular, anne beslenmesinin, bebeğin bağırsak mikrobiyotasını şekillendiren önemli bir etmen olduğunu, sağlık sonuçlarını iyileştirmeye ve hastalık riskini azaltmaya yönelik anne beslenmesine yönelik uygulanan girişimlerin etkisinin desteklendiğini

göstermektedir. Biyomoleküler teknolojiler ve biyoinformatikteki son gelişmeler, bağırsak mikrobiyotasının gelişiminin ve karmaşık ortakçı ve simbiyotik insan-mikroorganizma ilişkilerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır (Ursell et al., 2012; Zaidi et al., 2021).

Sonuç olarak yüksek riskli bebeklerde probiyotik uygulamasının, NEK insidansını ve mortaliteyi azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Alfaleh & Anabrees, 2014; Deshpande et al., 2010). Doğum sonrası probiyotik uygulaması, evre II-III NEK gelişme riskini yarıdan fazla azaltmıştır (Alfaleh & Anabrees, 2014). Deshpande ve ark. (2010) çalışmalarında, daha fazla plasebo kontrollü denemeye gerek kalmadan probiyotiklerin rutin kullanımını önermektedir (Deshpande et al., 2010). Bununla birlikte, bu meta-analizlere alınan çalışmalardaki probiyotikler tür, doz, uygulama zamanı ve süresi açısından birbirlerinden oldukça farklıdır. Yapılan bir diğer sistematik incelemede de yine benzer şekilde, belirli türler için etkinlik kanıtı bulunmadığı öne sürülerek VLBW bebeklerde hem metodolojik hem de güvenlik kaygıları nedeniyle probiyotiklerin evrensel kullanımı konusunda özenli olunması gerektiği bildirilmiştir (Garland et al., 2010; Mihatsch et al., 2012; Soll, 2010). Beslenme Komitesi tarafından yazılan Amerikan Pediatri Akademisi 2010 Klinik Raporu, 1000 gramın altındaki bebeklerde probiyotik önermek için yeterli veri bulunmadığını ve tüm probiyotikler üzerinde çalışılmadığından genel olarak hepsinin önerilemeyeceğini belirtmektedir (Thomas & Greer, 2010). Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği Beslenme Komitesi, immünolojik açıdan olgunlaşmamış olmaları nedeniyle VLBW bebeklere olası olarak enfeksiyöz araçların uygulanması konusunda özen gösterilmesini önermekte ve preterm yenidoğanlara probiyotik uygulamasının güvenli olduğu sonucuna varmak için yeterli veri bulunmadığını açıklamaktadır (Agostoni et al., 2010). Probiyotiklerin güvenliğini öne süren birçok çalışma olmasına karşın (Alfaleh & Anabrees, 2014; Costeloe et al., 2016), erken doğmuş bebeklere verilen probiyotik türleri nedeniyle sepsis olguları (Bertelli et al., 2015), ayrıca erken doğmuş bir bebeğe doğrudan uygulanan *Rhizopus oryzae* ile bulaşmış probiyotikten kaynaklanan gastrointestinal mukormikoz nedeniyle ölüm olguları bildirilmiştir. Ortaya çıkan bu güvenlik endişeleri sonucunda Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda probiyotik kullanımına karşı bir uyarı yayınlamıştır (Vallabhaneni et al., 2015). Şu anda Amerika Birleşik Devletleri'ndeki birçok YYBÜ'de VLBW popülasyonunda probiyotik kullanımı rutin değildir (Viswanathan et al., 2016).

Probiyotiklerin erken doğmuş bebeklere doğrudan uygulanmasına ilişkin bu güvenlik endişeleri ve erken doğmuş bebeklere verilen probiyotiklerin NEK ve ölüm oranlarını azalttığını gösteren kanıtlar (Alfaleh & Anabrees, 2014; Deshpande et al., 2010), normal bir mikrobiyomun güvenli bir şekilde gelişimini sağlamak için değişik yöntemlere ilgiyi artırmıştır. Maternal flora ve anne sütündeki bakterilerin fetüs ve yenidoğanlara doğal olarak aktarıldığı bilindiğinden, preterm bebeklere doğrudan uygulamayı ve dolayısıyla da olası kontaminantların bulaşını önleyen, probiyotik desteği için farklı bir uygulama yöntemi, preterm bebeklerin annelerine probiyotik verilmesidir. Tüm probiyotik türleri, güvenliği ya da gebelikte uygulama zamanlaması hakkında kesin açıklamalar yapacak kadar kapsamlı bir şekilde araştırılmamış olsa da gebelik ve emzirme döneminde probiyotikler genellikle güvenli olarak kabul edilmiştir (Elias et al., 2011; Grev et al., 2018).

Birçok çalışmada probiyotikler bebeklere verilerek sonuçlar incelenmiştir. Ancak yukarıda sözü geçen güvenlik endişeleri ile probiyotiklerin var olan yararları arasındaki zıt ilişki preterm bebekler için daha güvenli bir uygulama yolu arayışına neden olmuş ve farklı bir yöntem olarak anneye probiyotik verilmesini gündeme getirmiştir. Bu çalışma da, preterm bebeklerin annelerine odaklanan ve doğumdan sonra annelere probiyotik uygulamasının yapıldığı az sayıda çalışmadan biridir. Bu çalışma ile, anne beslenmesine eklenen probiyotiğin preterm bebeklerde NEK ve LOS görülme durumu ile bağırsak mikrobiyota içeriğine etkisi ve ayrıca bebeklerde kilo alımı, baş çevresi artışı, 1. ve 5. gün TSB düzeyi, fototerapi alma süreleri, mekanik ventilatör ve Nazal CPAP ile solunum desteği alma süresi, oral beslenmeye geçiş zamanı ve hastane yatış süreleri değerlendirilmiştir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Hipotezleri

Çalışma aşağıdaki hipotezleri test etmek üzere planlandı.

H0: Anne beslenmesine probiyotik eklenen preterm bebekler ile anne beslenmesine probiyotik eklenmeyen preterm bebekler arasında fark yoktur.

H1: Anne beslenmesine probiyotik eklenen preterm bebekler ile anne beslenmesine probiyotik eklenmeyen preterm bebekler arasında NEK görülme durumu açısından fark vardır.

H2: Anne beslenmesine probiyotik eklenen preterm bebekler ile anne beslenmesine probiyotik eklenmeyen preterm bebekler arasında LOS görülme durumu açısından fark vardır.

H3: Anne beslenmesine probiyotik eklenen preterm bebekler ile anne beslenmesine probiyotik eklenmeyen preterm bebekler arasında 5. gün TSB düzeyi açısından fark vardır.

H4: Anne beslenmesine probiyotik eklenen preterm bebekler ile anne beslenmesine probiyotik eklenmeyen preterm bebekler arasında mekanik ventilasyonda kalma süreleri açısından fark vardır.

H5: Anne beslenmesine probiyotik eklenen preterm bebekler ile anne beslenmesine probiyotik eklenmeyen preterm bebekler arasında Nazal CPAP'ta kalma süreleri açısından fark vardır.

H6: Anne beslenmesine probiyotik eklenen preterm bebekler ile anne beslenmesine probiyotik eklenmeyen preterm bebekler arasında fototerapi alma süresi açısından fark vardır.

H7: Anne beslenmesine probiyotik eklenen preterm bebekler ile anne beslenmesine probiyotik eklenmeyen preterm bebekler arasında tam oral beslenmeye geçiş zamanı açısından fark vardır.

H8: Anne beslenmesine probiyotik eklenen preterm bebekler ile anne beslenmesine probiyotik eklenmeyen preterm bebekler arasında bebeklerin büyüme (vücut ağırlığı ve baş çevresi) göstergeleri açısından fark vardır.

H9: Anne beslenmesine probiyotik eklenen preterm bebekler ile anne beslenmesine probiyotik eklenmeyen bebekler arasında hastanede yatış süresi açısından fark vardır.

3.2. Araştırmanın Yeri, Tipi ve Zamanı

Bu çalışma YYBÜ’nde gestasyonel yaşı 28-32 hafta aralığında olan preterm bebekler ve anneleri ile tek kör randomize kontrollü deneysel tasarım olarak gerçekleştirildi. Çalışma, Güneydoğu Anadolu Bölgesi’nde yer alan ve Türkiye İstatistik Kurumu 2023 yılı verilerine göre kaba doğum hızının en yüksek olduğu (binde 24.8) Şanlıurfa ilinde yer alan Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi YYBÜ’nde yapıldı. Araştırma verileri, Ekim 2023- Mayıs 2024 tarihleri arasında toplandı.

YYBÜ hastane binasının 1. ve 2. katlarında yer almaktadır. Toplam 7 salon ve 110 kuvözden oluşmaktadır. Salonlardan 7 numaralı salon 1. katta diğer salonlar ise hastanenin 2. katında yer almaktadır. YYBÜ’nün 1, 6 ve 7 numaralı salonlarında 2. basamak düzeyinde, 2, 3, 4 ve 5 numaralı salonlarında ise 3. basamak düzeyinde bebekler yatmaktadır. Her salonda toplam 6 oda, her bir oda da ise 2 ya da 3 hastanın bakım ve tedavisi sürdürülmektedir. Bebekler genelde taburculuk öncesi dönemde 7 numaralı salona alınarak izlenmekte, aynı zamanda bebekler bu salonda anneleri ile bir araya getirilerek taburculuğa hazırlanmaktadır. Bebeğin izole edilmesi gereken durumlarda kullanılan ve 6 adet kuvözün yer aldığı izolasyon odası da yine 2. katta yer almaktadır. YYBÜ’nün içerisinde ise 1 hekim, 1 hemşire, 1 giyinme ve 1 araç-gereç deposu odaları bulunmaktadır. İkinci katta YYBÜ’nün yanında mama odası, 22 yataklı anne oteli ve kuvöz yıkama odası vardır. YYBÜ’de biri eğitim, biri enfeksiyon ve üçü sorumlu olmak üzere toplam 133 hemşire, 2 yenidoğan uzmanı, 10 çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı, 4 tanesi pratisyen hekim olmak üzere toplam 16 hekim, 5 bilgi işlem ve 30 temizlik destek çalışanı görev yapmaktadır. Ünite çalışmaları saatleri 08:00-16:00 ve 16:00-08:00 şeklinde olup, her çalışma saatinde 40 hemşire, 6 hekim, 3 bilgi işlem ve 15 temizlik çalışanı bulunmaktadır.

3.3. Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmanın yürütülebilmesi için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan “İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Onayı” (18/04/2022 tarih, HRU/22.08.38 onay numaralı) (**Ek-1**) ve Şanlıurfa İl Sağlık Müdürlüğü’nden (**Ek-2**) araştırmanın yapılabileceğine ilişkin izin alınmıştır. Ayrıca çalışma için ClinicalTrials.gov (Identifiers: NCT06118801, Unique Protocol ID: HarranU-FSolmaz-001) adresine kayıt oluşturulmuştur.

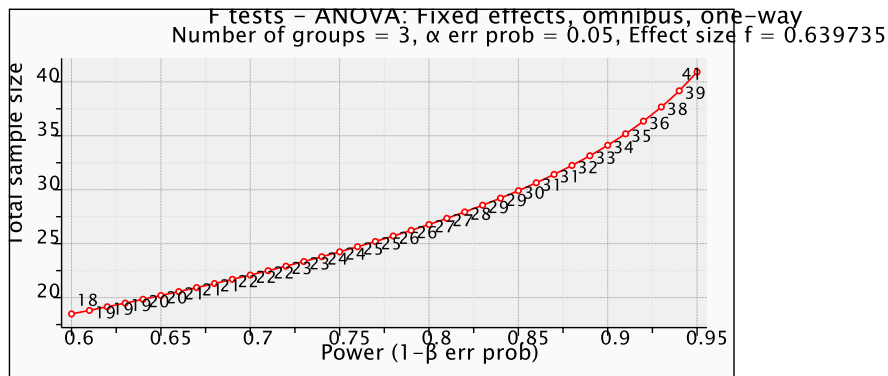
3.4. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın Evreni: Bu çalışmanın evrenini; Ekim 2023-Mayıs 2024 tarihleri arasında araştırmanın yapıldığı Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi YYBÜ'de yatan, sezaryen ile doğan, 28-32. gebelik haftaları arasında olan preterm bebekler ve annelerin tümü oluşturdu. Preterm bebeklerin doğumdaki gebelik haftaları, annelerin son adet tarihlerine göre hesaplandı.

Araştırmanın Örneklemi: Deneysel/kontrol deseni yapılandırılmış olan çalışmanın örneklem sayısı için G*Power ile güç analizi yapıldı. Kaynak yazındaki (Matin et al., 2022) ilişkin oranlar incelendiğinde % 95 güven, % 95 test gücü ve $d = 0.6397352$ etki büyüklüğü temel alınarak yapılan örneklem sayısının belirlenmesinde çalışmanın 42 preterm bebek ve annesi ile yürütülmesi gerektiği sonucuna varıldı. Çalışma üç gruba yürütüldüğü için her bir gruba 14 bebeğin alınması gerekti. Bebeklerin erken taburculuk ya da çalışmadan ayrılma durumları göz önüne alındığında her bir gruba 21 bebeğin alınmasına karar verildi.

Analysis: A priori: Compute required sample size

Input:	Effect size f	= 0.6397352
	α err prob	= 0.05
	Power ($1-\beta$ err prob)	= 0.95
	Number of groups	= 3
Output:	Noncentrality parameter λ	= 17.1889673
	Critical F	= 3.2380961
	Numerator df	= 2
	Denominator df	= 39
	Total sample size	= 42



Bebekler İçin Çalışmaya Alınma Ölçütleri;

- Bebeğin gestasyonel yaşının 28 hafta ve üzeri ve 32 hafta ve altında olması
- Bebeğin anne sütü ya da formül mama almaya engel oluşturacak bir sağlık sorununun olmaması
- Sezaryen doğum ile dünyaya gelmiş olması

Bebekler İçin Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri;

- Bebeğe genetik ve metabolik hastalığın olması,
- Bebeğe doğumsal bozukluğun olması,
- Tanımlanmış nörolojik, gastrointestinal ya da önemli kardiyak bozukluklar ve/veya beyin hasarı olması.

Anneler İçin Çalışmaya Alınma Ölçütleri;

- 18 yaş ve üzeri olması
- Türkçe okuma, yazma ve anlama becerisinin olması,
- Tekil gebelik olması,
- Doğum zamanının 28-32 gebelik haftası aralığında olması,
- Annenin tanı almış herhangi bir sindirim sistemi rahatsızlığının olmaması (Ülseratif kolit, Crohn hastalığı vb.)
- Araştırmaya katılmaya gönüllü olması
- Sezaryen ile doğum yapmış olması

Anneler İçin Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri;

- Annede sütünün sağılması ya da meme ile ilgili sorunların olması,
- Annenin kronik bir hastalığının (diyabet, hipertansiyon, hipotroidizm, otoimmün hastalıklar, astım, alerji, böbrek veya karaciğer hastalıkları, viral, bakteriyel ya da protozoan enfeksiyon, anemi gibi önceden olan klinik durumlar vb.) olması
- Annenin başka bir probiyotik ürün kullanıyor olması
- Annenin önerilen probiyotiği uygun şekilde ve uygun zamanda kullanmaması
- Probiyotiklere karşı alerji öyküsü
- Örneklem alınan annenin, diğer klinik çalışmalarda aynı zamanda yer almasıdır.

Randomizasyon: Bu çalışmada, çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan bebekler ve anneleri doğumdan sonra ilk 24 saat içinde araştırmacı tarafından örneklem grubuna alındı. Girişim (probiyotik + anne sütü) ve Kontrol 1 (yalnız anne sütü) gruplarına atanacak olan bebek ve annelerin belirlenmesinde <https://www.random.org/sequences/> sitesi kullanıldı. Kontrol 2 (formül süt) grubu ise hangi bebeklerin anne sütü

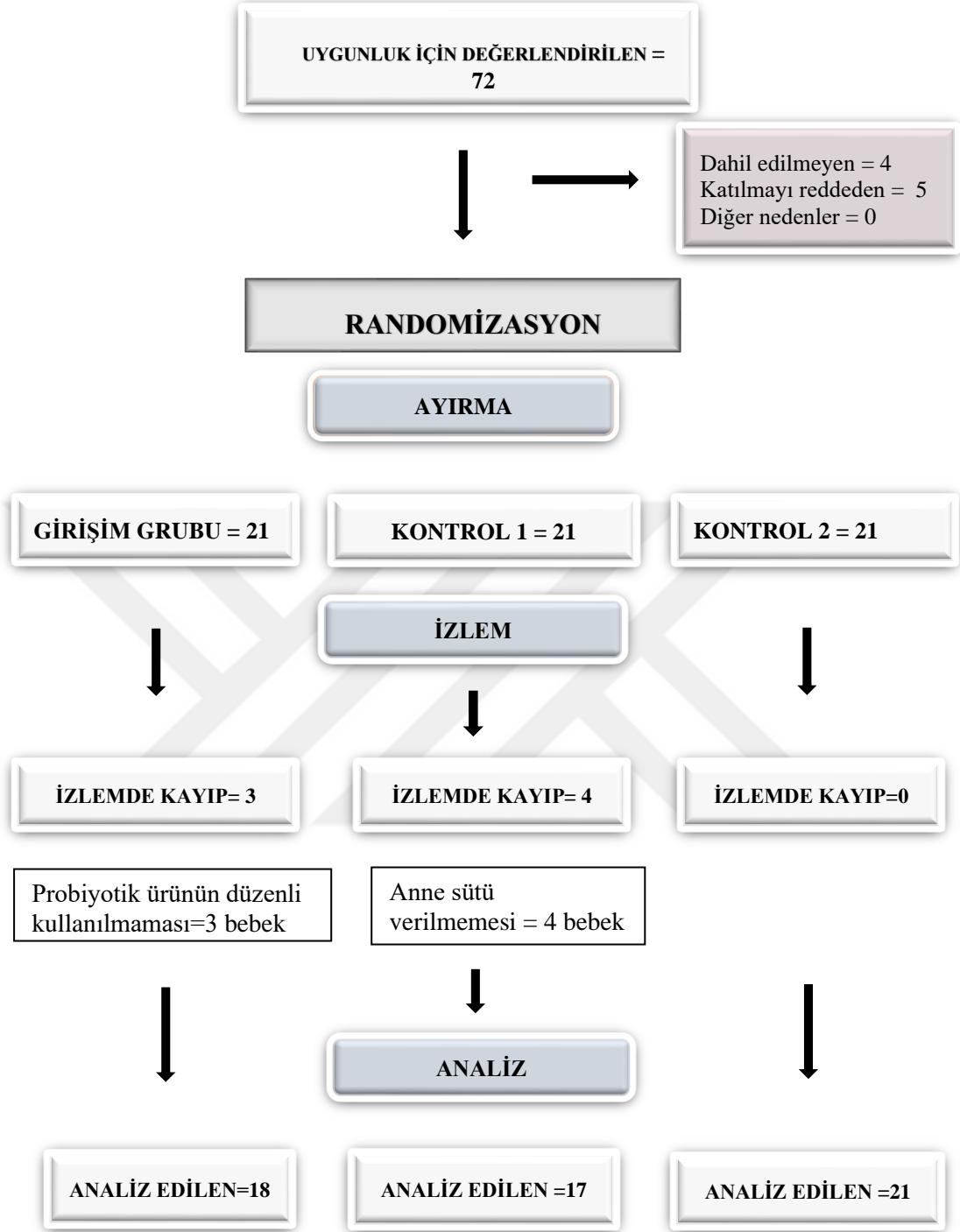
almayacağı/alamayacağı önceden öngörülelemeyeceğinden ve bebeği imkân varken sadece formül süt ile beslemek etik açıdan uygun olmayacağından dolayı randomizasyona dahil edilmedi. Çalışma süreci içinde çalışmaya alınma kriterlerine uygun olan ancak anne sütü alamayan, alması olanaksız olan (annenin kurum dışına sevk edilmiş ya da annenin il dışında ikamet ediyor olması vs.) bebekler kontrol 2 grubunu oluşturdu. Örneklem randomizasyonu için sayfaya giriş yapmadan önce set 1 Girişim, set 2 Kontrol 1 olarak belirlendi. Sonuç olarak Girişim ve Kontrol 1 gruplarının randomizasyonu aşağıdaki gibi sıralandı.

1 Girişim (Probiyotik + anne sütü alan grup)

1, 3, 5, 7, 8, 12, 16, 19, 20, 23, 25, 26, 27, 29, 31, 32, 33, 35, 36, 39, 41

2 Kontrol 1 (Yalnız anne sütü alan grup)

2, 4, 6, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 21, 22, 24, 28, 30, 34, 37, 38, 40, 42



Şekil 3.1. CONSORT Akış şeması

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

Bağımlı değişkenleri: Bebeklerin NEK ve LOS tanısı alıp almadığı, fototerapi alma süresi, 5. gün TSB düzeyi, vücut ağırlığı artışı, baş çevresi uzaması, mekanik ventilatör ve Nazal CPAP ile solunum desteği alma süresi, tam oral beslenmeye geçiş zamanı, hastanede yatış süresi,

Bağımsız değişkenler: Annelerin probiyotik kullanımı olarak belirlendi.

3.6. Veri Toplama Gereçleri

Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (EK-3): Araştırmaya alınan bebeklerin ebeveynlerinin çalışmaya katılmaya gönüllü ve istekli olduklarını onayladıkları ve istedikleri zaman hiçbir gerekçe belirtmeden çalışmadan ayrılacakları, çalışmanın amacı, aşamaları ve kendilerinden hiçbir ücret istenmeyeceği vb. bilgilerinin yer aldığı formdur. Girişim ve kontrol grupları için farklı olacak şekilde 2 ayrı form şeklinde oluşturuldu.

Anne ve Bebek Tanıtıcı Bilgi Formu (EK-4): Araştırmacılar tarafından 5 uzman görüşü alınara ve alanyazın taranarak (Baldassarre et al., 2016; Grev et al., 2018; Matin et al., 2022; Yıldız Karaahmet et al., 2022) hazırlanmış olup 21 sorudan oluşmaktadır. Formda ebeveyne ilişkin sosyodemografik özellikler ile annenin gebelik sürecine ilişkin sorular yer almaktadır.

Bebek İzlem Formu (EK-5): Araştırmacı tarafından hazırlanmış ve 6 sorudan oluşmaktadır. Bebeğin fototerapi alma süresi, 1. ve 5. gün TSB düzeyleri, mekanik ventilatör ve Nazal CPAP ile solunum desteği alma süresi, bebeğin haftalık büyüme ölçüm kayıtları (vücut ağırlığı, baş çevresi uzunluğu), oral beslenmeye geçiş zamanı ve taburculuk sürelerine ilişkin bilgilerin işlendiği formdur.

Probiyotik Ürün İzlem Formu (EK-6): Anneler tarafından tüketilen probiyotik alındığı tarih ve saatin düzenli olarak işlendiği formdur. Bu form annelerin probiyotik ürün almayı unutmasını engellemek ve unuttuysa bunu kayıt altına almasını sağlamak amacıyla oluşturulmuş olup, probiyotik alırken annenin önemle üzerinde durması gereken tüm konular maddeler halinde bu formda yer almaktadır. Probiyotik ürün izlem formunun anneler tarafından doldurulup doldurulmadığı süreç boyunca haftada en az 3-4 kez sorgulandı ve 21. günün sonunda annelerden imzalı olarak bu form teslim alındı.

Tartı Aleti: Örneklemeye alınan tüm bebeklerin vücut ağırlığı izlemi için 20 kilograma

kadar ölçüm yapabilen ve 10 grama duyarlı dijital tartı aleti kullanıldı (Şekil 3.7.1.).



Şekil 3.2. Bebek tartı aleti

Bebek Baş Çevresi Ölçüm Mezurası: Bebeğin baş çevresi uzunluğunu ölçmek amacıyla esnek olmayan mezura kullanıldı.

3.7. Verilerin Toplanması

Çalışmanın verileri 3 aşamada toplandı.

Birinci Aşama; Ön çalışma aşaması olup YYBÜ'nde yatan hasta sayısı, annelerin anne sütü verme durumları, doğum sayısı, doğum sonrası annenin hastanede kalma süresi gibi verilerin toplanmasında rehberlik edecek durumların tespiti yapılmış olup bu aşama iki hafta sürmüştür.

İkinci Aşama; Randomizasyon sonucunda elde edilen sıralamaya göre çalışmaya alınma ölçütlerine uyan bebek ve anneleri çalışma gruplarına girişim ve kontrol 1 grubu olarak alındı. Çalışmaya alınma ölçütlerini sağlayan ancak herhangi bir nedenle anne sütü alamayan ve formül süt ile beslenen bebek ve anneleri ise Kontrol 2 grubunu oluşturdu. Her üç çalışma grubunda yer alan bebek ve anneleri doğum sonrası ilk 24 saat içinde araştırmacı tarafından örnekleme alındı. Herhangi bir nedenle anne veya bebeğin çalışmadan ayrılması durumunda bir sonraki olgu kaybedilen örnekleme yerine alındı ve randomizasyondaki listeye uyularak kalındığı yerden olguların alınması sürdürüldü. Çalışmanın başlangıcında, araştırmaya alınma ölçütlerine uyan bebeklerin annelerine çalışmanın amacı ve içeriği hakkında bilgi verilerek araştırmaya katılmayı kabul edenlerden sözlü ve yazılı onam (**EK-4**) alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm annelere doğum sonu servisinde yer alan hasta odasında yatakbaşında araştırmacı

tarafından bebek ve anneye ilişkin özelliklerin sorulduğu “Anne ve Bebek Tanıtıcı Bilgi Formu” yüzyüze görüşme yöntemiyle dolduruldu. Anneden elde edilen veriler için anne sezaryenden çıktıktan sonra, sakin ve ağrısının olmadığı bir zaman belirlenerek dolduruldu. Anne ve Bebek Tanıtıcı Bilgi Formu anneler tarafından yaklaşık 5 -7 dakikalık süre içinde yanıtlandı. Örnekleme alınan tüm annelere, anne sütü ve emzirme danışmanlığı konusunda sertifikası (**EK-8**) olan araştırmacı tarafından kuramsal ve uygulamalı olarak anne sütü ve emzirme eğitimi verildi. Verilen bu eğitim öncesinde annenin konu ile ilgili olarak bilgilendirilmesine özen gösterilerek, annenin kendisini iyi hissettiği ve eğitimi almak için uygun olduğunu belirttiği zaman diliminde eğitim verildi. Anne sütü ve emzirme eğitimi yaklaşık 20 dakika sürdü.

Girişim grubuna alınan annelere anne sütü ile ilgili eğitimin hemen ardından probiyotik ürün hakkında bilgi verilerek probiyotik almayı kabul edenlerden yazılı onam alındı. Girişim grubuna giren annelere *Actiregularis* (5×10^6 CFU/mL) (*Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactococcus lactis* ve *Bifidobacterium lactis*) suşu içeren 80 ml’lik probiyotik ürün (**EK-7**), tüm aşamalarda soğuk zincire dikkat edilerek teslim edildi. Probiyotik ürünü kullanmayı kabul eden anneye 21 gün boyunca bu ürünü düzenli olarak kullanması, bu süreçte başka bir probiyotik ürün kullanmaması konusunda bilgi verildi. Annelere probiyotik ürünün kullanımına ilişkin; probiyotik ürünü tok karnına günde bir kez, olanak varsa her gün aynı saatte tercihen öğle yemeğinden sonra tüketmeleri, içtikten sonra bir saat boyunca su dahil hiç bir içecek ve yiyecek tüketmemeleri gerektiği bilgisi verildi. Oral antibiyotik reçete edilmişse bu konuda araştırma ekibine haber vermesi ve probiyotik ile antibiyotiği en az 2 saat arayla almaları talimatı verildi. Bu süreçte annenin bebeğine en az 8 kez/gün anne sütü vermesi gerektiği ve bunun önemi açıklandı. Bu görüşme sonrasında anneye Probiyotik Ürün İzlem Formu (**EK-6**) teslim edildi. Aynı zamanda süreç boyunca anneler hafta da 3-4 kez aranarak/yüzyüze görüşülerek probiyotik ürün kullanımı ve anne sütünün bebeğe ulaştırılıp ulaştırılmadığının takibi yapıldı. Bebeklere anne sütü veya formül süt orogastrik sonda aracılığıyla ya da oral olarak verildi.

Kontrol 1 grubuna alınan annelerden de anne sütü ve emzirme eğitiminin ardından onam alındı ve süreç boyunca haftada 2-3 kez aranarak/yüzyüze görüşülerek anne sütünü aksatmadan bebeğe ulaştırmaları sağlandı.

Kontrol 2 grubundaki annelere de anne sütü ve emzirme eğitimi verildi. İlk görüşme esnasında çalışma hakkında bilgi verilerek ve bebeğin çalışmaya alınması için yazılı onam alındı.

Üçüncü Aşama; Çalışmanın üçüncü aşamasında tüm bebeklerin büyüme ölçümleri (vücut ağırlığı, baş çevresi uzunluğu) 1., 7., 14. ve 21. günler olmak üzere toplam 4 kez, kontaminasyon riskini ortadan kaldırmak amacıyla araştırmacı gözetiminde bebeğe bakım veren hemşire tarafından ölçüldü. Neonatolog tarafından güvenli olmadığı düşünülmeyen sürece, her bebeğin ağırlığı günlük olarak ölçüldü. Her katılımcının tıbbi dosyasından araştırmacı tarafından 1.,7.,14.ve 21. günlerde ağırlıklar kaydedildi. Herhangi bir ani ağırlık değişikliği varsa, ağırlık ölçümü araştırmacı tarafından tekrarlandı. Ayrıca süreç boyunca bebeklerin anne sütü düzenli alma durumu ve beslenme takibi, Bell evrelendirmesine göre evre 2 ve üzeri NEK tanısı alıp almadığı (Bell et al., 1978), pozitif kan kültürü ile doğrulanmış sepsis tanısı alıp almadığı, 1. ve 5. gün TSB düzeyleri, fototerapi alma süreleri, mekanik ventilatör ve Nazal CPAP ile solunum desteği alma süreleri, oral beslenmeye geçiş zamanı ve hastane yatış süreleri kaydedildi. YYBÜ’nde yatan her bebeğin yatışının 1. günü ve 5. gününde rutin olarak İV yoldan kan alınarak bilirubin değerlerine bakılmaktadır. Bebeklerin TSB düzeyleri bu sonuçlardan elde edilmiş olup sadece bu çalışma amacıyla bebek için risk oluşturacak invaziv bir girişim uygulanmadı. Tüm veriler araştırmacının yenidoğana yapmış olduğu günlük ziyaretler ile elde edildi. Her bir ziyaret takip edilen örnek sayısı, gerçekleşen doğum sayısı ve annelere verilecek eğitimin zamanı gibi değişkenlere göre değişmekle birlikte ortalama 2.5-3 saat sürdü. Çalışma süresince girişim grubundan 1 anne probiyotik ürün almaya devam etmediği, 2 anne probiyotik ürünü düzensiz kullandığı için, kontrol 1 grubunda 4 anne, anne sütünü düzenli getirmediği ve bebeğe 24 saatten daha uzun süre formül süt verildiği için örneklem dışı bırakıldı. Çalışma annelere probiyotik verilen grupta 18, anne sütü alan grupta 17, mama alan grupta 21 olmak üzere toplam 56 bebek ve annesi ile tamamlandı.

3.8. Verilerin İstatistiksel Analizi

Araştırmada elde edilen veriler IBM SPSS V23 (Statistical Package for Social Sciences) for Windows programı kullanılarak analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılım durumları Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılım verilerinin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi ve normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Ayrıca Kruskal Wallis testinde çoklu karşılaştırmalar Dunn testi ile incelendi. Grup içi karşılaştırmaların zaman içindeki değişimi Friedman testi ile incelendi. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama \pm

standart sapma ve ortanca (minimum – maksimum) şeklinde, kategorik veriler frekans (yüzde) olarak sunuldu. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Verilerin analizi verilerin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen bağımsız bir araştırmacı tarafından yapılmıştır.

3.9. Araştırmanın Güçlü ve Sınırlı Yönleri

Güçlü yönleri;

- Araştırmanın girişim ve kontrol grubundan oluşan randomize ve tek kör tasarım tipinde olması,
- Preterm bebeklere ait birçok parametreyi değerlendirerek 2 farklı kontrol grubu ile karşılaştırması,
- Her anneye anne sütü ve emzirme danışmanlığı sertifikası almış araştırmacı tarafından eğitim verilmiş olması,
- Bu alanda yapılmış ve annelere probiyotik verilerek sonuçların değerlendirildiği çok az sayıda çalışmadan biri olması,
- Probiyotik ürünlerin çalışmanın tüm süreçlerinde soğuk zincire uyularak transfer edilmesi ve kullanımının takip edilmesi,

Sınırlı Yönleri;

- Çalışmanın tek bir merkezde yürütülmüş olması,
- Finansal kısıtlılıklar nedeniyle, çalışmada bebek dışkı ve anne sütü örneklerinde probiyotik bakteri konsantrasyonunun ölçülememesi,
- Zaman kısıtlılığı nedeniyle, girişimin anne ve bebek sonuçları üzerindeki uzun süreli etkilerinin gözlenememesi,
- Ayrıca alanyazında benzer çalışmanın çok az olması ve neredeyse tüm çalışmalarda yöntemsel farklılıkların bulunması ve yöntemin tam olarak net açıklanmaması nedeniyle çalışmamızı başka çalışmalarla tartışma/karşılaştırma kısmının yetersiz kalmış olması çalışmamızın bir diğer sınırlılığıdır.

4. BULGULAR

Annelere verilen probiyotiğin preterm bebeklerin NEK ve LOS tanısı alıp almadığı, fototerapi alma süresi, 5. gün TSB düzeyi, vücut ağırlığı artışı, baş çevresi uzunluğundaki artış, mekanik ventilatör ve/veya Nazal CPAP ile solunum desteği alma süresi, tam oral beslenmeye geçiş zamanı ve taburculuk süresi üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla tek kör randomize kontrollü deneysel olarak gerçekeştirilen araştırmadan elde edilen veriler, istatistiksel analizler doğrultusunda incelendi ve çizelgeler halinde bu bölümde sunuldu.



4.1. Preterm Bebeklerin ve Ailelerinin Tanıtıcı Özelliklerine İlişkin Bulgular

Grupların tanımlayıcı özelliklerine ilişkin kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Çizelge 4.1.'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Ailelere ilişkin kategorik değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılması (n=56)

Ailelere İlişkin Kategorik Değişkenler		Gruplar				Test İst.	P		
		Anne sütü		Formül Süt				Probiyotik	
		n	%	n	%	n	%		
Cinsiyet	Kız	8	(47.1)	12	(57.1)	11	(61.1)	31 (55.4)	
	Erkek	9	(52.9)	9	(42.9)	7	(38.9)	25 (44.6)	
Annenin Eğitim Durumu	Okur-yazar Değil	6	(35.3)	4	(19)	3	(16.7)	13 (23.2)	
	Okur-yazar	1	(5.9)	5	(23.8)	2	(11.1)	8 (14.3)	
	İlköğretim	6	(35.3)	7	(33.3)	9	(50)	22 (39.3)	
	Ortaöğretim	3	(17.6)	4	(19)	3	(16.7)	10 (17.9)	
	Lise	1	(5.9)	1	(4.8)	1	(5.6)	3 (5.4)	
Babanın Eğitim Durumu	Okur-yazar Değil	3	(17.6)	2	(9.5)	1	(5.6)	6 (10.7)	
	Okur-yazar	0	(0)	3	(14.3)	1	(5.6)	4 (7.1)	
	İlköğretim	3	(17.6)	4	(19)	4	(22.2)	11 (19.6)	
	Ortaöğretim	5	(29.4)	5	(23.8)	3	(16.7)	13 (23.2)	
	Lise	6	(35.3)	7	(33.3)	9	(50)	22 (39.3)	
Gelir Durumu	Gelir gideri karşılamıyor	6	(35.3)	13	(61.9)	5	(27.8)	24 (42.9)	
	Gelir gidere eşit	10	(58.8)	7	(33.3)	12	(66.7)	29 (51.8)	
	Gelir giderden fazla	1	(5.9)	1	(4.8)	1	(5.6)	3 (5.4)	
Aile Tipi	Çekirdek Aile	9	(52.9)	15	(71.4)	15	(83.3)	39 (69.6)	
	Geniş Aile	8	(47.1)	6	(28.6)	3	(16.7)	17 (30.4)	
Babanın Sigara İçme Durumu	Evet	9	(52.9)	15	(71.4)	9	(50)	33 (58.9)	
	Hayır	8	(47.1)	6	(28.6)	9	(50)	23 (41.1)	

χ^2 : Ki-kare test istatistiği, n (%)

Çizelge 4.1. incelendiğinde çalışmaya alınan bebeklerin %55.4'ünün (n=31) kız, %44.6'sının (n=25) erkek olduğu ve gruplara göre cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Annelerin eğitim durumu incelendiğinde %39.3'ünün (n=22) ilköğretim mezunu, babaların ise %39.3'ünün (n=22) lise mezunu olduğu görüldü. Araştırma kapsamına giren ailelerin %51.8'inin (n=29) gelirinin gidere eşit olduğu ve %69,6'sının (n=39) çekirdek aile tipinde olduğu, babaların %41.1'inin (n=23) sigara içmediği görüldü. Ailelere ilişkin kategorik değişkenler açısından gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (Çizelge 4.1.).

Çizelge 4.2. Anneye ilişkin kategorik değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılması (n=56)

Anneye İlişkin Kategorik Değişkenler		Gruplar				Test İst.	P
		Anne sütü n %	Formül Süt n %	Probiyotik n %	Toplam n %		
Annenin Sigara İçme Durumu	Evet	1 (5.9)	4 (19)	2 (11.1)	7 (12.5)	$\chi^2 = 1.536$	0.464
	Hayır	16 (94.1)	17 (81)	16 (88.9)	49 (87.5)		
Gebelikte Herhangi Bir Sağlık Sorunu Yaşama Durumu	Hayır	9 (52.9)	15 (71.4)	10 (55.6)	34 (60.7)	$\chi^2 = 1.771$	0.778
	Hipertansiyon	6 (35.3)	4 (19)	6 (33.3)	16 (28.6)		
	Kanama ve Diğerleri	2 (11.8)	2 (9.5)	2 (11.1)	6 (10.7)		
Doğum Sürecinde Herhangi Bir Sağlık Sorunu Yaşama Durumu	Evet	0 (0)	3 (14.3)	2 (11.1)	5 (8.9)	$\chi^2 = 2.543$	0.285
	Hayır	17 (100)	18 (85.7)	16 (88.9)	51 (91.1)		
Gebelik Sürecinde Antibiyotik Kullanma Durumu	Evet	4 (23.5)	8 (38.1)	3 (16.7)	15 (26.8)	$\chi^2 = 2.401$	0.301
	Hayır	13 (76.5)	13 (61.9)	15 (83.3)	41 (73.2)		
Daha Önce Preterm Doğan Bebeğin Olma Durumu	Evet	0 (0)	1 (4.8)	1 (5.6)	2 (3.6)	$\chi^2 = 0.922$	0.631
	Hayır	17 (100)	20 (95.2)	17 (94.4)	54 (96.4)		
	Evet	16 (94.1)	21 (100)	17 (94.4)	54 (96.4)	$\chi^2 = 1.247$	0.536

Bebeğin Planlı Bir Gebelik Sonucu Dünyaya Gelme Durumu	Hayır	1 (5.9)	0 (0)	1 (5.6)	2 (3.6)
---	-------	---------	-------	---------	---------

χ^2 : Ki-kare test istatistiği, n (%), a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

Anneye ilişkin kategorik değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılması Çizelge 4.2.'de verilmiştir. Çizelge 4.2. incelendiğinde annelerin %87.5'inin (n=49) sigara içmediği görüldü. Annelerin gebelikte herhangi bir sağlık sorunu yaşama durumu incelendiğinde %28.6'sının (n=16) hipertansiyon nedeniyle, %10.7'sinin de (n=6) diğer nedenlerle (kanama, diabetes mellitus, oligohidroamnios, polihidroamnios, idrar yolu enfeksiyonu, dekolman plasenta) sağlık sorunu yaşadığı gözlemlendi. Çalışma kapsamına giren annelerin %91'inin (n=51) doğum sürecinde herhangi bir sağlık sorunu yaşamadığı, %73.2'sinin (n=41) gebelik sürecinde antibiyotik kullanmadığı, %96.4'ünün (n=54) başka bir preterm doğum öyküsünün olmadığı, %96,4'ünün (n=54) bebeğinin planlı ve istenen bir gebelik sonrası dünyaya geldiği görüldü.

Anneye ilişkin kategorik değişkenler gruplara göre karşılaştırıldığında; annenin sigara içme durumu (p=0.464), gebelikte herhangi bir sağlık sorunu yaşama durumu (p=0.778), doğum sürecinde herhangi bir sağlık sorunu yaşama durumu (p=0.285), gebelikte antibiyotik kullanma durumu (p=0.301), daha önce preterm doğum öyküsünün olma durumu (0.631) ve bebeğin planlı bir gebelik sonucu dünyaya gelme durumu (p=0.536) dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi (p>0.05), (Çizelge 4.2.).

Çizelge 4.3. Nicel verilere ilişkin ortanca değerlerin gruplara göre karşılaştırılması (n=56)

Nicel Veriler	Anne Sütü		Gruplar Formül Süt		Probiyotik		Test İstatistiği	P
	Mean±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)		
APGAR 1. Dakika	6.29 ± 1.53	7 (3 - 8)	6.19 ± 1.21	6 (4 - 8)	6.89 ± 0.9	7 (5 - 8)	$\chi^2=3.343$	0.188
APGAR 5. Dakika	7.71 ± 0.85	8 (6 - 9)	7.86 ± 0.65	8 (6 - 9)	8.17 ± 0.71	8 (7 - 9)	$\chi^2=3.150$	0.207
Gestasyon Yaşı (hafta)	29.76 ± 1.15	30 (28 - 32)	29.67 ± 1.43	29 (28 - 32)	30.06 ± 0.94	30 (28 - 31)	$\chi^2=1.092$	0.579

Annenin Yaşı (yıl)	26.65 ± 6.86	26 (18 - 40)	27.1 ± 7.63	26 (18 - 45)	29.33 ± 6.48	28.5 (19 - 42)	$\chi^2=1.840$	0.398
Babanın Yaşı (yıl)	29.65 ± 7.83	26 (21 - 52)	32.9 ± 9.44	31 (23 - 57)	31.56 ± 3.57	32 (24 - 36)	$\chi^2=3.039$	0.219
Gebelik Sayısı	2.65 ± 2.06	2 (1 - 9)	2.67 ± 1.74	2 (1 - 7)	2.44 ± 0.70	2 (1-4)	$\chi^2=0.418$	0.811
Doğum Sayısı	2.24 ± 1.79	2 (0 - 7)	2.33 ± 1.46	2 (1 - 6)	1.61 ± 0.98	2 (0-3)	$\chi^2=1.580$	0.454
Düşük Sayısı	0.35 ± 0.61	0 (0 - 2)	0.67 ± 0.91	0 (0 - 3)	0.89 ± 0.83	1 (0 - 2)	$\chi^2=4.008$	0.135
Yaşayan Çocuk Sayısı	2.18 ± 1.47	2 (1 - 6)	2.19 ± 1.29	2 (1 - 5)	1.61 ± 0.98	2 (0-3)	$\chi^2=1.277$	0.528

χ^2 =Kruskal Wallis test istatistiği, Mean±SD: Ortalama± Standart Sapma, Median (Min-Max): Ortanca (Minimum-Maximum), a-b: aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Çizelge 4.3.'te grupların bazı nicel verilerine ilişkin karşılaştırmalar verilmiştir. Bebeklerin APGAR puanı ortanca değerleri karşılaştırıldığında 1. dakikadaki APGAR puanı ortanca değeri anne sütü alan grupta 7, formül süt alan grupta 6 ve annelere probiyotik verilen grupta 7 olarak bulundu. Grupların 5. dakika APGAR skorları karşılaştırıldığında ise, 5. dakikaya ait APGAR puanı ortanca değeri anne sütü alan grupta 8, formül süt alan grupta 8, annelere probiyotik verilen grupta da yine 8 olarak bulundu ve yapılan analiz sonucunda 1. dakika APGAR skoru ve 5. dakika APGAR skoru açısından grup ortanca değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.188, p=0.207).

Gruplara göre bebeklerin gestasyon yaşları Çizelge 4.3.'te karşılaştırılmıştır. Anne sütü alan gruptaki bebeklerin gestasyon yaşı ortanca değeri 30 hafta, formül süt alan gruptaki bebeklerin 29 hafta, annelere probiyotik verilen grubun gestasyon yaşı ortanca değeri ise 30 hafta olarak belirlendi ve gestasyon yaşı ortanca değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulundu (p=0.579).

Anne yaşı ortanca değeri anne sütü alan grupta 26 yıl, formül süt alan grupta 26 yıl, annelere probiyotik verilen grupta 28.5 yıl olarak belirlendi ve gruplara göre annelerin yaşına ilişkin ortanca değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı (p=0.398).

Baba yaşı ortanca değeri anne sütü alan grupta 26 yıl, formül süt alan grupta 31 yıl, annelere probiyotik verilen grupta ise 32 yıl olarak bulundu ve gruplara göre babaların yaşına ilişkin ortanca değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi (p=0.219).

Örnekleme alınan annelerin gebelik sayısına ilişkin ortanca değerler karşılaştırıldığında, anne sütü alan gruptaki annelerin gebelik sayısı ortanca değeri 2, formül süt alan gruptaki annelerin 2, probiyotik verilen gruptaki annelerin de 2 olarak bulundu ve gruplara göre gebelik sayıları ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0.811$).

Gruplara göre annelerin doğum sayısına ilişkin ortanca değerler karşılaştırıldığında; anne sütü alan grupta bulunan annelerin doğum sayısı ortanca değeri 2, formül süt alan gruptaki annelerin 2, probiyotik verilen gruptaki annelerin de 2 olarak bulundu ve gruplara göre doğum sayısı ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0.454$).

Gruplara göre annelerin düşük sayısına ilişkin ortanca değerler karşılaştırıldığında; anne sütü alan grupta bulunan annelerin düşük sayısı ortanca değeri 0, formül süt alan gruptaki annelerin 0, probiyotik verilen gruptaki annelerin ise 1 olarak bulundu ve gruplara göre düşük sayıları ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0.135$).

Gruplara göre yaşayan çocuk sayısına ilişkin ortanca değerler karşılaştırıldığında; anne sütü alan gruptaki annelerin yaşayan çocuk sayısı ortanca değeri 2, formül süt alan grupta 2, annelere probiyotik verilen grupta da 2 olarak bulundu ve gruplara göre annelerin yaşayan çocuk sayısı ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0.528$) (Çizelge 4.3.).

4.2. Annelere Verilen Probiyotik Desteğinin Preterm Bebekler Üzerine Etkisine İlişkin Bulgular

Bu bölümde girişim ve kontrol gruplarını oluşturan bebeklerin; mekanik ventilasyonda kalma süresi, Nazal CPAP ile solunum desteği alma süresi, doğum, 7. gün, 14. gün ve 21. güne ait büyüme ölçümleri, 1. ve 5. gün TSB düzeyleri, fototerapi alma süreleri, oral beslenmeye geçiş zamanı ve hastanede yatış süresine ait ortalama ve ortanca değerler verilmiş ve gruplar karşılaştırılmıştır.

Çizelge 4.4. Bebeklere ilişkin bazı değişkenlerin ortanca değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması (n=56)

Değişkenler	Gruplar						Test İstatistiği	P
	Anne Sütü		Formül Süt		Probiyotik			
	Mean±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)		
Mekanik Ventilasyonda Kalma Süresi (gün)	3.94 ± 3.33	2 (0 - 10) ^{ab}	10.86 ± 8.75	9 (0 - 28) ^b	3.17 ± 4.55	2 (0 - 17) ^a	$\chi^2=12.001$	0.002
Nazal CPAP Kalma Süresi (gün)	2.47 ± 3.28	2 (0 - 13) ^b	5.48 ± 5.09	4 (0 - 22) ^a	2.28 ± 1.93	2 (0 - 7) ^{ab}	$\chi^2=7.867$	0.020
Oral Beslenmeye Geçiş Zamanı (gün)	27.76 ± 10.69	26 (10 - 50)	42.14 ± 22.52	35 (5 - 90)	29.39 ± 9.89	31.5 (7 - 43)	$\chi^2=5.457$	0.065
Taburculuk Zamanı (gün)	35.65 ± 10.14	32 (21 - 54)	49.14 ± 25	41 (19 - 113)	34.72 ± 7.31	34.5 (20 - 45)	$\chi^2=3.706$	0.157
NEC tanısı alan bebek sayısı	0							
LOS tanısı alan bebek sayısı	0							

χ^2 =Kruskal Wallis test istatistiği, Mean±SD: Ortalama± Standart Sapma, Median (Min-Max): Ortanca (Minimum-Maksimum), a-b: aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Çizelge 4.4.'de bebeklere ilişkin bazı değişkenlerin ortanca değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması verilmiştir. Gruplara göre bebeklerin mekanik ventilasyonda kalma süresi karşılaştırılmıştır. Anne sütü alan grup ve annelere probiyotik desteği verilen grupta bulunan bebeklerin mekanik ventilasyonda kalma sürelerinin ortanca değeri 2 gün iken formül süt alan grupta bu değer 9 gün olarak bulundu. Gruplar karşılaştırıldığında mekanik ventilasyonda kalma sürelerinin ortanca değerleri açısından aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve aradaki farkın formül süt alan gruptan kaynaklandığı belirlendi (p=0.002).

Gruplar Nazal CPAP'ta kalma sürelerine göre karşılaştırıldığında; anne sütü alan grup ile annelere probiyotik desteği verilen grubun Nazal CPAP'ta kalma süresi ortanca değerleri 2 gün iken, formül süt alan grupta olanların ortanca değeri 4 gün olarak saptandı. Nazal CPAP'ta kalma sürelerinin ortanca değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve farkın anne sütü alan gruptan kaynaklandığı sonucu elde edildi (p=0.020).

Gruplara göre bebeklerin oral beslenmeye geçiş zamanlarının ortanca değerleri karşılaştırıldığında; anne sütü alan grupta yer alan bebeklerin oral beslenmeye geçiş zamanı 26 gün, formül süt alan grupta olanların 35 gün ve annelere probiyotik verilen grupta olanların ise 31.5 gün olduğu belirlendi.. Gruplara göre bebeklerin oral beslenmeye geçiş zamanı ortanca değerleri arasında farkın anlamlı olmadığı ancak formül süt alan gruptaki bebeklerin oral beslenmeye en geç geçtikleri belirlendi (p=0.065).

Gruplara göre bebeklerin taburculuk zamanı ortanca değerleri karşılaştırıldığında; anne sütü alan grupta yer alan bebeklerin taburculuk zamanı ortanca değerleri 32 gün, formül süt alan grupta olanların 41 gün ve annelere probiyotik verilen grupta olanların 34.5 gün olduğu görüldü. Gruplara göre taburculuk zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı sonucunun elde edilmesiyle birlikte formül süt alan grubun en geç taburcu olduğu gözlemlendi.

Örnekleme alınan hiçbir bebeğin NEC veya LOS tanısı olmadığı belirlendi (Çizelge 4.4.).

Çizelge 4.5. Bebeklerin fototerapi alma sürelerinin, 1. ve 5. günlerdeki TSB düzeylerinin ortalama ve ortanca değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması (n=56)

Fototerapi alma süresi ve TSB düzeyi	Gruplar						Test İstatistiği	P
	Anne Sütü		Formül Süt		Probiyotik			
	Mean±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)		
Fototerapi Alma Süresi (saat)	22.47 ± 13.28	23 (0 - 41)	22.81 ± 14.54	25 (0 - 50)	20.56 ± 10.67	18 (0 - 37)	F=0.162	0.851
1. Gün TSB Düzeyi (mg/dl)	5.24 ± 1.92	4.6 (1.6 - 9)	6.42 ± 3.67	5.4 (1.6 - 16.4)	5.6 ± 1.43	6.1 (3 - 7.4)	$\chi^2=0.502$	0.778
5. Gün TSB Düzeyi (mg/dl)	8.08 ± 2.98	8.2 (3.5 - 16)	6.8 ± 3.6	6.9 (1.7 - 17.5)	6.94 ± 2.64	5.8 (3.8 - 12.6)	$\chi^2=2.271$	0.321

χ^2 : Kruskal Wallis test istatistiği, F: Varyans analizi test istatistiği, Mean±SD: Ortalama± Standart Sapma, Median (Min-Max): Ortanca (Minimum-Maximum),

Bebeklerin fototerapi alma sürelerinin ve TSB düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması Çizelge 4.5.'te gösterilmiştir. Çalışmada bebeklerin fototerapi alma süresi ortalaması anne sütü alan bebeklerde 22.47 ± 13.28 saat, formül süt alan bebeklerde 22.81 ± 14.54 saat ve annelere probiyotik desteği verilen bebeklerde ise 20.56 ± 10.67 saat olarak bulundu. Fototerapi alma süresi ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p=0.851$).

Gruplara göre bebeklerin 1. gün TSB düzeyi ortanca değerleri karşılaştırıldığında; anne sütü alan grupta yer alan bebeklerin 1. gün TSB düzeyi ortanca değeri 4.6 mg/dl, formül süt alan gruptaki bebeklerin 5.4 mg/dl ve annelere probiyotik verilen gruptaki bebeklerin ise 6.1 mg/dl olduğu belirlendi. Birinci güne ilişkin TSB düzeyi ortanca değeri annelere probiyotik verilen grupta en yüksek seviyede olmakla birlikte gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($p=0.778$).

Bebeklerin 5. gün TSB düzeyi ortanca değerleri karşılaştırıldığında; anne sütü alan gruptaki bebeklerin 5. güne ilişkin TSB düzeyi ortanca değeri 8.2 mg/dl, formül süt alan gruptaki bebeklerin 6.9 mg/dl ve annelere probiyotik desteği verilen gruptaki bebeklerin 5.8 mg/dl olduğu görüldü. Beşinci güne ilişkin TSB düzeyinin en yüksek anne sütü alan bebeklerde olduğunun saptanmış olmasıyla birlikte TSB düzeyi ortanca değerleri açısından gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu ($p=0.321$)(Çizelge 4.5.).

Çizelge 4.6. Bebeklerin doğum, 7., 14. ve 21. günlerdeki vücut ağırlığına ilişkin ortalama ve ortanca değerlerinin gruplara göre ve grup içi karşılaştırılması (n=56)

Vücut Ağırlığı	Gruplar			Test İstatistiği	P		
	Anne Sütü	Formül Süt	Probiyotik				
	Mean±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)			
Bebeğin Doğumda Vücut Ağırlığı (g)	1535.29 ± 264.86	1550 (1060 - 1900)/b	1445.71 ± 338.64	1530 (900 - 2250)b	1421.11 ± 219.17	1415 (1030 - 1870)d	F=0.792 0.458
Bebeğin 7. Gün Vücut Ağırlığı (g)	1425.59 ± 236.40	1450 (970 - 1800)c	1429.81 ± 308.50	1450 (990 - 2220)b	1421.11 ± 195.47	1370 (1070 - 1820)cd	F=0.006 0.994

Bebeğin 14. Gün	1537.94 ±		1460 (1020 -						
Vücut Ağırlığı (g)	208.90	1650 (1100 - 1820)b	1504.52 ± 298.28	2200)ab	1548.61 ± 220.73	1535 (1030 - 1870)bd	F=0.167	0.846	
Bebeğin 21. Gün	1686.47 ±		1610 (1110 -						
Vücut Ağırlığı (g)	277.27	1710 (1150 - 2100)a	1598.33 ± 298.13	2120)a	1679.17 ± 237.12	1667.50 (1140 -	F=0.628	0.538	
Test İstatistiği**		32.077		24.188		37.994			
P		P<0.001		P<0.001		P<0.001			

F: Varyans analizi test istatistiği, Mean±SD: Ortalama± Standart Sapma, Median (Min-Max): Ortanca (Minimum-Maximum), **: Friedman Testi, a-d: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Çizelge 4.6.'de bebeklerin doğum, 7., 14. ve 21. günlerdeki vücut ağırlığına ilişkin ortalama ve ortanca değerlerinin gruplara göre ve grup içi karşılaştırılması verilmiştir.

Gruplara göre bebeklerin doğuma ilişkin vücut ağırlığı ortalamaları incelendiğinde; bu değerlerin, anne sütü alan grupta 1535.29 ± 264.86 g, formül süt alan grupta 1445.71 ± 338.64 g ve annelere probiyotik verilen grupta 1421.11 ± 219.17 g olduğu görüldü. Gruplara göre bebeklerin doğumdaki vücut ağırlığı ortalamaları karşılaştırıldığında; gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($p=0.458$).

Gruplara göre bebeklerin 7. güne ilişkin vücut ağırlığı ortalamaları incelendiğinde; bu değerlerin, anne sütü alan grupta 1425.59 ± 236.4 g, formül süt alan grupta 1429.81 ± 308.5 g ve annelere probiyotik verilen grupta 1421.11 ± 195.47 g olduğu görüldü. Gruplara göre bebeklerin 7. güne ilişkin vücut ağırlığı ortalamaları karşılaştırıldığında; gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($p=0.994$).

Gruplara göre bebeklerin 14. güne ilişkin vücut ağırlığı ortalamaları incelendiğinde; bu değerlerin, anne sütü alan grupta 1537.94 ± 208.9 g, formül süt alan grupta 1504.52 ± 298.28 g ve annelere probiyotik verilen grupta 1548.61 ± 220.73 g olduğu belirlendi. Gruplara göre bebeklerin 14. güne ilişkin vücut ağırlığı ortalamaları karşılaştırıldığında; gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($p=0.846$).

Gruplara göre bebeklerin 21. güne ilişkin vücut ağırlığı ortalamaları incelendiğinde; bu değerlerin, anne sütü alan grupta 1686.47 ± 277.27 g, formül süt alan grupta 1598.33 ± 298.13 g ve annelere probiyotik verilen grupta 1679.17 ± 237.12 g olduğu saptandı. Gruplara göre bebeklerin 21. güne ilişkin vücut ağırlığı ortalamaları karşılaştırıldığında; gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($p=0.538$) (Çizelge 4.6.).

Çizelge 4.6.' te bebeklerin vücut ağırlığındaki artışın zaman içerisindeki değişiminin grup içi karşılaştırılması Friedman testi ile incelendi.

Anne sütü alan grupta yer alan bebeklerin vücut ağırlığı ortanca değeri doğumda 1550 g, 7. günde 1450 g, 14. günde 1650 g ve 21. günde 1710 g olarak belirlendi. Anne sütü alan grupta yer alan bebeklerin vücut ağırlıklarının zaman içerisindeki değişimi karşılaştırıldığında; bebeklerin doğum, 7. gün, 14. gün ve 21. güne ait vücut ağırlığı ortanca değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Grup içindeki anlamlı farklılığın 7. günde ve 21. günde ortanca vücut ağırlığı artışından kaynaklandığı belirlendi.

Formül süt alan grupta yer alan bebeklerin ortanca vücut ağırlığı doğumda 1530 g, 7. günde 1450 g, 14. günde 1460 g ve 21. günde 1610 g olarak bulundu. Formül süt alan grupta yer alan bebeklerin vücut ağırlığındaki artışın zaman içerisindeki değişimi karşılaştırıldığında; bebeklerin doğum, 7. gün, 14. gün ve 21. güne ait vücut ağırlığı ortanca değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Grup içindeki anlamlı farklılığın 21. gün ile doğum vücut ağırlığı ve 21. gün ile 14. gün vücut ağırlığı ortanca değerleri arasındaki artıştan kaynaklandığı belirlendi.

Annelere probiyotik verilen grupta yer alan bebeklerin ortanca vücut ağırlığı doğumda 1415 g, 7. günde 1370 g, 14. günde 1535 g ve 21. günde 1667.50 g olarak belirlendi. Annelere probiyotik verilen gruptaki bebeklerin vücut ağırlığındaki artışın zaman içerisindeki değişimi karşılaştırıldığında; bebeklerin doğum, 7. gün, 14. gün ve 21. güne ait vücut ağırlığı ortanca değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Yapılan ileri analizde grup içindeki anlamlı farklılığın doğum, 7. gün ve 14. günde vücut ağırlığı ile 21. güne ait vücut ağırlığı ortanca değerleri arasındaki artıştan kaynaklandığı saptandı.

Çizelge 4.7. Bebeklerin doğum, 7., 14. ve 21. günlerdeki baş çevresi uzunluğu ortalamalarının gruplara göre karşılaştırılması (n=56)

Baş Çevresi Uzunluğu	Anne Sütü		Guruplar Formül Süt		Probiyotik		Test İstatistiği	P
	Mean±SD	Median (Min- Max)	Mean±SD	Median (Min- Max)	Mean±SD	Median (Min- Max)		
Bebeğin Doğumda	29.06 ± 1.52	29 (26 - 32)	28.57 ± 1.75	29 (26 - 32)	29.17 ± 1.47	29 (27 - 32)	F=0.782	0.463

Baş Çevresi Uzunluğu (cm)								
Bebeğin 7. Gün								
Baş Çevresi Uzunluğu (cm)	29.24 ± 1.48	30 (26 - 32)	28.67 ± 1.77	29 (25 - 31)	29.33 ± 1.57	29 (27 - 32)	F=0.97	0.386
Bebeğin 14. Gün								
Baş Çevresi Uzunluğu (cm)	29.47 ± 1.59	30 (26 - 32)	29.0 ± 1.79	29 (26 - 31)	29.75 ± 1.63	30 (27 - 33)	F=1.000	0.375
Bebeğin 21. Gün								
Baş Çevresi Uzunluğu (cm)	30.12 ± 1.41	30 (27 - 32)	29.33 ± 1.71	30 (26 - 32)	30.17 ± 1.42	30 (28 - 33)	F=1.829	0.171

F: Varyans analizi test istatistiği, Mean±SD: Ortalama± Standart Sapma, Median (Min-Max): Ortanca (Minimum-Maximum)

Çizelge 4.7.'de bebeklerin doğumda, 7., 14. ve 21. günlerde elde edilen baş çevresi uzunluk ölçüm ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılmaları verilmiştir.

Çizelge 4.7. incelendiğinde; bebeklerin doğumdaki baş çevresi uzunluğu ortalamasının anne sütü alan grupta 29.06 ± 1.52 cm, formül süt alan grupta 28.57 ± 1.75 cm ve annelere probiyotik verilen grupta 29.17 ± 1.47 cm olduğu saptandı. Üç grubun karşılaştırıldığı varyans analizi sonucunda bebeklerin doğumdaki baş çevresi uzunluğu ortalamasının gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermediği belirlendi. ($p=0.463$).

Bebeklerin 7. gün baş çevresi uzunluğu ortalamasının anne sütü alan grupta 29.24 ± 1.48 cm, formül süt alan grupta 28.67 ± 1.77 cm ve annelere probiyotik verilen grupta ise 29.33 ± 1.57 cm olduğu görüldü. Bebeklerin 7. gündeki baş çevresi uzunluğu ortalamaları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($p=0.386$).

Bebeklerin 14. güne ilişkin baş çevresi uzunluğu ortalamaları incelendiğinde; her üç grubun da baş çevresi uzunluğu ortalamasının birbirine oldukça yakın olduğu görüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($p=0.375$).

Bebeklerin 21. gün baş çevresi uzunluğu ortalamasının anne sütü alan grupta 30.12 ± 1.41 cm, formül süt alan grupta 29.33 ± 1.71 cm ve annelere probiyotik verilen grupta ise 30.17 ± 1.42 cm olduğu görüldü. Bebeklerin 21. güne ilişkin baş çevresi uzunluğu ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($p=0.171$) (Çizelge 4.7.)

5. TARTIŞMA

Bu bölümde anne beslenmesine eklenen probiyotiğin preterm bebeklerde NEK ve LOS görülme durumu ile bağırsak mikrobiyota içeriğine etkisi ve ayrıca bebeklerde kilo alımı, baş çevresi artışı, 5. gün TSB düzeyi, fototerapi alma süreleri, mekanik ventilasyon ile solunum desteği alma süresi, Nazal CPAP ile solunum desteği alma süresi, oral beslenmeye geçiş zamanı ve hastane yatış sürelerinin değerlendirilmesi amacıyla gerçekleştirilen tek kör randomize kontrollü deneysel tipteki araştırmanın bulguları, alanyazın bilgileri ve araştırma hipotezleri dikkate alınarak benzer çalışma sonuçlarıyla tartışılmıştır.

5.1. Tanıtıcı Özelliklere İlişkin Bulguların Tartışılması

Bu bölümde çalışma gruplarına ilişkin tanıtıcı özellikler tartışıldı.

Çalışmaya alınan bebeklerin ve annelerinin tanıtıcı özellikleri karşılaştırıldığında cinsiyet, anne-baba eğitim durumu, gelir durumu, aile tipi, anne-baba sigara içme durumu, gebelik-doğum sürecinde sorun yaşama durumu, gebelik döneminde antibiyotik kullanımı, preterm bebek öyküsü, bebeğin planlı bir gebelik sonucu dünyaya gelip gelmemesi, anne-baba yaşı, gebelik sayısı, doğum sayısı, düşük sayısı, yaşayan çocuk sayısı, 1. ve 5. dakika APGAR skorları arasında anlamlı bir fark olmayıp çalışmaya alınan bebekler ve annelerinin tanımlayıcı özellikler açısından benzer olduğu gözlemlendi ($p>0.05$; Çizelge 4.1., Çizelge 4.2., Çizelge 4.3.).

5.2. Probiyotik Uygulamasının Preterm Bebekler Üzerine Etkisine İlişkin Bulguların Tartışılması

Çalışmanın girişim ve kontrol gruplarını oluşturan bebeklerin mekanik ventilasyonda kalma süresi, Nazal CPAP ile solunum desteği alma süresi, oral beslenmeye geçiş zamanı, NEC ya da LOS tanısı alma durumu, taburculuk zamanı, 5. gün TSB düzeyi, fototerapi alma süresi, doğum, 7. gün, 14. gün ve 21. gün elde edilen büyüme ölçümleri gibi özelliklerine ilişkin veriler bu bölümde tartışıldı.

Gruplara göre bebeklerin mekanik ventilasyonda kalma süresi karşılaştırılmıştır. Anne sütü alan grup ile annelere probiyotik verilen gruplarda bulunan bebeklerin

mekanik ventilasyonda kalma süresinin ortanca değeri birbirlerine benzer şekilde 2 gün iken, formül süt alan grupta yer alan bebeklerde bu değer 9 gün olarak bulundu. Gruplar karşılaştırıldığında mekanik ventilasyonda kalma süresinin ortanca değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ve farkın formül süt alan gruptan kaynaklandığı belirlendi ($p=0.002$). Formül süt alan grupta yer alan bebekler daha uzun süre mekanik ventilatör ile solunum desteği aldı.

Preterm bebeklerin annelerine probiyotik takviyesinin yapıldığı diğer çalışmalar incelendiğinde Matin ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve VLBW bebeğe sahip anne ve bebeklerinin örnekleme alındığı çift kör randomize kontrollü çalışmada gruplar arasında mekanik ventilasyonda kalma süresi ile Nazal CPAP ile solunum desteği alma süreleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Matin et al., 2022).

Benor ve arkadaşları tarafından yürütülen 49 anne ve 58 VLBW bebeğin örnekleme alındığı çift kör plasebo kontrollü çalışmada ikili probiyotik karışımının emziren annelere doğumdan sonraki 1. gün ile 3. gün arasında başlayarak, bebek taburcu olana kadar uygulandığı çalışmada mekanik ventilasyonda kalma süresi açısından girişim ve kontrol grupları arasındaki fark anlamlı olmamakla birlikte annelere probiyotik desteği verilen grupta yer alan bebeklerin mekanik ventilasyonda kalma süresinin daha kısa olduğu (2.9 ± 4.8 gün, 6.4 ± 10.9 gün) belirlenmiştir ($p=0.09$). Aynı çalışmada benzer şekilde girişim ve kontrol grupları arasındaki fark anlamlı olmamakla birlikte annelere probiyotik desteği verilen grupta yer alan bebeklerin Nazal CPAP ile solunum desteği alma sürelerinin daha kısa olduğu (4.2 ± 4.7 gün, 7.9 ± 18.1 gün) bulunmuştur ($p=0.28$). Ayrıca 58 bebekte probiyotik grubunda %20, kontrol grubunda ise %27 oranında BPD bildirmiştir (Benor et al., 2013).

Preterm bebeklerin doğumdan hemen sonra başlayarak örnekleme alındığı ve 12 ay boyunca izlendiği bir diğer çalışmada; probiyotik kullanan bebeklerin kullanmayanlara kıyasla daha az solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği ancak mekanik ventilasyonda kalma süresi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı ($p=0.46$) belirtilmiştir (Luoto et al., 2014).

Çalışma sonucunda bulgumuz “**H4**: Anne beslenmesine probiyotik eklenen preterm bebekler ile anne beslenmesine probiyotik eklenmeyen preterm bebekler arasında mekanik ventilasyonda kalma süresi açısından fark vardır” ve “**H5**: Anne beslenmesine probiyotik eklenen preterm bebekler ile anne beslenmesine probiyotik eklenmeyen preterm bebekler arasında Nazal CPAP ile solunum desteği alma sürelerinin açısından fark vardır” hipotezlerini desteklemektedir. Alanyazın incelendiğinde anne beslenmesine

probiyotik eklenerek sonuçların değerlendirildiği çok az çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle birçok değişken için karşılaştırmalar daha çok preterm bebeklere probiyotik verilen çalışmalarla yapıldı. Çalışma sonuçları yöntem, örneklem sayısı ve izlem süresi açısından farklılıklar içerse de çalışmamıza benzer şekilde probiyotik desteğinin bebeklerin solunum desteği alma sürelerini kısalttığını göstermektedir.

Preterm bebeklerin olgunlaşmamış akciğer yapısı ve yetersiz yüzey aktif maddelerinin bir sonucu olarak, preterm bebekler doğumdan hemen sonra başlayabilen hipoksemik durumlar ile sık karşılaşılır ve yeterli oksijenasyona ulaşmak için desteğe gereksinim duyarlar. Riskli bir grup olan preterm bebeklerde probiyotik kullanımının solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığını azaltarak, oksijenasyon seviyelerini iyileştirdiği ve bunun sonucunda da solunum desteği süresini kısalttığı düşünülmektedir.

Çalışmada bebeklerin oral beslenmeye geçiş zamanlarının ortanca değerleri karşılaştırıldı. Anne sütü alan grupta yer alan bebeklerin oral beslenmeye geçiş zamanı 26 gün iken, formül süt alan grupta yer alan bebeklerin 35 gün ve annelere probiyotik desteği verilen grupta olanların ise 31.5 gün olduğu belirlendi. Gruplara göre bebeklerin oral beslenmeye geçiş zamanı ortanca değerleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı saptandı ($p=0.065$). En geç oral beslenmeye geçen grubun ise formül süt alan gruptaki bebekler olduğu görüldü.

Benor ve arkadaşları tarafından yürütülen çift kör plasebo kontrollü çalışmada ikili probiyotik karışımının emziren annelere doğumdan sonraki 1. gün ile 3. gün arasında başlayarak bebek taburcu olana kadar uygulanmasının plasebo grubuna göre probiyotik alan grupta tam enteral beslenmeye ulaşmak için geçen ortalama süreyi düşürdüğü (12.7 gün;15.6 gün), ($p=0.82$) ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (Benor et al., 2013).

Matin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada oral beslenmeye ulaşmak için geçen ortalama süre açısından gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. Çalışmada hem annelere probiyotik desteği verilen grupta ($p=0.034$) hem de bebeklere probiyotik desteği verilen grupta yer alan bebeklerin ($p=0.022$) plasebo grubunda yer alan bebeklere göre oral beslenmeye geçiş zamanının daha kısa olduğu açıklanmıştır (Matin et al., 2022).

Aceti ve arkadaşlarının yaptıkları, anne sütü ve formül süt ile beslenen preterm bebeklerin karşılaştırıldığı sistematik inceleme ve meta-analiz çalışmasında, probiyotik grubundaki 359 bebek ve kontrol grubundaki 360 bebekten elde edilen veriler

değerlendirilmiş ve probiyotik kullanımının tam enteral beslenmeye ulaşma süresini azalttığı bildirilmiştir (p=0.003) (Aceti et al., 2016).

Athalye ve arkadaşları tarafından yapılmış, 19 araştırma ve 4527 preterm bebeği kapsayan sistematik derlemede probiyotik desteğinin oral beslenme ile ilgili sonuçlar üzerinde yararlı etkileri olduğu gösterilmiş ve probiyotik alan gruptaki bebeklerin oral beslenmeye geçiş sürelerinin daha kısa olduğu belirtilmiştir (p<0.00001) (Athalye-Jape et al., 2014).

Wejryd ve arkadaşları tarafından yürütülen ve gebelik haftası 28+0'dan küçük olan 134 ELBW (<1000 g) bebeği içeren randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada her iki grupta da tam enteral beslenmeye (150 ml/kg/gün) ulaşmak için geçen medyan süre 15 gün olarak belirlenmiş ve gruplar arasında bir fark bulunmamıştır (p=0.74) (Wejryd et al., 2019).

Sowden ve arkadaşlarının çalışmasında da probiyotiklerin, preterm bebeklerde tam enteral beslenmeye kadar geçen süreyi kısalttığını bildiren sonuçlar yer almaktadır. Bu çalışmada yer alan verilere göre probiyotik alan grupta yer alan bebeklerin (8.7±2.0 gün), plasebo grubunda yer alan bebeklere göre (9.7±4.3 gün) tam oral beslenmeye daha erken ulaştığı bildirilmiştir (p = 0.04)(Sowden et al., 2022).

Çalışma bulgularımız “**H7**: Anne beslenmesine probiyotik eklenen preterm bebekler ile anne beslenmesine probiyotik eklenmeyen preterm bebekler arasında tam oral beslenmeye geçiş zamanı açısından fark vardır” hipotezini desteklememektedir.

Alan yazında probiyotik desteğinin preterm yenidoğanlarda enteral beslenme üzerindeki etkileri çoğunlukla preterm bebeklere probiyotik verilerek değerlendirilmiştir. Bunun dışında çok az sayıdaki çalışmada annelere probiyotik verilerek sonuçlar incelenmiştir. Preterm bebeklerde oral beslenmeye geçiş, genel sağlık durumunu ve büyüme ve gelişmelerini önemli ölçüde etkileyebilecek oldukça önemli bir dönüm noktasıdır. Alanyazın incelendiğinde probiyotikler, bağırsak olgunluğunu ve işlevini iyileştirmedeki potansiyel yararları açısından birçok çalışmada incelenmiştir. Sonuçlar arasında yapılan bu çalışma ile benzerlik gösteren annelere probiyotik desteği verilen çalışmalar olsa da diğer çalışmalar ile aradaki farklılığın birçok nedeni olabilir. Farklı probiyotik türleri ve kombinasyonları, farklı etkiler gösterebilir. Çeşitli probiyotik türlerini ve dozlarını test etmek, hangi kombinasyonun en etkili olduğunu belirlemek açısından yardımcı olabilir ancak benzer yöntem, uzun süreli izlem ve daha büyük örneklemle yapılması gereken daha çok çalışmaya gereksinim vardır. Aynı zamanda tam oral beslenmeye geçiş zamanını etkileyebilecek diğer etkenleri de (örneğin, doğum

haftası, doğum ağırlığı, enfeksiyon varlığı, bebeğin beslenme şekli, kullanılan ilaçlar, annenin beslenme şekli vs.) kontrol altında tutmak probiyotiklerin etkisinin daha net bir şekilde görülmesine yardımcı olabilir.

Çalışmaya alınan grupların taburculuk zamanı Çizelge 4.4.'de karşılaştırıldı. Taburculuk zamanı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı sonucunun elde edilmesiyle birlikte formül süt alan gruptaki bebeklerin diğer iki grupta yer alan bebeklere göre taburculuk sürelerinin en uzun olduğu görüldü.

Bazı çalışmalar, probiyotiklerin anne beslenmesine eklenmesinin preterm bebeklerde taburculuk süresini azaltabileceğini öne sürerken, diğer çalışmalar ise probiyotiklerin taburculuk süresi üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Sun ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve probiyotiklerin preterm bebeklerde NEK, LOS, intraventriküler kanama, mortalite, hastanede kalış süresi ve kilo alımı üzerine etkilerinin incelendiği meta analizde probiyotiklerin, preterm bebeklerde hastanede kalış süresini ortalama 3.77 gün (Sun et al., 2017), Zhang ve arkadaşları 5.18 gün (Zhang et al., 2022), Athalye ve arkadaşları ise 1.54 gün (Athalye-Jape et al., 2014) azalttığını bulmuşlardır. Ancak her 3 çalışmada da probiyotikler annelere değil bebeklere verilmişti.

Matin ve arkadaşlarının annelere probiyotik desteği vererek yapmış oldukları çalışmada ise gruplar arasında taburculuk süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da hem bebek hem de annelere probiyotik verilen grupta yer alan bebeklerin hastanede kalış süresi kontrol grubuna göre yaklaşık 3.5- 4.0 gün daha kısa bulunmuştur ($p>0.05$) (Matin et al., 2022).

Chen ve arkadaşlarının yapmış olduğu hiperbilirübinemili 1067 yenidoğanı kapsayan 13 klinik çalışmanın meta analizi sonucunda bebeklerde probiyotik kullanımının hastanede yatış süresini kısalttığı bulunmuştur ($p<0.00001$) (Chen et al., 2017).

Sharif ve arkadaşları tarafından çok erken doğan ya da çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde probiyotik desteğini plasebo ya da probiyotik desteğinin verilmediği tedaviyle karşılaştıran araştırmaların incelendiği, 22 randomize kontrollü çalışmayı ve toplam 5454 bebeği kapsayan sistematik incelemede, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklere uygulanan probiyotiklerin hastanede kalış süresini 1.93 gün kadar azalttığı gösterilmiştir (Sharif et al., 2020).

Çalışma bulguları “**H9**: Anne beslenmesine probiyotik eklenen preterm bebekler ile anne beslenmesine probiyotik eklenmeyen preterm bebekler arasında hastanede yatış süresi açısından fark vardır” hipotezini desteklememektedir.

Genel olarak, var olan araştırmalar, probiyotiklerin anne beslenmesine eklenmesinin preterm bebeklerde hastanede kalış süresini kısaltabileceğine ilişkin olumlu sonuçlar vermektedir. Ancak, her çalışmanın yöntemi, örneklem büyüklüğü ve diğer etkenler göz önünde bulundurularak sonuçların titiz biçimde değerlendirilmesi önemlidir. Probiyotiklerin preterm bebeklerde taburculuk zamanı üzerine etkisini belirleyebilmek için daha büyük örneklem ve daha uzun uygulama sürelerinden oluşan çalışmalar yapılması önerilmektedir. Bununla birlikte preterm bebekler yenidoğan yatış sürecinde birçok olumsuz durum ile karşı karşıya kalabilmektedir. Bu durumların probiyotiğin etkilerinden bağımsız olarak hastanede yatış sürecine etki edeceği göz önünde bulundurularak değerlendirilmesi doğru sonuçlara ulaşılması açısından önemlidir.

Çalışmada bebeklerin fototerapi alma süresi ortalamaları karşılaştırıldı ve fototerapi ama süresi anne sütü alan bebeklerde 22.47 ± 13.28 saat, formül süt alan bebeklerde 22.81 ± 14.54 saat ve annelere probiyotik verilen bebeklerde ise 20.56 ± 10.67 saat olarak bulundu. Fototerapi alma süresi ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte en kısa süre fototerapi alan grubun probiyotik alan grup olduğu görüldü ($p=0.851$).

Demirel ve arkadaşlarının 179 preterm bebek ile yürüttükleri ve bebeklerde probiyotik kullanımının hiperbilirubinemi seyri ve tedavi süresi üzerine etkinliğini inceledikleri çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde probiyotik alan gruptaki bebeklerin fototerapi süresinin daha kısa oluğunu belirtmişlerdir (1.9 ± 0.86 gün - 2.6 ± 0.9 gün, $p=0.000$) (Demirel et al., 2013).

Nasief ve arkadaşları tarafından preterm yenidoğanlarda indirekt hiperbilirubineminin tedavisinde probiyotikli ve probiyotiksiz fototerapinin etkinliğini belirlemek amacıyla yürütölen yakın tarihli bir çalışmada serum bilirübin düzeyleri yüksek olan bebeklerde probiyotik kullanımının fototerapi süresini azalttığı sonucuna varmışlardır. Probiyotik almayan grupta yer alan bebeklerin ortalama fototerapi alma süresi 36.55 ± 14.25 saat, annelere probiyotik verilen grupta ise $24.61 \pm 9,25$ saat olarak bulunmuştur ($p<0.05$) (Nasief et al., 2024).

Chen ve arkadaşları tarafından yürütölen ve 1067 yenidoğanı kapsayan 13 klinik çalışmanın meta-analizinde; patolojik yenidoğan sarılığının tedavisinde probiyotik desteğinin güvenli ve etkili olduğu ve fototerapi süresini kısaltabileceği ileri sürölmüştür ($p<0.00001$) (Chen et al., 2017).

Matin ve arkadaşları tarafından yürütölen ve annelere probiyotik verilen, bebeklere probiyotik verilen ve plasebo gruplarının karşılaştırıldığı çalışmada bebeğe

probiyotik verilen grupta yer alan bebekler ile plasebo grubunda yer alan bebekler arasında ikili/üçlü fototerapi kullanma oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada grupların fototerapi alma sürelerine gün olarak bakılmış ve probiyotik alan gruplar ile plasebo grubu arasında anlamlı bir fark olduğu belirtilmiştir ($p<0.05$) (Matin et al., 2022)

Eghbalian ve arkadaşları tarafından yürütülen bir diğer çalışmada fototerapi ile birlikte probiyotik desteği vermenin, hiperbilirübinemili term yenidoğanlarda fototerapi süresini tek başına fototerapi alan bebeklere göre önemli ölçüde azalttığı belirlenmiştir. Fototerapi süreleri kombine tedavi grubunda 26.2 ± 9.9 saat iken, sadece fototerapi grubunda 31.4 ± 10.3 saat olarak bulunmuştur ($p=0.001$) (Eghbalian et al., 2023).

Yenidoğanlarda hiperbilirübineminin önlenmesi ya da tedavisi için probiyotik desteğinin etkisinin incelendiği, Deshmukh ve arkadaşları tarafından yürütülen randomize kontrollü çalışmaların sistematik bir incelemesinde; bizim çalışmamıza benzer şekilde preterm bebeklere probiyotik verildikten sonra fototerapi süresinde önemli azalma gerçekleştiği sonucuna varılmıştır ($p<0.00001$) (Deshmukh et al., 2019).

Çalışma bulguları **H6**: “Anne beslenmesine probiyotik eklenen preterm bebekler ile anne beslenmesine probiyotik eklenmeyen preterm bebekler arasında fototerapi alma süresi açısından fark vardır.” hipotezini kısmen desteklemektedir. Çizelge 4.5. incelendiğinde gruplar arasındaki fark anlamlı olmasa da annelere probiyotik verilen gruptaki bebeklerin 1. gün TSB düzeyi ortanca değeri en yüksek olmasına karşın, fototerapi alma süresinin en kısa ve aynı zamanda 5. gün TSB düzeyi ortanca değerinin en düşük olduğu gözlenmiştir.

Probiyotiklerin anne beslenmesine eklenmesi ve preterm bebeklerde fototerapi süresini de içeren çeşitli neonatal sonuçlar üzerindeki etkileri daha önce de belirtildiği gibi çok az araştırmada tartışılmıştır. Sınırlı düşük nitelikli kanıtlar, probiyotik desteğinin hiperbilirübinemili yenidoğanlarda fototerapi süresini kısaltabileceğini göstermektedir. Böyle bir etkinin, preterm bebeğin bağırsağında artan anaerobik bakteri kolonilerinden, bağırsak mikroflorasının iyileştirilmiş dengesinden, artan hepato-intestinal dolaşımdan, artan bağırsak peristaltizminden ve artan dışkı atılımından kaynaklanıyor olabileceği düşünülebilir (Chen et al., 2017). Yenidoğan sarılığını önlemek ya da tedavi etmek için rutin probiyotik kullanımı birçok çalışmada önerilmekle birlikte annelere verilen probiyotiklerin hiperbilirübinemi üzerine etkisini ortaya koymak ve önermek için daha büyük örneklem ve daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

Bebeklerin 5. gün TSB düzeyleri Çizelge 4.5.'te karşılaştırıldı. Beşinci güne ilişkin TSB değerleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte 5. gün TSB düzeyi en düşük olan grup anneleri probiyotik desteği alan gruptur.

Chen ve arkadaşları tarafından yürütülen meta-analizde, patolojik yenidoğan sarılığının tedavisinde probiyotik desteğinin TSB düzeyini düşürdüğü açıklanmıştır ($p<0.05$) (Chen et al., 2017).

Matin ve arkadaşlarının annelere ve preterm bebeklere probiyotik vererek plasebo grubuyla karşılaştırdıkları çalışmada 7. gün ölçülen TSB düzeylerinde gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu belirtmişlerdir ($p<0.001$) (Matin et al., 2022).

Deshkmuh ve arkadaşları da yine benzer şekilde preterm bebeklere probiyotik verildikten sonra 96. saatte TSB düzeyinde önemli azalma gerçekleştiği sonucuna varmışlardır ($p=0.004$) (Deshmukh et al., 2019).

Asgharian ve arkadaşları tarafından yapılmış bir diğer çalışmada aşırı kilolu ve obez kadınlara 24. gebelik haftasından doğuma kadar probiyotik yoğurt verilmiş ve doğumdan 1 ay sonrasına kadar izlenmiştir. Bu çalışma sonucuna göre doğumdan sonraki 3-5. günlerde bebeklerin TSB düzeylerinin ve yenidoğan döneminde fototerapi kullanım oranlarının önemli ölçüde azaldığı belirtilmiştir. Probiyotik alan grupta TSB düzeyi 9.1(3.0) mg/dl iken, diğer grupta 11.3(2.7) mg/dl olarak bulunmuştur ($p<0.001$) (Asgharian et al., 2020).

Çalışma bulguları **“H3: Anne beslenmesine probiyotik eklenen preterm bebekler ile anne beslenmesine probiyotik eklenmeyen preterm bebekler arasında 5. Gün TSB düzeyi açısından fark vardır.”** hipotezini kısmen desteklemektedir. Çizelge 4.5. incelendiğinde gruplar arasındaki fark anlamlı olmasa da anneleri probiyotik desteği alan gruptaki bebeklerin 1. gün TSB düzeyi ortanca değeri en yüksek olmasına karşın, fototerapi alma süresinin en kısa ve aynı zamanda 5. Gün TSB düzeyi ortanca değerinin en düşük olduğu gözlenmiştir.

Probiyotiklerin bağırsak sağlığını destekleyici etkisi, bilirubin metabolizmasını etkileyebilir. Probiyotikler bağırsak florasının dengeli ve sağlıklı olması sürecinde rol alırken, aynı zamanda beslenme toleransını ve dışkı sıklığını da artırarak bilirubin daha etkili bir şekilde atılmasına da yardımcı olabilmektedir. Bu bulgular eşliğinde hem doğrudan preterm bebeklere hem de anne beslenmesi yoluyla probiyotik desteği, preterm bebeklerde hiperbilirubinemiye yönetme ve önleme konusunda etkili olabilecek bir yöntem olarak önerilebilir.

Gruplara göre bebeklerin doğum, 7. gün, 14. gün ve 21. güne ilişkin vücut ağırlıkları ortalamaları ve ortanca değerleri Çizelge 4.6.'da karşılaştırılmıştır. Yapılan varyans analizi sonucunda gruplar arası karşılaştırılmalarda vücut ağırlıkları ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak bebeklerin vücut ağırlığındaki artışın zaman içerisindeki değişiminin grup içi karşılaştırılması Friedman testi ile incelendiğinde anlamlı sonuçlar elde edildi. Anne sütü alan grupta grup içindeki anlamlı farklılığın 7. gün ile 21. gündeki ortanca vücut ağırlığı artışından kaynaklandığı, formül süt alan grupta anlamlı farklılığın 21. gün ile doğum vücut ağırlığı ve 21. gün ile 14. gün vücut ağırlığı ortanca değerleri arasındaki artıştan kaynaklandığı, annelere probiyotik verilen grupta ise bebeklerin doğum, 7. gün ve 14. güne ait vücut ağırlığı ortanca değerleri ile 21. güne ait vücut ağırlığı ortanca değerleri arasındaki farktan kaynaklandığı belirlendi.

Çizelge 4.7.'de bebeklerin doğum, 7., 14. ve 21. günlerde elde edilen baş çevresi uzunluk ölçüm ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılmaları verilmiştir. Bebeklerin doğumda, 7. gün, 14. gün ve 21. günlerde elde edilen baş çevresi uzunluğu ortalamalarının gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermediği belirlendi.

Sowden ve arkadaşları preterm bebeklere verdikleri çok süslü probiyotığın büyüme ve enteral beslenmeye ulaşma süresine etkisini incelemişlerdir. Doğum ağırlığı 750-1500 g gebelik yaşı <37 hafta olan ve doğumdan sonra ilk 72 saatte çalışmaya alınan preterm bebeklerde probiyotiklerin, kilo alımını ve büyüme hızını iyileştirdiği belirlenmiştir. Aynı çalışmada bebeklerin hem vücut ağırlığı hem de baş çevresi artışının probiyotik grubunda plasebo grubuna göre daha iyi olduğu, ancak baş çevresindeki artış açısından aradaki farkın anlamlı olmadığı belirtilmiştir ($p<0.001$; $p=0.17$) (Sowden et al., 2022).

Zhang ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve 1244 bebeği kapsayan meta-analiz sonuçları, probiyotik desteğinden sonra probiyotik alan grupta yer alan bebeklerin kilo alımının kontrol grubuna göre daha iyi olduğunu göstermiştir ($p<0.00001$) (Zhang et al., 2022).

Sun ve arkadaşları tarafından yapılmış meta analizde 3751 bebek katılımcıyı kapsayan on beş çalışmada kilo alımı bir sonuç değişkeni olarak ölçülmüş ve probiyotik alan grupta yer alan bebeklerde ortalama kilo alımı 16.41 g/gün, kontrol grubunda ise 16.57 g/gün olarak belirlenmiştir. Aynı meta analizde, probiyotik alan gruptaki bebeklerin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 0.29 g daha düşük kilo aldığı (95% CI: -1.16, 0.58 g, $P = 0.51$) belirtilmiştir. Ancak alt grup analizi sonucunda anne sütü veya formül süt alan probiyotik grubundaki VLBW

bebeklerin, diğer bebeklerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha fazla kilo artışı gösterdikleri saptanmıştır (Sun et al., 2017).

Demirel ve arkadaşları çalışmalarında VLBW bebeklerde probiyotik desteğinden sonra beslenme intoleransının azaldığını ve ikincil sonuçlardan biri olan kilo alımında probiyotik ve kontrol grupları arasında farklılık olmadığını bildirmişlerdir (Demirel et al., 2013).

Benor ve arkadaşları tarafından yürütülen, 49 anne ve onların 58 VLBW bebeklerinin örnekleme alındığı randomize kontrollü çalışmada probiyotik karışımının, emziren annelere doğumdan sonraki süreçte verilmesinin, doğum sonrası 1. ve 4. haftalarda yenidoğanın kilo alımı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Benor et al., 2013).

Matin ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve çalışmamıza benzer şekilde annelere probiyotik desteğinin verildiği 3 kollu çift kör randomize kontrollü çalışmada maternal probiyotik grubundaki bebeklerde diğer gruplara kıyasla anlamlı olmamakla birlikte daha fazla kilo artışı olduğu görülmüştür (Matin et al., 2022).

Athalye ve arkadaşları tarafından yürütülen preterm yenidoğanlarda enteral beslenmede probiyotiklerin yararlarını inceledikleri sistematik incelemelerinde preterm bebeklerde probiyotik desteğinin kilo alımını ve büyüme hızını iyileştirdiğini bulmuşlardır (Athalye-Jape et al., 2014).

Wejryd ve arkadaşları tarafından yürütülen ve 28. gebelik haftasından önce doğan 134 ELBW bebeği içeren randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada probiyotik alan bebeklere ait yapılan ölçümlerde kontrol grubuna kıyasla baş çevresinin daha fazla arttığını, ancak bu farkın düzeltilmiş 36 haftalık yaşta anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada vücut ağırlığı artışı açısından probiyotik ve kontrol grubu arasında bir fark bulunmamıştır (Wejryd et al., 2019).

Gebelik ve emzirme döneminde probiyotikli ya da probiyotiksiz anne besin desteklerinin anne ve bebek sağlığı üzerindeki etkilerinin incelendiği randomize kontrollü çalışmada, probiyotiklerin güvenli olduğu açıklanmış ve 12. ayda yapılan ölçümde kombine destek alan anne bebeklerinde destek almayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla vücut ağırlığı ($p = 0.001$) ve boy uzunluğu ($p = 0.031$) artışı ve yaşa göre daha yüksek bir ağırlık z skoru ($p = 0.45$) olduğu belirlenmiştir (Mantaring et al., 2018).

Çalışma bulguları “**H8**: Anne beslenmesine probiyotik eklenen preterm bebekler ile anne beslenmesine probiyotik eklenmeyen Preterm bebekler arasında bebeklerin

büyüme (vücut ağırlığı ve baş çevresi) göstergeleri açısından fark vardır” hipotezini kısmen desteklemektedir. Çizelge 4.6. incelendiğinde yapılan varyans analizi sonucunda gruplar arası karşılaştırılmalarda vücut ağırlıkları ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak bebeklerin vücut ağırlığındaki artışın zaman içerisindeki değişiminin grup içi karşılaştırılması Friedman testi ile incelendiğinde anlamlı sonuçlar elde edildi. Annelere probiyotik verilen gruptaki bebeklerin 21. güne ait vücut ağırlığı ortanca değeri ile doğum, 7. gün ve 14. güne ait vücut ağırlığı ortanca değerleri arasındaki fark anlamlı bulundu. Bu bulgular sonucunda en yavaş/düşük vücut ağırlığı artışının formül süt ile beslenen grupta, en hızlı/yüksek vücut ağırlığı artışının ise annelere probiyotik desteği verilen grupta olduğu düşünülmüştür. Ayrıca doğumdaki vücut ağırlığı ortalaması en düşük olan grup olduğu halde 21. gün yapılan ölçümde ağırlık artışının en çok olduğu grubun annelere probiyotik verilen grup olduğu görüldü.

Her bebekte doğumdan sonra yüzde 10 kadar fizyolojik tartı kaybı gerçekleşir ve bebekler en geç 15. güne kadar kaybedilen tartıyı geri alır. Çalışmada bebeklerin vücut ağırlıklarının grup içindeki değişimi karşılaştırıldığında annelere probiyotik verilen gruptaki bebeklerin doğum tartısını 7. gün itibariyle geri kazandığı, 14 güne gelindiğinde de her 3 gruptaki bebeklerin vücut ağırlığı ortalamalarının doğum ağırlığından daha fazla olduğu görüldü. Grupların 7. ve 14. güne ait vücut ağırlığı ortalama değerleri karşılaştırıldığında annelere probiyotik verilen grubun 7. günde doğum tartısını geri kazandığı bu nedenle de doğum vücut ağırlığı ortanca değeri en düşük olan grup olduğu halde toplam alınan vücut ağırlığı açısından en iyi olan grup olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak diğer birçok çalışmada da gösterildiği gibi probiyotiklerin preterm bebeklerde ağırlık artışı üzerine olumlu etkileri vardır. Probiyotiklerin preterm bebeklerde gastrointestinal sağlığı iyileştirerek, oral beslenmeye geçiş süresini azaltarak ve besin emilimini artırarak ağırlık artışını destekleyebileceği düşünülmektedir.

Çalışmada hiçbir grupta NEK ve LOS olgusu görülmediğinden “**H1:** Anne beslenmesine probiyotik eklenen preterm bebekler ile anne beslenmesine probiyotik eklenmeyen preterm bebekler arasında NEK görülme durumu açısından fark vardır” ve “**H2:** Anne beslenmesine probiyotik eklenen preterm bebekler ile anne beslenmesine probiyotik eklenmeyen preterm bebekler arasında LOS görülme durumu açısından fark vardır” denencesi test edilememiştir.

Çalışmada hiçbir grupta NEK ve LOS olgusu görülmemesinin birçok nedeni olabilir. NEK insidansının %3 ile %15 (Neu & Walker, 2011), LOS insidansının %0.61 ile %14.2 (Dong & Speer, 2015) olması ve her iki hastalık için de en önemli risk etkeninin

doğum haftası ve doğum ağırlığı olduğu göz önüne alındığında çalışmanın örneklem sayısı ve örnekleme alınan bebeklerin doğum haftasının 28-32 hafta olması bu olgulara rastlanmamış olmasını kısmen de olsa açıklayabilir. Araştırma süresince gözlenen diğer nedenler ise çalışmanın yürütüldüğü YYBÜ’de bebeklerin 24 saat boyunca hekim ve hemşire tarafından izlenmesi, çalışan tüm hemşirelerin temel yenidoğan bakımı eğitimi aldıktan sonra ancak YYBÜ’de çalışıyor olması idi. Bunun sonucu olarak farkındalığın artmasıyla tüm bebeklere daha etkili bakım verildiği gözlenmiştir. Aynı zamanda YYBÜ bakım ortamının fiziki koşullarının özellikle preterm bebekler için iyileştirici çevre şartlarına uygun şekilde tasarlanmış olmasının da etkili olabileceği belirtilebilir. Diğer etkenler olan anne sütü kullanım oranlarının artırılması, enteral beslenmeye erken başlanması ve aşamalı olarak artırılması, enfeksiyon kontrol önlemlerinin sıkı bir şekilde uygulanması, el hijyeni uyumu, sterilizasyon protokollerine uyum ve enfeksiyon kontrol ekiplerinin çalışmaları, non-invaziv ventilasyon tekniklerinin kullanımı, bebeklerin genel bakımı ve iyileştirici çevre etkenlerinin bilinmesi ve uygulanması, antibiyotiklerin akılcı kullanımı gibi birçok şartın karşılanıyor olmasının NEK ve LOS olgusuna rastlanmamasında etkili olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

6.1. Sonuç

Bu bölümde “anne beslenmesine eklenen probiyotiğin preterm bebeklerde NEK ve LOS görülme durumu ile bebeklerde kilo alımı, baş çevresindeki artış, fototerapi alma süresi, 5. gün TSB düzeyleri, mekanik ventilatör ve Nazal CPAP ile solunum desteği alma süreleri, tam oral beslenmeye geçiş zamanı ve hastane yatış sürelerine etkisini değerlendirilmek” amacıyla tek kör randomize kontrollü deneysel olarak gerçekleştirilen araştırmadan elde edilen sonuçlar özetlenmiştir.

- Çalışmaya alınan bebeklerin ve annelerinin tanıtıcı özellikleri karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmayıp, girişim ve kontrol grubundaki bebekler ve annelerinin tanımlayıcı özellikler açısından homojen olduğu gözlemlendi.
- Bebeklerin hiçbiri NEK ya da LOS tanısı almadı.
- Bebeklerin mekanik ventilasyonda kalma süresi ortanca değerleri karşılaştırıldı. Analiz sonucunda mekanik ventilasyonda kalma sürelerinin ortanca değerleri açısından aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve formül süt ile beslenen bebeklerin daha uzun süre mekanik ventilatör ile solunum desteği aldığı belirlendi.
- Gruplara göre bebeklerin Nazal CPAP ile solunum desteği alma süresi ortanca değerleri karşılaştırıldı. Grupların Nazal CPAP’ta kalma sürelerinin ortanca değerleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve farkın anne sütü alan gruptan kaynaklandığı sonucu elde edildi.
- Bebeklerin oral beslenmeye geçiş zamanlarının ortanca değerleri karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlı olmadığı ancak oral beslenmeye en geç geçen grubun formül süt alan gruptaki bebekler olduğu görüldü.
- Grupların taburculuk zamanı karşılaştırıldı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı sonucunun elde edilmesiyle birlikte formül süt alan grubun en geç taburculuk zamanına sahip olduğu görüldü.
- Bebeklerin fototerapi alma süresi ortalamaları karşılaştırıldı ve fototerapi alma süresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte en kısa süre fototerapi alan grubun probiyotik alan grup olduğu belirlendi.
- Bebeklerin 5. güne ait TSB düzeyleri incelendi, 5. güne ait TSB düzeyleri açısından gruplar arasındaki fark anlamlı olmamakla birlikte 1. gün TSB düzeyi ortanca değeri en yüksek olan grubun annelere probiyotik verilen grup olduğu halde, bu grubun hem

fortoterapi alma süresi en kısa hem de 5. gün TSB düzeyi ortanca değeri en düşük olan grup olduğu belirlendi.

- Gruplara göre bebeklerin doğum, 7. gün, 14. gün ve 21. güne ilişkin vücut ağırlıkları ortalamaları ve ortanca değeri karşılaştırıldı. Gruplar arası karşılaştırılmalarda vücut ağırlıkları ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak bebeklerin vücut ağırlığındaki artışın zaman içerisindeki değişiminin grup içi karşılaştırılması incelendiğinde anlamlı sonuçlar elde edildi. Anne sütü alan grupta grup içindeki anlamlı farklılığın 7. gün ile 21. gündeki ortanca vücut ağırlığı artışından kaynaklandığı, formül süt alan grupta doğumda ve 14. gündeki vücut ağırlığı ile 21. gün vücut ağırlığı ortanca değeri arasındaki artıştan kaynaklandığı, annelere probiyotik verilen grupta ise bebeklerin 7. gün ve 14. gündeki vücut ağırlığı ortanca değeri ile 21. güne ilişkin vücut ağırlığı ortanca değerlerinden kaynaklandığı belirlendi. Bu bulguların sonucunda en yavaş/düşük vücut ağırlığı artışının formül süt ile beslenen grupta, en hızlı/yüksek vücut ağırlığı artışının ise annelerine probiyotik desteği verilen grupta olduğu gözlemlendi.
- Bebeklerin baş çevresi uzunluk ölçüm ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılmaları yapıldı. Gruplardan doğumda, 7. gün, 14. gün ve 21. günlerde elde edilen baş çevresi uzunluğu ortalamalarına ilişkin farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi.

6.2. Öneriler

Anne beslenmesine eklenen probiyotiğin preterm bebekler üzerine etkilerinin 3 farklı grup karşılaştırılarak incelendiği çalışmadan elde edilen sonuçlar doğrultusunda;

- Probiyotiklerin uzun süreli etkilerini ve güvenli olup olmadığını daha iyi anlamak için preterm bebeklerin daha uzun süreli izlendiği çalışmalar yapılmalıdır. Bu çalışmalar ile preterm bebeklerin büyüme ve gelişme süreçlerini izleyerek probiyotiklerin uzun süreli sağlık üzerindeki etkileri değerlendirilmelidir.
- Farklı probiyotik türlerinin ve kombinasyonlarının preterm bebekler üzerindeki etkilerini inceleyen daha fazla araştırma yapılmalıdır. Bu, hangi probiyotik türlerinin en etkili olduğunu belirlemeye yardımcı olacaktır.
- Çalışmanın tek bir merkezde yapılması yerine, çok merkezli olarak gerçekleştirilmesi, farklı popülasyonlarda probiyotiklerin etkilerini karşılaştırma olanağı sağlar. Bu da bulguların daha geniş bir kitleye uygulanabilirliğini artırır.

- Probiyotiklerin preterm bebekler üzerindeki etkilerini daha iyi anlayabilmek için anne sütü örneklerinde, anne ve bebek dışkı örneklerinde probiyotik bakteri konsantrasyonunu ortaya koyabilmek adına mikrobiyota analizleri yapılmalıdır.
- Çalışmamızın bulguları, probiyotiklerin anne beslenmesine eklenmesinin preterm bebeklerin genel sağlığı üzerinde olumlu etkiler yaratabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, annelere probiyotik desteği verilmelidir.



6. KAYNAKLAR

- Abdulkadir, B., Nelson, A., Skeath, T., Marrs, E. C. L., Perry, J. D., Cummings, S. P., Embleton, N. D., Berrington, J. E., & Stewart, C. J. (2016). Routine Use of Probiotics in Preterm Infants: Longitudinal Impact on the Microbiome and Metabolome. *Neonatology*, 109(4), 239–247. <https://doi.org/10.1159/000442936>
- Abrahamsson, T. R., Sinkiewicz, G., Jakobsson, T., Fredrikson, M., & Björkstén, B. (2009). Probiotic Lactobacilli in Breast Milk and Infant Stool in Relation to Oral Intake During the First Year of Life. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 49(3), 349–354. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31818f091b>
- Aceti, A., Gori, D., Barone, G., Callegari, M. L., Fantini, M. P., Indrio, F., Maggio, L., Meneghin, F., Morelli, L., Zuccotti, G., & Corvaglia, L. (2016). Probiotics and Time to Achieve Full Enteral Feeding in Human Milk-Fed and Formula-Fed Preterm Infants: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 8(8), 471. <https://doi.org/10.3390/NU8080471>
- Agostoni, C., Buonocore, G., Carnielli, V., De Curtis, M., Darmaun, D., Decsi, T., Domellöf, M., Embleton, N., Fusch, C., Genzel-Boroviczeny, O., Goulet, O., Kalhan, S., Kolacek, S., Koletzko, B., Lapillonne, A., Mihatsch, W., Moreno, L., Neu, J., Poindexter, B., ... Ziegler, E. (2010). Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 50(1), 85–91. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181adaee0>
- Alfaleh, K., & Anabrees, J. (2014). Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9(3), 584-671. <https://doi.org/10.1002/ebch.1976>
- Amaizu, N., Shulman, R., Schanler, R., & Lau, C. (2007). Maturation of oral feeding skills in preterm infants. *Acta Paediatrica*, 97(1), 61–67. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00548.x>
- Anderson, D., & Kliegman, R. (1991). The Relationship of Neonatal Alimentation Practices to the Occurrence of Endemic Necrotizing Enterocolitis. *American Journal of Perinatology*, 8(01), 62–67. <https://doi.org/10.1055/s-2007-999344>
- Arrieta, M.-C., Stiemsma, L. T., Amenyogbe, N., Brown, E. M., & Finlay, B. (2014). The Intestinal Microbiome in Early Life: Health and Disease. *Frontiers in Immunology*, 5(5), 427. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00427>
- Asgharian, H., Homayouni-Rad, A., Mirghafourvand, M., & Mohammad-Alizadeh-Charandabi, S. (2020). Effect of probiotic yoghurt on plasma glucose in overweight and obese pregnant women: a randomized controlled clinical trial. *European Journal of Nutrition*, 59(1), 205–215. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01900-1>
- Athalye-Jape, G., Deshpande, G., Rao, S., & Patole, S. (2014). Benefits of probiotics on enteral nutrition in preterm neonates: a systematic review. *The American Journal of*

Clinical Nutrition, 100(6), 1508–1519. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.092551>

- Aynalem, S., Abayneh, M., Metaferia, G., Demissie, A. G., Gidi, N. W., Demtse, A. G., Berta, H., Worku, B., Nigussie, A. K., Mekasha, A., Tazu Bongor, Z., McClure, E. M., Goldenberg, R. L., & Muhe, L. M. (2020). Hyperbilirubinemia in Preterm Infants Admitted to Neonatal Intensive Care Units in Ethiopia. *Global Pediatric Health*, 7, 2333794-2098580. <https://doi.org/10.1177/2333794X20985809>
- Bäckhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., Li, Y., Xia, Y., Xie, H., Zhong, H., Khan, M. T., Zhang, J., Li, J., Xiao, L., Al-Aama, J., Zhang, D., Lee, Y. S., Kotowska, D., Colding, C., ... Wang, J. (2015). Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host & Microbe*, 17(5), 690–703. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.004>
- Bakhuizen, S. E., de Haan, T. R., Teune, M. J., van Wassenaeer-Leemhuis, A. G., van der Heyden, J. L., van der Ham, D. P., & Mol, B. W. J. (2014). Meta-analysis shows that infants who have suffered neonatal sepsis face an increased risk of mortality and severe complications. *Acta Paediatrica*, 103(12), 1211–1218. <https://doi.org/10.1111/apa.12764>
- Baldassarre, M., Di Mauro, A., Mastromarino, P., Fanelli, M., Martinelli, D., Urbano, F., Capobianco, D., & Laforgia, N. (2016). Administration of a Multi-Strain Probiotic Product to Women in the Perinatal Period Differentially Aff. *Nutrients*, 8(11), 677. <https://doi.org/10.3390/NU8110677>
- Baldassarre, M. E., Bellantuono, L., Mastromarino, P., Miccheli, A., Fanelli, M., & Laforgia, N. (2014). Gut and Breast Milk Microbiota and Their Role in the Development of the Immune Function. *Current Pediatrics Reports*, 2(3), 218–226. <https://doi.org/10.1007/s40124-014-0051-y>
- Banasaz, M., Norin, E., Holma, R., & Midtvedt, T. (2002). Increased Enterocyte Production in Gnotobiotic Rats Mono-Associated with *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Applied and Environmental Microbiology*, 68(6), 3031–3034. <https://doi.org/10.1128/AEM.68.6.3031-3034.2002>
- Barlow, S. M. (2009). Oral and respiratory control for preterm feeding. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 17(3), 179–186. <https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e32832b36fe>
- Bell, M. J., Ternberg, J. L., Feigin, R. D., Keating, J. P., Marshall, R., Barton, L., & Brotherton, T. (1978). Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Annals of Surgery*, 187(1), 1–7. <https://doi.org/10.1097/00000658-197801000-00001>
- Benor, S., Marom, R., Tov, A., Domany, K., Zaidenberg-Israeli, G., & Dollberg, S. (2013). Probiotic Supplementation in Mothers of Very Low Birth Weight Infants. *American Journal of Perinatology*, 31(06), 497–504. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1353490>
- Bergmann, H., Rodríguez, J. M., Salminen, S., & Szajewska, H. (2014). Probiotics in human milk and probiotic supplementation in infant nutrition: a workshop report. *British Journal of Nutrition*, 112(7), 1119–1128.

<https://doi.org/10.1017/S0007114514001949>

- Bertelli, C., Pillonel, T., Torregrossa, A., Prod'hom, G., Fischer, C. J., Greub, G., & Giannoni, E. (2015). Bifidobacterium longum Bacteremia in Preterm Infants Receiving Probiotics. *Clinical Infectious Diseases*, 60(6), 924–927. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu946>
- Boghossian, N. S., Page, G. P., Bell, E. F., Stoll, B. J., Murray, J. C., Cotten, C. M., Shankaran, S., Walsh, M. C., Lupton, A. R., Newman, N. S., Hale, E. C., McDonald, S. A., Das, A., & Higgins, R. D. (2013). Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Infants from Singleton and Multiple-Gestation Births. *The Journal of Pediatrics*, 162(6), 1120–1124.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.11.089>
- Buldur, E., & Yılmaz Bal, H. (2022). Nursing Care of a Premature Baby with Necrotizing Enterocolitis. *Turkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences*, 14(1), 239–245. <https://doi.org/10.5336/nurses.2021-81896>
- Calkins, K., & Devaskar, S. U. (2011). Fetal Origins of Adult Disease. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 41(6), 158–176. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2011.01.001>
- Can, G. (2010). Yenidoğanın Değerlendirilmesi. O. Neyzi & T. Etuğrul (Ed.), *Pediyatri, (4. Baskı) içinde* (s349). Nobel Tıp Kitabevleri.
- Castanys-Muñoz, E., Martin, M. J., & Vazquez, E. (2016). Building a Beneficial Microbiome from Birth. *Advances in Nutrition*, 7(2), 323–330. <https://doi.org/10.3945/an.115.010694>
- Chen, Z., Zhang, L., Zeng, L., Yang, X., Jiang, L., Gui, G., & Zhang, Z. (2017). Probiotics Supplementation Therapy for Pathological Neonatal Jaundice: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00432>
- Cilieborg, M. S., Boye, M., & Sangild, P. T. (2012). Bacterial colonization and gut development in preterm neonates. *Early Human Development*, 88, 41–49. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.12.027>
- Clark, L., Kennedy, G., Pring, T., & Hird, M. (2007). Improving bottle feeding in preterm infants: Investigating the elevated side-lying position. *Infant*, 3(4), 154–158.
- Collado, M. C., Cernada, M., Neu, J., Pérez-Martínez, G., Gormaz, M., & Vento, M. (2015). Factors influencing gastrointestinal tract and microbiota immune interaction in preterm infants. *Pediatric Research*, 77(6), 726–731. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.54>
- Cong, X., Judge, M., Xu, W., Diallo, A., Janton, S., Brownell, E. A., Maas, K., & Graf, J. (2017). Influence of Feeding Type on Gut Microbiome Development in Hospitalized Preterm Infants. *Nursing Research*, 66(2), 123–133. <https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000208>
- Costeloe, K., Hardy, P., Juszczak, E., Wilks, M., & Millar, M. R. (2016). Bifidobacterium breve BBG-001 in very preterm infants: a randomised controlled phase 3 trial. *The*

- Lancet*, 387(10019), 649–660. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01027-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01027-2)
- Cuna, A., Morowitz, M. J., Ahmed, I., Umar, S., & Sampath, V. (2021). Dynamics of the preterm gut microbiome in health and disease. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 320(4), G411–G419. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00399.2020>
- Demirel, G., Celik, I. H., Erdeve, O., & Dilmen, U. (2013). Impact of probiotics on the course of indirect hyperbilirubinemia and phototherapy duration in very low birth weight infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 26(2), 215–218. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.725115>
- Dennerly, P. A., Seidman, D. S., & Stevenson, D. K. (2001). Neonatal Hyperbilirubinemia. *New England Journal of Medicine*, 344(8), 581–590. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102223440807>
- Deshmukh, J., Deshmukh, M., & Patole, S. (2019). Probiotics for the management of neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review of randomized controlled trials. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32(1), 154–163. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1369520>
- Deshpande, G., Rao, S., Patole, S., & Bulsara, M. (2010). Updated Meta-analysis of Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates. *Pediatrics*, 125(5), 921–930. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1301>
- Doare, K. Le, Holder, B., Bassett, A., & Pannaraj, P. S. (2018). Mother’s Milk: A purposeful contribution to the development of the infant microbiota and immunity. *Frontiers in Immunology*, 9(361), <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.00361>
- Dong, Y., & Speer, C. P. (2015). Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 100(3), 257–263. <https://doi.org/10.1136/ARCHDISCHILD-2014-306213>
- Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S. R., Nelson, K. E., & Relman, D. A. (2005). Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science*, 308(5728), 1635–1638. <https://doi.org/10.1126/science.1110591>
- Eghbalian, F., Sabzehei, M. K., Jenabi, E., Raeisi, R., & Talesh, S. T. (2023). The Effect of Probiotics on Phototherapy for Bilirubin Reduction in Term Neonates: A Randomized Controlled Trial. *Current Pediatric Reviews*, 20. <https://doi.org/10.2174/0115733963257942231024100105>
- Elias, J., Bozzo, P., & Einarson, A. (2011). Are probiotics safe for use during pregnancy and lactation? *Canadian Family Physician*, 57(3), 299–301.
- Fernández, L., Langa, S., Martín, V., Maldonado, A., Jiménez, E., Martín, R., & Rodríguez, J. M. (2013). The human milk microbiota: Origin and potential roles in health and disease. *Pharmacological Research*, 69(1), 1–10. <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2012.09.001>
- Fouhy, F., Watkins, C., Hill, C. J., O’Shea, C.-A., Nagle, B., Dempsey, E. M., O’Toole,

- P. W., Ross, R. P., Ryan, C. A., & Stanton, C. (2019). Perinatal factors affect the gut microbiota up to four years after birth. *Nature Communications*, 10(1), 1517. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09252-4>
- Garland, S. M., Jacobs, S. E., & Tobin, J. M. (2010). A Cautionary Note on Instituting Probiotics Into Routine Clinical Care for Premature Infants. *Pediatrics*, 126(3), e741–e742. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1949B>
- Gill, S. R., Pop, M., DeBoy, R. T., Eckburg, P. B., Turnbaugh, P. J., Samuel, B. S., Gordon, J. I., Relman, D. A., Fraser-Liggett, C. M., & Nelson, K. E. (2006). Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome. *Science*, 312(5778), 1355–1359. <https://doi.org/10.1126/science.1124234>
- Glass, H. C., Costarino, A. T., Stayer, S. A., Brett, C. M., Cladis, F., & Davis, P. J. (2015). Outcomes for Extremely Premature Infants. *Anesthesia & Analgesia*, 120(6), 1337–1351. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000705>
- Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D., & Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*, 371(9606), 75–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60074-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4)
- Gozen, D., & Aykanat Girgin, B. (2017). Evidence-Based Interventions Supporting Oral Feeding in Preterm Infants. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 7(4), 171–174. <https://doi.org/10.5152/clinexphealthsci.2017.327>
- Grev, J., Berg, M., & Soll, R. (2018). Maternal probiotic supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012519.pub2>
- Gritz, E. C., & Bhandari, V. (2015). The human neonatal gut microbiome: a brief review. *Frontiers in Pediatrics*, 3(17). <https://doi.org/https://doi.org/10.3389/fped.201500017>
- Grönlund, M.-M., Grześkowiak, Ł., Isolauri, E., & Salminen, S. (2011). Influence of mother’s intestinal microbiota on gut colonization in the infant. *Gut Microbes*, 2(4), 227–233. <https://doi.org/10.4161/gmic.2.4.16799>
- Gueimonde, M., Sakata, S., Kalliomäki, M., Isolauri, E., Benno, Y., & Salminen, S. (2006). Effect of maternal consumption of lactobacillus GG on transfer and establishment of fecal bifidobacterial microbiota in neonates. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 42(2), 166–170.
- Güler, S. (2020). *Preterm Bebeklerde Oral Motor Uyarımın Emme Kapasitesine Etkisi*. Doktora Tezi, Hasan Kalyoncu Üniversitesi. Yüksek Öğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi. (Tez No: 645474)
- Güler, S., & Çiğdem, Z. (2021). Adaptation of Premature Infant Oral Motor Intervention to Turkish: Methodological Study. *Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences*, 13(3), 502–509. <https://doi.org/10.5336/nurses.2020-79761>
- Guler, S., Cigdem, Z., Lessen Knoll, B. S., Ortabag, T., & Yakut, Y. (2022). Effect of the Premature Infant Oral Motor Intervention on Sucking Capacity in Preterm Infants in

- Turkey. *Advances in Neonatal Care*, 22(6), E196–E206. <https://doi.org/10.1097/ANC.0000000000001036>
- Healy, D. B., Ryan, C. A., Ross, R. P., Stanton, C., & Dempsey, E. M. (2021). Clinical implications of preterm infant gut microbiome development. *Nature Microbiology*, 7(1), 22–33. <https://doi.org/10.1038/s41564-021-01025-4>
- Heida, F. H., Beyduz, G., Bulthuis, M. L. C., Kooi, E. M. W., Bos, A. F., Timmer, A., & Hulscher, J. B. F. (2016). Paneth cells in the developing gut: when do they arise and when are they immune competent? *Pediatric Research*, 80(2), 306–310. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.67>
- Hickey, L., Jacobs, S. E., & Garland, S. M. (2012). Probiotics in neonatology. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 48(9), 777–783. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2012.02508.x>
- Jackson, B. N., Kelly, B. N., McCann, C. M., & Purdy, S. C. (2016). Predictors of the time to attain full oral feeding in late preterm infants. *Acta Paediatrica*, 105(1), e1–e6. <https://doi.org/10.1111/apa.13227>
- Jost, T., Lacroix, C., Braegger, C. P., Rochat, F., & Chassard, C. (2014). Vertical mother–neonate transfer of maternal gut bacteria via breastfeeding. *Environmental Microbiology*, 16(9), 2891–2904. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12238>
- Kerr, C. A., Grice, D. M., Tran, C. D., Bauer, D. C., Li, D., Hendry, P., & Hannan, G. N. (2015). Early life events influence whole-of-life metabolic health via gut microflora and gut permeability. *Critical Reviews in Microbiology*, 41(3), 326–340. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2013.837863>
- Korang, S. K., Safi, S., Nava, C., Greisen, G., Gupta, M., Lausten-Thomsen, U., & Jakobsen, J. C. (2021). Antibiotic regimens for late-onset neonatal sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(5). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013836.pub2>
- Kucova, P., Kantor, L., Fiserova, K., Lasak, J., Röderova, M., & Kolar, M. (2021). Bacterial Pathogens and Evaluation of a Cut-Off for Defining Early and Late Neonatal Infection. *Antibiotics*, 10(3), 278. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10030278>
- Kurul, S., Fiebig, K., Flint, R. B., Reiss, I. K. M., Küster, H., Simons, S. H. P., Voller, S., & Taal, H. R. (2022). Knowledge gaps in late-onset neonatal sepsis in preterm neonates: a roadmap for future research. *Pediatric Research*, 91(2), 368–379. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01721-1>
- Le Huërou-Luron, I., Blat, S., & Boudry, G. (2010). Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutrition Research Reviews*, 23(1), 23–36. <https://doi.org/10.1017/S0954422410000065>
- Leggett, R. M., Alcon-Giner, C., Heavens, D., Caim, S., Brook, T. C., Kujawska, M., Martin, S., Peel, N., Axford-Palmer, H., Hoyles, L., Clarke, P., Hall, L. J., & Clark, M. D. (2019). Rapid MinION profiling of preterm microbiota and antimicrobial-resistant pathogens. *Nature Microbiology*, 5(3), 430–442.

<https://doi.org/10.1038/s41564-019-0626-z>

- Luoto, R., Ruuskanen, O., Waris, M., Kalliomäki, M., Salminen, S., & Isolauri, E. (2014). Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: A randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(2), 405–413. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.020>
- Mai, V., Torrazza, R. M., Ukhanova, M., Wang, X., Sun, Y., Li, N., Shuster, J., Sharma, R., Hudak, M. L., & Neu, J. (2013). Distortions in Development of Intestinal Microbiota Associated with Late Onset Sepsis in Preterm Infants. *PLoS ONE*, 8(1), e52876. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052876>
- Maisels, M. J., Bhutani, V. K., Bogen, D., Newman, T. B., Stark, A. R., & Watchko, J. F. (2009). Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant ≥ 35 Weeks' Gestation: An Update With Clarifications. *Pediatrics*, 124(4), 1193–1198. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0329>
- Majoli, M., Artuso, I., Serveli, S., Panella, M., Calevo, M. G., & Antonio Ramenghi, L. (2021). A key developmental step for preterm babies: achievement of full oral feeding. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 34(4), 519–525. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1610733>
- Mantaring, J., Benyacoub, J., Destura, R., Pecquet, S., Vidal, K., Volger, S., & Guinto, V. (2018). Effect of maternal supplement beverage with and without probiotics during pregnancy and lactation on maternal and infant health: a randomized controlled trial in the Philippines. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 18(1), 193. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1828-8>
- Matin, M., Homayouni-Rad, A., Mostafa-Gharehbaghi, M., Mirghafourvand, M., & Mohammad-Alizadeh-Charandabi, S. (2022). Maternal and infant probiotic administration for morbidity of very low birth weight infants: a three-arm randomized placebo-controlled trial. *European Journal of Nutrition*, 61(7), 3637–3648. <https://doi.org/10.1007/s00394-022-02905-z>
- Mihatsch, W. A., Braegger, C. P., Decsi, T., Kolacek, S., Lanzinger, H., Mayer, B., Moreno, L. A., Pohlandt, F., Puntis, J., Shamir, R., Stadtmüller, U., Szajewska, H., Turck, D., & van Goudoever, J. B. (2012). 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. *Clinical Nutrition*, 31(1), 6–15. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.09.004>
- Miller, J. L., Macedonia, C., & Sonies, B. (2007). Sex differences in prenatal oral-motor function and development. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 48(6), 465–470. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2006.tb01297.x>
- Mizuno, K., Nishida, Y., Taki, M., Hibino, S., Murase, M., Sakurai, M., & Itabashi, K. (2007). Infants With Bronchopulmonary Dysplasia Suckle With Weak Pressures to Maintain Breathing During Feeding. *Pediatrics*, 120(4), e1035–e1042. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-3567>
- Morowitz, M. J., Poroyko, V., Caplan, M., Alverdy, J., & Liu, D. C. (2010). Redefining the Role of Intestinal Microbes in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis.

- Pediatrics*, 125(4), 777–785. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3149>
- Moschopoulos, C., Kratimenos, P., Koutroulis, I., Shah, B. V., Mowes, A., & Bhandari, V. (2018). The Neurodevelopmental Perspective of Surgical Necrotizing Enterocolitis: The Role of the Gut-Brain Axis. *Mediators of Inflammation*, 2018, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2018/7456857>
- Moss, R. L., Kalish, L. A., Duggan, C., Johnston, P., Brandt, M. L., Dunn, J. C. Y., Ehrenkranz, R. A., Jaksic, T., Nobuhara, K., Simpson, B. J., McCarthy, M. C., & Sylvester, K. G. (2008). Clinical parameters do not adequately predict outcome in necrotizing enterocolitis: a multi-institutional study. *Journal of Perinatology*, 28(10), 665–674. <https://doi.org/10.1038/jp.2008.119>
- Murphy, K., Curley, D., O’Callaghan, T. F., O’Shea, C.-A., Dempsey, E. M., O’Toole, P. W., Ross, R. P., Ryan, C. A., & Stanton, C. (2017). The Composition of Human Milk and Infant Faecal Microbiota Over the First Three Months of Life: A Pilot Study. *Scientific Reports*, 7(1), 40597. <https://doi.org/10.1038/srep40597>
- Mwaniki, M. K., Atieno, M., Lawn, J. E., & Newton, C. R. (2012). Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *The Lancet*, 379(9814), 445–452. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61577-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61577-8)
- Nasief, H., Alaifan, M. A., Tamur, S., Khadawardi, K., Bahauddin, A. A., Ahmed, A., Ahmad, S., Singh, R., Alhussaini, B. H., & Hassan, A. (2024). Effectiveness of phototherapy with and without probiotics for the treatment of indirect hyperbilirubinaemia in preterm neonates: a randomised controlled trial. *Paediatrics and International Child Health*, 44(1), 24–29. <https://doi.org/10.1080/20469047.2024.2328416>
- Neu, J. (2007). Neonatal necrotizing enterocolitis: An update. *Acta Paediatrica*, 94, 100–105. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb02163.x>
- Neu, J. (2014). Necrotizing Enterocolitis: The Mystery Goes On. *Neonatology*, 106(4), 289–295. <https://doi.org/10.1159/000365130>
- Neu, J., & Pammi, M. (2018). Necrotizing enterocolitis: The intestinal microbiome, metabolome and inflammatory mediators. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 23(6), 400–405. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.08.001>
- Neu, J., & Walker, W. A. (2011). Necrotizing Enterocolitis. *New England Journal of Medicine*, 364(3), 255–264. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1005408>
- Niemarkt, H. J., de Meij, T. G. J., van de Velde, M. E., van der Schee, M. P., van Goudoever, J. B., Kramer, B. W., Andriessen, P., & de Boer, N. K. H. (2015). Necrotizing Enterocolitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(2), 436–444. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000184>
- Pammi, M., Cope, J., Tarr, P. I., Warner, B. B., Morrow, A. L., Mai, V., Gregory, K. E., Simon Kroll, J., McMurtry, V., Ferris, M. J., Engstrand, L., Lilja, H. E., Hollister, E. B., Versalovic, J., & Neu, J. (2017). Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis.

Microbiome, 5(1). <https://doi.org/10.1186/S40168-017-0248-8>

- Pannaraj, P. S., Li, F., Cerini, C., Bender, J. M., Yang, S., Rollie, A., Adisetiyo, H., Zabih, S., Lincez, P. J., Bittinger, K., Bailey, A., Bushman, F. D., Sleasman, J. W., & Aldrovandi, G. M. (2017). Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatrics*, 171(7), 647. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0378>
- Patel, R. (2016). Short- and Long-Term Outcomes for Extremely Preterm Infants. *American Journal of Perinatology*, 33(03), 318–328. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1571202>
- Platt, M. J. (2014). Outcomes in preterm infants. *Public Health*, 128(5), 399–403. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.puhe.2014.03.010>
- Pridham, K., Saxe, R., & Limbo, R. (2004). Feeding Issues for Mothers of Very Low-Birth-Weight, Premature Infants Through the First Year. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*, 18(2), 161-169.
- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., Mende, D. R., Li, J., Xu, J., Li, S., Li, D., Cao, J., Wang, B., Liang, H., Zheng, H., ... Wang, J. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464(7285), 59–65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>
- Rao, S. C., Athalye-Jape, G. K., Deshpande, G. C., Simmer, K. N., & Patole, S. K. (2016). Probiotic supplementation and late-onset sepsis in preterm infants: A meta-analysis. *Pediatrics*, 137(3). <https://doi.org/10.1542/PEDS.2015-3684/81444>
- Rautava, S. (2007). Potential uses of probiotics in the neonate. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 12(1), 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2006.10.006>
- Rautava, S. (2020). *Milk Microbiome and Neonatal Colonization: Overview*, 94, 65–74. <https://doi.org/10.1159/000505030>
- Rautava, S., Luoto, R., Salminen, S., & Isolauri, E. (2012). Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 9(10), 565–576. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.144>
- Robertson, C., Savva, G. M., Clapuci, R., Jones, J., Maimouni, H., Brown, E., Minocha, A., Hall, L. J., & Clarke, P. (2020). Incidence of necrotising enterocolitis before and after introducing routine prophylactic Lactobacillus and Bifidobacterium probiotics. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 105(4), 380–386. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-317346>
- Rutayisire, E., Huang, K., Liu, Y., & Tao, F. (2016). The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterology*, 16(1), 86. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0498-0>
- Salzman, N. H., & Bevins, C. L. (2013). Dysbiosis—A consequence of Paneth cell

- dysfunction. *Seminars in Immunology*, 25(5), 334–341. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2013.09.006>
- Satar, M., Engin Arısoy, A., & Çelik, İ. H. (2018). Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı Ve Tedavi Rehberi. In *Türk Pediatri Ars*, 1, 88–100.
- Selkig, J., Wong, P., Zhang, X., & Pettersson, S. (2014). Metabolic tinkering by the gut microbiome. *Gut Microbes*, 5(3), 369–380. <https://doi.org/10.4161/gmic.28681>
- Sharif, S., Meader, N., Oddie, S. J., Rojas-Reyes, M. X., & McGuire, W. (2020). Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(10). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005496.pub5>
- Sharma, D., Shastri, S., & Sharma, P. (2017). Role of lactoferrin in neonatal care: a systematic review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 30(16), 1920–1932. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1232384>
- Şirvan Çetin, B., Çelebi, S., Özkan, H., Köksal, N., Salı, E., Çelik, T., Topçu, M., Aslan, T., & Hacımustafaoğlu, M. (2015). Stenotrophomonas maltophilia Outbreak in Neonatal Intensive Care Unit and Outbreak Management. *Journal of Pediatric Infection*, 9(4), 147–152. <https://doi.org/10.5152/ced.2015.2180>
- Soll, R. F. (2010). Probiotics: Are We Ready for Routine Use? *Pediatrics*, 125(5), 1071–1072. <https://doi.org/10.1542/PEDS.2010-0643>
- Sowden, M., van Niekerk, E., Bulabula, A. N. H., Twisk, J., & van Weissenbruch, M. M. (2022). Effect of a Multi-Strain Probiotic on Growth and Time to Reach Full Feeds in Preterm Neonates. *Nutrients*, 14(21), 4658. <https://doi.org/10.3390/nu14214658>
- Spencer, A. U., Kovacevich, D., McKinney-Barnett, M., Hair, D., Canham, J., Maksym, C., & Teitelbaum, D. H. (2008). Pediatric short-bowel syndrome: the cost of comprehensive care. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 88(6), 1552–1559. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26007>
- Spong, C. Y. (2013). Defining “Term” Pregnancy. *JAMA*, 309(23), 2445. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.6235>
- Stewart, C. J., Embleton, N. D., Marrs, E. C. L., Smith, D. P., Fofanova, T., Nelson, A., Skeath, T., Perry, J. D., Petrosino, J. F., Berrington, J. E., & Cummings, S. P. (2017). Longitudinal development of the gut microbiome and metabolome in preterm neonates with late onset sepsis and healthy controls. *Microbiome*, 5(1), 75. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0295-1>
- Stewart, D. L., Barfield, W. D., Cummings, J. J., Adams-Chapman, I. S., Aucott, S. W., Goldsmith, J. P., Hand, I. L., Juul, S. E., Poindexter, B. B., & Puopolo, K. M. (2019). Updates on an At-Risk Population: Late-Preterm and Early-Term Infants. *Pediatrics*, 144(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2760>
- Stoll, B. J., Hansen, N., Fanaroff, A. A., Wright, L. L., Carlo, W. A., Ehrenkranz, R. A., Lemons, J. A., Donovan, E. F., Stark, A. R., Tyson, J. E., Oh, W., Bauer, C. R., Korones, S. B., Shankaran, S., Laptook, A. R., Stevenson, D. K., Papile, L.-A., &

- Poole, W. K. (2002). Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 110(2), 285–291. <https://doi.org/10.1542/peds.110.2.285>
- Stoll, B. J., Hansen, N. I., Adams-Chapman, I., Fanaroff, A. A., Hintz, S. R., Vohr, B., & Higgins, R. D. (2004). Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-Birth-Weight Infants With Neonatal Infection. *JAMA*, 292(19), 2357–2365. <https://doi.org/10.1001/JAMA.292.19.2357>
- Stoll, B. J., Hansen, N. I., Bell, E. F., Shankaran, S., Laptook, A. R., Walsh, M. C., Hale, E. C., Newman, N. S., Schibler, K., Carlo, W. A., Kennedy, K. A., Poindexter, B. B., Finer, N. N., Ehrenkranz, R. A., Duara, S., Sánchez, P. J., O’Shea, T. M., Goldberg, R. N., Van Meurs, K. P., ... Higgins, R. D. (2010). Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 126(3), 443–456. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2959>
- Stoll, B. J., Hansen, N. I., Sánchez, P. J., Faix, R. G., Poindexter, B. B., Van Meurs, K. P., Bizzarro, M. J., Goldberg, R. N., Frantz, I. D., Hale, E. C., Shankaran, S., Kennedy, K., Carlo, W. A., Watterberg, K. L., Bell, E. F., Walsh, M. C., Schibler, K., Laptook, A. R., Shane, A. L., ... Higgins, R. D. (2011). Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Streptococcal and E. coli Disease Continues. *Pediatrics*, 127(5), 817–826. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2217>
- Sullivan, S., Schanler, R. J., Kim, J. H., Patel, A. L., Trawöger, R., Kiechl-Kohlendorfer, U., Chan, G. M., Blanco, C. L., Abrams, S., Cotten, C. M., Laroia, N., Ehrenkranz, R. A., Dudell, G., Cristofalo, E. A., Meier, P., Lee, M. L., Rechtman, D. J., & Lucas, A. (2010). 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. *The Journal of Pediatrics*, 156(4), 562-567.e1. <https://doi.org/10.1016/J.JPEDS.2009.10.040>
- Sun, J., Marwah, G., Westgarth, M., Buys, N., Ellwood, D., & Gray, P. H. (2017). Effects of Probiotics on Necrotizing Enterocolitis, Sepsis, Intraventricular Hemorrhage, Mortality, Length of Hospital Stay, and Weight Gain in Very Preterm Infants: A Meta-Analysis. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 8(5), 749–763. <https://doi.org/10.3945/AN.116.014605>
- TC.Sağlık Bakanlığı. (2023). T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2021. <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/45316,siy2021-turkcepdf.pdf?0>
- Thomas, D. W., & Greer, F. R. (2010). Probiotics and Prebiotics in Pediatrics. *Pediatrics*, 126(6), 1217–1231. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2548>
- Tremaroli, V., & Bäckhed, F. (2012). Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 489(7415), 242–249. <https://doi.org/10.1038/nature11552>
- Tsai, M.-H., Hsu, J.-F., Chu, S.-M., Lien, R., Huang, H.-R., Chiang, M.-C., Fu, R.-H., Lee, C.-W., & Huang, Y.-C. (2014). Incidence, Clinical Characteristics and Risk Factors for Adverse Outcome in Neonates With Late-onset Sepsis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 33(1), e7–e13.

<https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182a72ee0>

- UNICEF. (2023). *150 million babies born preterm in the last decade*. <https://www.unicef.org/turkiye/en/press-releases/150-million-babies-born-preterm-last-decade>
- Ursell, L. K., Metcalf, J. L., Parfrey, L. W., & Knight, R. (2012). Defining the human microbiome. *Nutrition Reviews*, 70, S38–S44. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x>
- Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E., & Spector, T. D. (2018). Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*, 361. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>
- Vallabhaneni, S., Walker, T. A., Lockhart, S. R., Ng, D., Branch, I. D. P., Chiller, T., Melchreit, R., Brandt, M. E., & Smith, R. M. (2015). Fatal gastrointestinal mucormycosis in a premature infant associated with a contaminated dietary supplement—Connecticut, 2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 64(6), 155.
- van Best, N., Trepels-Kottek, S., Savelkoul, P., Orlikowsky, T., Hornef, M. W., & Penders, J. (2020). Influence of probiotic supplementation on the developing microbiota in human preterm neonates. *Gut Microbes*, 12(1), 1826747. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1826747>
- van den Akker, C. H. P., van Goudoever, J. B., Shamir, R., Domellöf, M., Embleton, N. D., Hojsak, I., Lapillonne, A., Mihatsch, W. A., Berni Canani, R., Bronsky, J., Campoy, C., Fewtrell, M. S., Fidler Mis, N., Guarino, A., Hulst, J. M., Indrio, F., Kolaček, S., Orel, R., Vandenplas, Y., ... Szajewska, H. (2020). Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Pr. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 70(5), 664–680. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002655>
- Vázquez, E., Barranco, A., Ramírez, M., Gruart, A., Delgado-García, J. M., Martínez-Lara, E., Blanco, S., Martín, M. J., Castanys, E., Buck, R., Prieto, P., & Rueda, R. (2015). Effects of a human milk oligosaccharide, 2'-fucosyllactose, on hippocampal long-term potentiation and learning capabilities in rodents. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 26(5), 455–465. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.11.016>
- Viswanathan, S., Lau, C., Akbari, H., Huyen, C., & Walsh, M. C. (2016). Survey and evidence based review of probiotics used in very low birth weight preterm infants within the United States. *Journal of Perinatology*, 36(12), 1106–1111. <https://doi.org/10.1038/jp.2016.144>
- Walker, W. A., & Iyengar, R. S. (2015). Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. *Pediatric Research*, 77(1–2), 220–228. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.160>
- Wang, M. L., Dorer, D. J., Fleming, M. P., & Catlin, E. A. (2004). Clinical Outcomes of Near-Term Infants. *Pediatrics*, 114(2), 372–376.

<https://doi.org/10.1542/peds.114.2.372>

- Wejryd, E., Marchini, G., Frimmel, V., Jonsson, B., & Abrahamsson, T. (2019). Probiotics promoted head growth in extremely low birthweight infants in a double-blind placebo-controlled trial. *Acta Paediatrica*, 108(1), 62–69. <https://doi.org/10.1111/apa.14497>
- WHO, World Health Organization (2012). *Born too soon: the global action report on preterm birth*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241503433>
- Wopereis, H., Oozeer, R., Knipping, K., Belzer, C., & Knol, J. (2014). The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatric Allergy and Immunology*, 25(5), 428–438. <https://doi.org/10.1111/pai.12232>
- Yıldız Karaahmet, A., Dolgun, G., & Özen, M. (2022). Probiotics added to maternal nutrition affect infantile colic symptoms and fecal microbiota profile: a single-blind randomized controlled study. *Clinical and Experimental Pediatrics*, 65(11), 547–554. <https://doi.org/10.3345/cep.2022.00766>
- Zaidi, A. Z., Moore, S. E., & Okala, S. G. (2021). Impact of Maternal Nutritional Supplementation during Pregnancy and Lactation on the Infant Gut or Breastmilk Microbiota: A Systematic Review. *Nutrients*, 13(4), 1137. <https://doi.org/10.3390/nu13041137>
- Zhang, W., Wang, S., Xing, Y., Wang, H., Fu, B., Long, M., & Cao, J. (2022). Clinical efficacy of probiotics on feeding intolerance in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Translational Pediatrics*, 11(2), 229–238. <https://doi.org/10.21037/tp-21-624>

EKLER

EK-3 : BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

(GİRİŞİM GRUBU)

Çalışmanın Adı: Anne Diyetine Eklenen Probiyotiğin Preterm Bebeklerde Bazı Hastalıkların Görülme Durumu ve Bağırsak İçeriğine Etkisi

Aşağıda bilgileri yer almakta olan çalışmaya katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı verirsiniz, **Çalışmaya Katılma Onayı** Formu'nu imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir.

Çalışmanın Konusu ve Amacı: Anne sütü ile beslenen preterm bebeklerin annelerine verilen probiyotiğin bebekler üzerindeki yararları incelenecektir.

Çalışma İşlemleri: Verilerin toplanmasında anket kullanılacaktır. Sizden günde 1 defa olmak üzere araştırmacı tarafından temin edilecek olan 80 ml (bir çay bardağı) probiyotik ürün tüketmeniz istenecektir. Ayrıca bu süreçte bebeğinizi sadece anne sütü ile beslemeniz gerekmektedir. Eğer 1 günden daha uzun bir süre bebeğinize anne sütü vermeyecek olursanız veya 1 defadan fazla probiyotik almayı unutursanız çalışma dışı bırakılacaksınız.

Çalışmaya Katılmamanın Olası Yararları Nelerdir?

Bu çalışmaya katılımınız sayesinde preterm bebeklerin sağlığına önemli katkılar sağlayacaksınız. Sizlerden alınan bilgilerle bu bebeklerin hastalıktan korunması ve daha çabuk iyileşmesi açısından önemli sonuçlara ulaşılması hedeflenmektedir.

Kişisel Bilgilerim Nasıl Kullanılacak?

Kişisel bilgileriniz hiçbir yerde kullanılmayacaktır. Çalışmada anket ve ölçek sorularına verdiğiniz yanıtlarda ve çalışmanın tamamında kimlik veya kişisel bilgileriniz yer almayacaktır.

Soru ve Problemler İçin Başvurulacak Kişiler:

1. Öğr.Gör.Filiz Solmaz Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
2. Dr. Öğr. Üyesi Zerrin Çiğdem Tel

Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıdaki bilgileri ilgili araştırmacı ile ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorum ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Araştırmacı, saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllü Adı Soyadı:

Tarih ve İmza:

Telefon:

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU (BGOF)
(KONTROL GRUBU)

Çalışmanın Adı: Anne Diyetine Eklenen Probiyotiğin Preterm Bebeklerde Bazı Hastalıkların Görülme Durumu ve Bağırsak İçeriğine Etkisi

Aşağıda bilgileri yer almakta olan çalışmaya katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamamız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı verirsiniz, **Çalışmaya Katılma Onayı** Formu'nu imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir.

Çalışmanın Konusu ve Amacı: Anne sütü ile beslenen preterm bebeklerin annelerine verilen probiyotiğin bebekler üzerindeki yararları incelenecektir.

Çalışma İşlemleri: Verilerin toplanmasında anket kullanılacaktır. Bu çalışmada siz ve bebeğiniz kontrol grubu olarak yer almaktasınız. Size verilecek anketteki bilgileri içtenlikle doldurmanız istenmektedir. Çalışma süresince sizin ve bebeğinizin dosyadan elde edilen bazı bilgileri kullanılacaktır (bebeğinizin: boy, kilo, bilirubin düzeyi, oral beslenmeye geçiş zamanı, fototerapi alma süresi ve taburculuk süresi vb)

Çalışmaya Katılmamanın Olası Yararları Nelerdir?

Bu çalışmaya katılımınız sayesinde preterm bebeklerin sağlığına önemli katkılar sağlayacaksınız. Sizlerden alınan bilgilerle bu bebeklerin hastalıktan korunması ve daha çabuk iyileşmesi açısından önemli sonuçlara ulaşılması hedeflenmektedir.

Kişisel Bilgilerim Nasıl Kullanılacak?

Kişisel bilgileriniz hiçbir yerde kullanılmayacaktır. Çalışmada anket ve ölçek sorularına verdiğiniz yanıtlarda ve çalışmanın tamamında kimlik veya kişisel bilgileriniz yer almayacaktır.

Soru ve Problemler İçin Başvurulacak Kişiler:

1. Öğr.Gör.Filiz Solmaz
Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
2. Dr. Öğr. Üyesi Zerrin Çiğdem

Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıdaki bilgileri ilgili araştırmacı ile ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorum ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Araştırmacı, saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllü Adı Soyadı:

Tarih ve İmza:

Telefon:

EK-4 : ANNE VE BEBEK TANITICI BİLGİ FORMU

VERİ TOPLAMA FORMU

Sayın anneler bu araştırma ile “Anne Beslenmesine Eklenen Probiyotiğin Preterm Bebeklerde Nekrotizan Enterokolit ve Sepsis Görülme Durumu ile Bağırsak Mikrobiyota İçeriğine Etkisi”nin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Anketi doldurmanız yaklaşık 8-10 dakika sürecektir. Araştırmaya katılmak gönüllülük esasına dayanmaktadır. Araştırma sırasında size ait bilgilerin gizliliğine önem verilecek, vermiş olduğunuz bilgiler kesinlikle başka bir kişi ya da kurum ile paylaşılmayacak, sadece eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Verilerin güvenilirliği için soruları samimiyetle cevaplamanız araştırma sonuçlarının güvenilirliği açısından önemlidir. Yardımlarınız için teşekkür ederiz.

Anket no: _____ Anket tarihi: __/_____/_____

A.SOSYO DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

1. Annenin yaşı (yıl) Babanı Yaşı :
2. Annenin eğitim durumu: () Okuryazar, () Temel eğitim, () Orta eğitim, () Üniversite
3. Babanın eğitim durumu: () Okuryazar, () Temel eğitim, () Orta eğitim () Üniversite
4. Annenin çalışma durumu: () Çalışıyor () Çalışmıyor
5. Gelir durumu: 1-Gelir gideri karşılamıyor 2 Geliri giderine eşit 3 Geliri giderinden fazla
6. Aile tipi: (1) Çekirdek (2) Geniş (3) Parçalanmış aile
7. Annenin gebelik öncesi sigara kullanma durumu (1) Evet () Hayır
8. Babanın sigara kullanma durumu (1) Evet () Hayır

B.GEBELİK DÖNEMİNE AİT ÖZELLİKLER

9. Annenin gebelikte yaşadığı mide-bağırsak problemi () Var () Yok
10. Gebeliğe ilişkin hastalık\rahatsızlık mevcut mu?
() Evet Açıklayın..... () Hayır
11. Gebeliğin planlanma durumu: () Planlı () Plansız
12. GPAY: Gebelik Sayısı _____Doğum Sayısı _____Düşük/Küretaj Sayısı _____
Yaşayan Çocuk Sayısı _____

13. Gebelik süresince antibiyotik kullandınız mı? () Evet () Hayır

14. Annenin doğuma ilişkin sorunları ___

15. Doğum yaptığınız tarih_____/_____/_____Saat: __

16. Doğum şekli () NVSD(Normal Doğum) () Sezaryen doğum

C.YENİDOĞANA AİT ÖZELLİKLER

1. Bebeğin cinsiyeti: () Kız () Erkek

2. Gestasyon yaşı:___hafta/ Son adet tarihi/...../.....

3. () SGA () AGA () LGA

4. Bebeğin vücut ağırlığı:___cm

5. Bebeğin baş çevresi: _cm



EK-5 : BEBEK İZLEM FORMU

D. YENİDOĞANA AİT ÖZELLİKLER

Bebeğin bilirübin düzeyi

Ölçüm tarihi	İndirekt Bil mg/dl	Fototerapi alma süresi

Ölçüm tarihi	Vücut Ağırlığı(gr)	Baş Çevresi(cm)
Doğumda		
1.Hafta		
2.Hafta		
3.Hafta		

Bebeğin oral beslenmeye geçiş zamanıgün
Bebeğin fototerapi alma durumu	() Evet() Hayır
Bebeğin fototerapi alma süresi(toplam)saat
Mekanik ventiltör ile solunum desteği alma süresigün
Nazal CPAP ile solunum desteği alma süresigün
Taburculuk tarihigün
Notlar:	

EK-6 : PROBİYOTİK ÜRÜN İZLEM FORMU

1. Annenin adı soyadı:
2. Yaşı:
3. Bebeğin cinsiyeti:
4. Bebeğin gestasyonel haftası:
5. Probiyotik ürüne başlama tarihi:

PROBİYOTİK ÜRÜN TÜKETİLİRKEN DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN NOKTALAR

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.
EVET																					
HAYIR																					
SAAT:																					

1. Probiyotik ürünü mutlaka buzdolabında muhafaza ediniz.
2. Her gün aynı saatte ve tok karna tüketiniz. Probiyotik ürünü aldıktan sonra 1 saat boyunca hiçbir şey yiyip içmeyiniz.
3. Antibiyotik kullanmanız durumunda mutlaka haber veriniz ve
4. Antibiyotik kullanıyorsanız probiyotik ile arasında en az 2 saat zaman geçmiş olmasına dikkat edin.
5. Probiyotik ürünü 21 gün boyunca kesintisiz kullanınız.
6. **Ve en önemlisi bu süreçte bebeğinize sadece anne sütü vermelisiniz!!!!!!**

EK-7 : PROBİYOTİK ÜRÜN BİLGİ FORMU

PROBİYOTİK ÜRÜN BİLGİSİ

“ÜRÜN KATALOG BİLGİSİ

İşletme Kayıt No
39-0021

Net Miktar (g/ml)
80

Menşei
TÜRKİYE

İçindekiler

İçindekiler: İnek sütü, laktaz enzimi, yoğurt mayası ve probiyotik bakteri(Activia'nın içeriğinde; lactobacillus bulgaricus, streptococcus thermophilus, lactococcus lactis ve kendi probiyotik bakterisi olan bifidobacterium lactis bulunur)

Alerjen Uyarısı
süt içerir

Saklama Koşulları
3-8 °C muhafaza ediniz

Gıda İşletmecisi / Üretici / İthalatçı / Dağıtıcı
DANONE TIKVEŞLİ GIDA VE İÇECEK SAN.VE TİC.A.Ş.

Kaynak: <https://www.activiaturkiye.com/urunlerimiz/probiyotik-shotlar/x2-probiyotik-shotlar/shot-sade/> erişim tarihi:21.11.2022



EK-10 : ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Filiz Solmaz
Uyruğu : TC

EĞİTİM

Derece	Adı	Bitirme Yılı
Üniversite	: Harran Üniversitesi	2011
Yüksek Lisans	: Harran Üniversitesi	2018
Doktora	: Hasan Kalyoncu Üniversitesi	2024

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2006-2019	Harran Üniversitesi	Hemşire
2019-Halen	Harran Üniversitesi	Öğretim Görevlisi

UZMANLIK ALANI

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği

YABANCI DİLLER

İngilizce ve Arapça

YAYINLAR

A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

1. Elmaoğlu E., Coşkun AB., Solmaz F., Akyiğit Albayrak E., Çiğdem Zerrin (2022). COVID-19 Pandemi Sürecinde Çocuklardaki İnternet Bağımlılığının Beden Kitle İndeksi ve Ebeveynlik Stresine Etkisi. Journal 10.29228/Inursing.64517
2. Solmaz A., Karataş H., Ercan TMF., Erat T., Solmaz F., Kandemir H. (2022). Anxiety in Paediatric Patients Diagnosed with COVID-19 and the Affecting Factors. Journal of Tropical Pediatrics, 68, Doi: 10.1093/tropej/fmac018
3. Solmaz A., Ercan TMF., Erat T., Solmaz F. (2022). The Role of Some Parameters in Diagnosis in the Absence of PCR in the Children with COVID-19. Konuralp Tıp Dergisi, Doi: 10.18521/ktd.1034760
4. Solmaz A., Kılıçaslan F., Solmaz F., Ercan TMF. (2021). Quality of Life, Anxiety and Depression Levels in Patients with Childhood Epilepsy. Annals of Medical Research, 28(9), 1785-1790., Doi: 10.5455/annalsmedres.2020.12.1187

5. Solmaz F., Karataş H., Kandemir H., Solmaz A. (2021). Depression, Loneliness and Factors Influencing in Syrian Refugee Children. *International Journal of Clinical Practice*, 75(5), Doi: 10.1111/ijcp.14039
6. Solmaz A., Demir A., Gümüş H., Aksoy M., Solmaz F. (2020). Neutrophil/Lymphocyte Ratios, Platelet/Lymphocyte Ratios, and Mean Platelet Volume Values in Patients with Measles. *Cureus*, 12(1), Doi: 10.7759/cureus.6607
7. Kandemir H., Karataş H., Çeri V., Solmaz F., Basmacı Kandemir S., Solmaz A.(2018). Prevalence of war-related adverse events, depression and anxiety among Syrian refugee children settled in Turkey. *European Child Adolescent Psychiatry*, 27(11), 1513-1517., Doi: 10.1007/s00787-018-1178-0

B. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

1. Kaya R., Kaplan V., Solmaz F., Yılmaz Y., Düken ME. (2024). Just-inTime Adaptive Interventions for Depression. *Psikiyatride Guncel Yaklasimler - Current Approaches in Psychiatry*, 16, Doi: 10.18863/pgy.1407401 (Kontrol No: 8965222)

C. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler

1. Solmaz A., Karataş H., Ercan Tuğba Meliha Fatma, Erat Tuğba, Solmaz Filiz, Kandemir Hasan (2022). Covid-19 Tanısı Almış Çocuk ve Ergenlerde Anksiyete ve Etkileyen Faktörler. 3. Uluslararası Akdeniz Pediatri Hemşireliği Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)
2. Solmaz F., Çiğdem Z., Akyiğit Albayrak E. (2023). Anne Diyetine Eklenen Probiyotığın Preterm Bebeklerde Nekrotizan Enterokolit ve Sepsis Görülme Durumu ile Bağırsak Mikrobiyota İçeriğine Etkisi Üzerine Bir İnceleme. 4. Uluslararası Akdeniz 3. Uluslararası 8. Ulusal Pediatri Hemşireliği Kongresi (Özet Bildiri/Poster)
3. Çoban A., Çiğdem Z., Solmaz F. (2023). A Study On The Effect Of Anxiety On 2 Acute Pain And Nausea-Vomiting in Post-Surgery Children. 11. Çukurova Uluslararası Bilimsel Araştırmalar Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)
4. Okşak N., Ersin F., Solmaz F. (2017). Hipertansiyonlu Bireylerin Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Tedavi (GTAT) Yöntemlerini Kullanma Durumu ve Etkileyen Faktörler. 1.Uluslararası 4. Ulusal Kültürlerarası Hemşirelik Kongresi (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)

D. Yazılan ulusal/uluslararası kitaplar veya kitaplardaki bölümler

1. Çocuklar ve Aileleri İçin Hemşirelik Bakımı, Bölüm adı:(Nörolojik ve Serebral Sorunu Olan Çocuk ve Ailesi) (2024)., Solmaz F., Karataş H., Nobel Tıp Kitabevleri, Basım sayısı:1, Sayfa Sayısı 11111, ISBN:978-XXXXXX, Türkçe(Bilimsel Kitap).