

T.C.

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PROBİYOTİKLERİN YENİDOĞAN SARILIĞI ÜZERİNE
ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erdal IRMAK

Trabzon

2015

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PROBİYOTİKLERİN YENİDOĞAN SARILIĞI ÜZERİNE
ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erdal IRMAK

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mehmet MUTLU

Trabzon

2015

TEŞEKKÜR

Tıp ve Pediatri gibi liyakatı zor, her şeyden önce sevgi, fedakârlık, özveri ve emek gerektiren bu hayat tercihinde, bu sanatı bana öğreten, öğretirken çoğu zaman sabrına ve sevgisine ihtiyaç duyduğum ve bu sabır ile sevgiyi benden esirgemeyen saygıdeğer hocalarıma,

Öğrenciliğim ve asistanlığım boyunca bana dair inancını ve güvenini kaybetmeden, vazgeçmeyi düşündüğüm nadir anlarda dahi desteğini ve inancını esirgemeyen eşime ve aileme,

Daha iyi bir baba olmak için ayırmam gereken zamandan feragat edip diğer çocuklar için mesai harcarken daha iyi bir doktor olmam için kendinden feragat eden oğluma,

Bu tez çalışmasının sağlıklı bir şekilde yürütülmesi için el birliği ile destek veren Pediatri bölümündeki çalışma arkadaşlarıma, yardımcı sağlık personeline, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ekibine,

Çalışmanın her aşamasında desteklerini, yardımlarını ve bilgisini esirgemeyen ve böyle bir akademik çalışmada birlikte çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Yakup ASLAN'a ve Doç. Dr. Mehmet MUTLU'ya çok teşekkür ediyorum.

ÖZET

PROBİYOTİKLERİN YENİDOĞAN SARILIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

Amaç: Yenidoğan bebekler çeşitli nedenlerle, bilirubin yükselmesi ve buna bağlı nörotoksite açısından diğer yaş gruplarına göre risk altındadırlar. Bu nedenlerin en önemlilerinden biri bilirubinün enterohepatik dolaşımının (EHD) artışıdır. EHD total serum bilirubin düzeyine yaklaşık %30 oranında ek yük getirmektedir. İntestinal mikroflora EHD'ı etkileyen önemli faktörlerden biridir. Bu çalışmada; normal spontan vajinal yol (NSVY) ile doğan ve sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde, doğumdan hemen sonra başlanan probiyotik desteğinin yenidoğan sarılığı üzerine etkileri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde miadında ve NSVY ile doğmuş sadece anne sütü ile beslenen, 75'i çalışma ve 75'i kontrol grubunda yer almak üzere toplam 150 sağlıklı yenidoğan alındı. Çalışma grubundaki yenidoğanlara doğumdan hemen sonra, sıvı damla formunda probiyotik (*Lactobacillus rhamnosus* GG 10^9 CFU içeren Maflor® damla, Mamsel ilaç, Türkiye), günde bir kez beş damla olacak şekilde ağız yolu ile 10 gün süre ile verildi. Kontrol grubundaki yenidoğanlara ise yine doğumdan hemen sonra başlanmak üzere serum fizyolojik içeren sıvı damladan, günde bir kez beş damla olacak şekilde ağız yolu ile verildi. Her iki grupta yer alan vakalardan rutin incelemelerin yanı sıra kord, 3., 5. ve 10. bilirubin değerleri ölçüldü. Bütün vakaların dışkılama sıklıkları kaydedildi.

Bulgular: Probiyotik alan grupta; 3., 5. ve 10. günlerde ölçülen ortalama total bilirubin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ($p<0.05$), ortalama dışkılama sayısı ise, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.05$). Dışkılama sıklığı ile total serum bilirubin düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı (3. gün ($r:-0,804$, $p:<0,001$), 5. gün ($r:-0,818$, $p:<0,001$) ve 10. gün ($r:-0,648$, $p:<0,001$)). Çalışmaya alınan yenidoğanların hiçbirinde tedavi gerektirecek düzeyde hiperbilirubinemi saptanmadı.

Sonuç: Doğumdan hemen sonra başlanan probiyotik desteği bilirubin metabolizmasını olumlu yönde etkileyebilir ve hiperbilirubinemi riskini azaltabilir. Probiyotiklerin bu olumlu etkisinin, dışkı sayısını artırma ve muhtemelen β glukuronidaz aktivitesinin baskılanmasına bağlı olarak bilirubinün enterohepatik dolaşımının azalması ile ilgili olduğu düşünülmüştür.

SUMMARY

THE EFFECTS OF PROBIOTICS ON NEWBORN JAUNDICE

AIM: Newborn babies are at greater risk compared to other age groups for various reasons in terms of bilirubin elevation and associated neurotoxicity. One of the most important reasons for this is increased enterohepatic circulation (EHC) of bilirubin. EHC imposes an extra burden of approximately 30% on total serum bilirubin levels. Intestinal microflora are the main factor affecting EHC. This study investigated the effects of probiotic support started immediately after birth on newborn jaundice in babies born by normal spontaneous vaginal delivery (NSVD) and receiving only mother's milk.

Materials and Methods: 150 healthy newborns born on term and by NSVD at the Karadeniz Technical University Medical Faculty Gynecology and Obstetrics Department and receiving only mother's milk were divided into study and control groups of 75 members each. Immediately after birth, newborns in the study group received probiotics in liquid drop form (Maflor® drops containing *Lactobacillus rhamnosus* GG 10^9 CFU, Mamsel Ilaç, Turkey), at a dosage of 5 drops a day, orally, for 10 days. Newborns in the control group received fluid drops containing saline solution, starting immediately after birth, at 5 drops a day, orally, for 10 days. In addition to routine investigations, cord, 3rd day, 5th day and 10th day bilirubin levels were measured in all subjects from both groups. Defecation frequency was recorded for all subjects.

Results: Mean total bilirubin levels on days 3, 5 and 10 were statistically significantly lower in the prebiotic group compared to the control group ($p < 0.05$), while mean defecation frequency was significantly higher ($p < 0.05$). A negative correlation was determined between defecation frequency and total serum bilirubin level (3rd day ($r: -0.804$, $p < 0.001$), 5th day ($r: -0.818$, $p < 0.001$) and 10th day ($r: -0.648$, $p < 0.001$)). No hyperbilirubinemia high enough to require treatment was determined in any newborn.

Conclusion: Probiotic support initiated immediately after birth has a positive effect on bilirubin metabolism and can reduce the risk of hyperbilirubinemia. This positive effect of probiotics may be related to increasing numbers of defecations and reducing EHC of bilirubin in association with probable suppression of β -glucuronidase activity.

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----|
| TEŞEKKÜR..... | I |
| ÖZET | II |
| SUMMARY | III |
| İÇİNDEKİLER | IV |
| TABLolar DİZİNİ | VII |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | IX |
| KISALTMALAR | X |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1 Bilirubin metabolizması | 3 |
| 2.1.1 Bilirubin Sentezi..... | 3 |
| 2.1.2 Bilirubin Plazmada Taşınması..... | 5 |
| 2.1.3 Bilirubin Karaciğere Alınması | 5 |
| 2.1.4 Bilirubin Konjugasyonu | 6 |
| 2.1.5 Bilirubin Atılımı | 6 |
| 2.1.6 Enterohepatik Dolaşım | 7 |
| 2.2. Yenidoğan Sarılığı..... | 9 |
| 2.2.1 Yenidoğan Sarılığının Tanımı | 9 |
| 2.2.2 Yenidoğan Sarılıklı Bebeğin Değerlendirilmesi..... | 9 |
| 2.2.3 Yenidoğanlarda Sarılık Nedenleri | 18 |
| Patolojik olmayan Sarılık Nedenleri | 18 |
| Fizyolojik hiperbilirubinemi | 18 |

| | |
|---|----|
| 2.2.4 Patolojik Sarılık Nedenleri..... | 19 |
| 2.2.5 Enterohepatik Dolaşıma Bağlı Patolojik Sarılık Nedenleri | 20 |
| Emzirmeye Bağlı Sarılıklar..... | 20 |
| Yetersiz Anne Sütü Verilmesine Bağlı Gelişen Sarılık | 21 |
| Anne Sütü Sarılığı..... | 21 |
| 2.2.6 Sarılık Tedavisi | 22 |
| Fototerapi | 22 |
| Kan değişimi | 22 |
| Farmakolojik Tedavi | 22 |
| Bilirubin Klirensinin Normal Metabolik Yolla Hızlandırılması..... | 22 |
| Bilirubin Oluşumunun Engellenmesi..... | 23 |
| Enterohepatik Dolaşımın Azaltılması | 23 |
| 2.3 Probiyotikler..... | 24 |
| 2.3.1. Probiyotiklerin Tanımı ve Tarihçesi..... | 24 |
| 2.3.2. Probiyotiklerin Özellikleri | 25 |
| 2.3.3. Probiyotiklerin İşlevleri | 26 |
| 2.3.4. Probiyotik Mikroorganizmaların Etki Mekanizması | 27 |
| 2.3.5. Probiyotik Mikroorganizmaların Uygulama Alanları..... | 28 |
| 2.3.6. Probiyotik Mikroorganizmaların Genel Pediatri Uygulama Alanları | 29 |
| 2.3.7. Probiyotik Mikroorganizmaların Yenidoğanlarda Uygulama Alanları | 29 |
| 2.3.8. Probiyotiklerin Güvenilirliği ve Komplikasyonlar | 30 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM..... | 32 |

| | |
|--|----|
| 3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi ve Özellikleri | 32 |
| 3.2. Araç, Gereç ve Laboratuvar Yöntemleri | 34 |
| 3.3. İstatistiksel Analiz | 35 |
| 4. BULGULAR | 36 |
| 5. TARTIŞMA..... | 48 |
| 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER | 57 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 59 |



TABLolar DİZİNİ

| | | |
|------------------|--|----|
| Tablo 1: | Kramer'in belirlemiş olduğu dermal zonlara göre ortalama bilirubin değerleri..... | 10 |
| Tablo 2: | Hiperbilirubinemili bir yenidoğanın değerlendirilmesi..... | 11 |
| Tablo 3: | Gestasyon yaşı >35 hafta olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi gelişimi açısından risk faktörleri..... | 13 |
| Tablo 4: | Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar | 25 |
| Tablo 5: | alışmaya alınan yenidoğanların ve annelerinin demografik zellikleri..... | 36 |
| Tablo 6: | alışmaya alınan yenidoğanların günlere göre ağırlık değerleri..... | 37 |
| Tablo 7: | alışmaya alınan yenidoğanların rutin tarama testleri..... | 37 |
| Tablo 8: | alışmaya alınan yenidoğanların günlere göre bilirubin düzeyleri.... | 38 |
| Tablo 9: | Grup 1'de yer alan vakaların cinsiyete göre bilirubin düzeyleri..... | 39 |
| Tablo 10: | Grup 2'de yer alan vakaların cinsiyete göre bilirubin düzeyleri..... | 40 |
| Tablo 11: | Grup 1 ve Grup 2'de yer alan erkek vakalarda ölçülen ortalama bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması..... | 40 |
| Tablo 12: | Grup 1 ve Grup 2'de yer alan kız vakalarda ölçülen ortalama bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması..... | 40 |
| Tablo 13: | Grup 1'de yer alan vakaların annelerinin parite durumuna göre bilirubin düzeyleri..... | 41 |
| Tablo 14: | Grup 2'de yer alan vakaların annelerinin parite durumuna göre bilirubin düzeyleri..... | 41 |
| Tablo 15: | Grup 1 ve Grup 2'de yer alan primipar vakalarda ölçülen ortalama bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması..... | 42 |
| Tablo 16: | Grup 1 ve Grup 2'de yer alan multipar vakalarda ölçülen ortalama bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması..... | 42 |

| | | |
|------------------|---|----|
| Tablo 17: | Grup 1’de yer alan vakaların matürite derecesine göre bilirubin düzeyleri..... | 42 |
| Tablo 18: | Grup 2’de yer alan vakaların matürite derecesine göre bilirubin düzeyleri..... | 43 |
| Tablo 19: | Grup 1 ve Grup 2’de yer alan erken term vakalarda ölçülen ortalama bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması..... | 43 |
| Tablo 20: | Grup 1 ve Grup 2’de yer alan term vakalarda ölçülen ortalama bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması..... | 43 |
| Tablo 21: | Grup 1 ve Grup 2’de yer alan geç term vakalarda ölçülen ortalama bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması..... | 44 |
| Tablo 22: | Grup 1’de yer alan vakaların anne yaşına göre bilirubin düzeyleri.... | 44 |
| Tablo 23: | Grup 2’de yer alan vakaların anne yaşına göre bilirubin düzeyleri.. | 45 |
| Tablo 24: | Grup 1 ve Grup 2’de yer alan anne yaşı ≤ 25 olan vakalarda ölçülen ortalama bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması. | 45 |
| Tablo 25: | Grup 1 ve Grup 2’de yer alan anne yaşı >25 olan vakalarda ölçülen ortalama bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması. | 45 |
| Tablo 26: | Grup 1 ve Grup 2 vakalarının dışkılama sıklığının karşılaştırılması...46 | |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|------------------|--|
| Şekil 1: | Hem'den bilirubin oluşma mekanizması.....4 |
| Şekil 2: | Yenidoğanda bilirubin metabolizması.....8 |
| Şekil 3: | Kramer'in belirlemiş olduğu dermal zonlar.....9 |
| Şekil 4: | Total serum bilirubin değerlerinin postnatal yaşa göre risk değerlendirme ölçeği.....12 |
| Şekil 5: | Taburculuk öncesi transkutan ve total serum bilirubin düzeylerinin, gebelik haftası ve risk faktörlerine göre önerilen takip ve tedavi akış şeması15 |
| Şekil 6: | Gestasyonel yaşı ≥ 35 hafta olan bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları.....17 |
| Şekil 7: | Gestasyonel yaşı ≥ 35 hafta olan bebeklerde postnatal yaşa göre kan değişimi sınırları17 |
| Şekil 8: | Patolojik sarılık nedenleri ve tanısal yaklaşım algoritması.....20 |
| Şekil 9: | Gruplarda yer alan vakaların ortalama bilirubin değerlerinin birbirleri ile ve Bhutani risk ölçeği değerleri ile karşılaştırılması38 |
| Şekil 10: | Gruplarda yer alan vakaların ortalama bilirubin değerlerinin birbirleri ile ve Bhutani risk ölçeği grafiği üzerinde gösterilmesi39 |
| Şekil 11: | Dışkılama sıklığı ve bilirubin düzeyleri arasındaki ilişkinin korelasyon grafiğinde gösterilmesi.....47 |

KISALTMALAR

| | |
|---------------|--|
| HO-1 | : Hemoksijenaz-1 |
| Hem | : Demir Protoporfirin |
| BIND | : Bilirubine Bağlı Nörolojik Defisit |
| UGT | : Üridin Difosfoglukoronat Glukuronozil Transferaz |
| UGT1A1 | : Üridin Difosfoglukoronat Glukuronil Transferaz 1A1 |
| UGT1A | : Glukuronosil Transferaz 1 Polipeptid A |
| CO | : Karbonmonoksit |
| ETCOc | : End-Tidal Karbonmonoksit Konsantrasyonu |
| G6PD | : Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz |
| TcB | : Transkutanöz Bilirubin |
| TSB | : Total Serum Bilirübin |
| APA | : Amerikan Pediatri Akademisi |
| IVIG | : İntravenöz İmmunglobulin |
| SGA | : Gestasyon Yaşına Göre Düşük Doğum Ağırlığı |
| LABIP | : Laktik Asit Bakteri Endüstriyel Platformu |
| Ig | : İmmunglobulin |

1. GİRİŞ

Sarılık, kandaki bilirubin düzeyinin artması sonucu deri, göz ve mukozaların sarı renkli boyanması durumudur (1). Yenidoğan sarılığı, yenidoğanlarda sık karşılaşılan sorunlardan biridir. Term bebeklerin yaklaşık %60'ında, preterm bebeklerin ise % 80'inde sarılık görülebilmektedir. Bu sarılıkların çok büyük bir kısmı fizyolojik olmasına rağmen bir kısmında bilirubin, fototerapi veya kan değişimi gerektirecek düzeyde yüksek düzeylere ulaşabilmektedir. Tedavi gerektiren düzeyde sarılığa ise bebeklerin %5-6'sında rastlanmaktadır (2). Sarılık genellikle selim ve geçici bir durum olmasına rağmen, bazen yüksek bilirubin seviyelerine bağlı nörolojik disfonksiyon (BIND) ve kernikterus gelişebilmektedir. Bu nedenle sarılığı bulunan yenidoğanlara ciddiyle yaklaşılmalıdır (3).

Yenidoğan bebek doğumla birlikte intrauterin dönemden ekstrauterin döneme hızlı bir geçiş göstermekte, Hem katabolizması ve bilirubin metabolizmasında önemli değişiklikler olmaktadır. Yenidoğanda hiperbilirubineminin ana nedenleri; artmış bilirubin yükü, bilirubinün karaciğere taşınmasında, karaciğere alım ve konjugasyonunda yetersizlik ve artmış enterohepatik dolaşımıdır (2).

Karaciğerde konjuge edilerek safra aracılığıyla bağırsağa atılan bilirubinün bir kısmı bağırsak mukozasında bulunan β -glukuronidaz etkisi ile tekrar indirek bilirubine dönüşerek portal dolaşımıyla tekrar karaciğere dönerken, bir kısmı ise distal bağırsak kesimlerinde yer alan bakteriler aracılığıyla ürobilinoide dönüşür. Ürobilinoide dönüşürülen kısım dışkı ile atılırken, sistemik dolaşıma geçen kısım ise ürobilinojen şeklinde idrarla atılır (2). Yaşamın ilk günlerinde yenidoğan bağırsağının henüz bakteriler tarafından kolonize olmamış olması ürobilinoide oluşumunu geciktirir. Bu durum, yenidoğanda bilirubinün enterohepatik dolaşımında artışa yol açar (4).

İntrauterin dönemde fetüsün bağırsak florası sterildir. Doğuma kadar steril olan bağırsaklar doğum sırasında anne genital ve kolon florasından etkilenerek ilk kolonizasyon başlar. Bu nedenle, yenidoğan bebek bilirubin yükünün en fazla olduğu dönemde yetersiz bağırsak florası ile karşı karşıya kalır. Dolayısı ile floranın yetersizliği, yenidoğanlarda bilirubin metabolizması ve atılımı açısından olumsuz etkiye yol açar.

Probiyotikler, besinlerle birlikte veya ayrı olarak uygun miktarda alındıklarında mukozal ve sistemik immunitiyi düzenleyerek ve bağırsaklarda besinsel ve mikrobiyal dengeyi sağlayarak konakçının sağlığını olumlu olarak etkileyen canlı, non-patojen mikroorganizmalardır. Probiyotiklerin temel özellikleri doğal olarak kalın bağırsak florasında bulunmaları, non-patojen olmaları, teknik işlemlerle harabiyete ve mide asidi ve safra asitlerine dirençli olmaları, gastrointestinal sistem duvarına tutunarak geçici bir süre intestinal epitelde kolonize olarak konakçıya belirli bir fayda sağlamalarıdır (5). Probiyotiklerin, bağırsaktaki bilirubinin ürobilinoidlere dönüşümünü sağlamanın yanı sıra, direk bilirubinin indirek bilirubine dönüşümünde rol alan β -glukuronidaz enziminin aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (6).

Bu çalışma; miadında, normal spontan vajinal yol ile doğan ve sadece anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda ilk 10 gün içinde probiyotik desteği sağlanmasının serum bilirubin düzeyleri üzerine olan etkisini incelemek amacı ile gerçekleştirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 BİLİRUBİN METABOLİZMASI

Hemoglobin yapısında bulunan demir protoporfirin (Hem), oksijen taşıyan ana komponenttir. Eritrositlerin yıkımıyla ortaya çıkan Hem, bilirubine dönüştürülerek atılır. Bu yolağın ilk enzimi olan Hemoksijenaz-1 (HO-1) karaciğer ve diğer organların hücre duvarında bulunur. Hız kısıtlayıcı basamak olan bu reaksiyonda eşit oranda karbonmonoksit salınımı da olur (2). Bir gram hemoglobinin yıkımından 34 mg bilirubin oluşmaktadır (2). Oluşan bilirubin suda çözünmez vasıfta olduğu için karaciğere albümin ile taşınarak Üridin Difosfoglukuronat Glukuronozil Transferaz (UGT) enzimi ile karaciğerde konjuge edilerek suda çözünür hale gelir ve safraya atılır. Safrayla atılan bilirubin bağırsakta bulunan flora ile ürobilinojen ve sterkobilinojene dönüştürülerek dışkı ve idrarla atılır. Fetal hayatta safra ile atılan direk bilirubin bağırsakta yüksek düzeyde bulunan β glukuronidaz ile tekrar indirek bilirubine dönüştürülür ve enterohepatik dolaşım ile geri emilerek portal yolla sistemik dolaşıma ulaşır. Sadece indirek bilirubine geçirgen olan plasenta vasıtasıyla annenin dolaşımına geçerek metabolize olur. Neonatal dönemde ise, plasental dolaşım ortadan kalktığı için bilirubin metabolizmasını bizzat yenidoğanın kendisi gerçekleştirmek zorundadır (2).

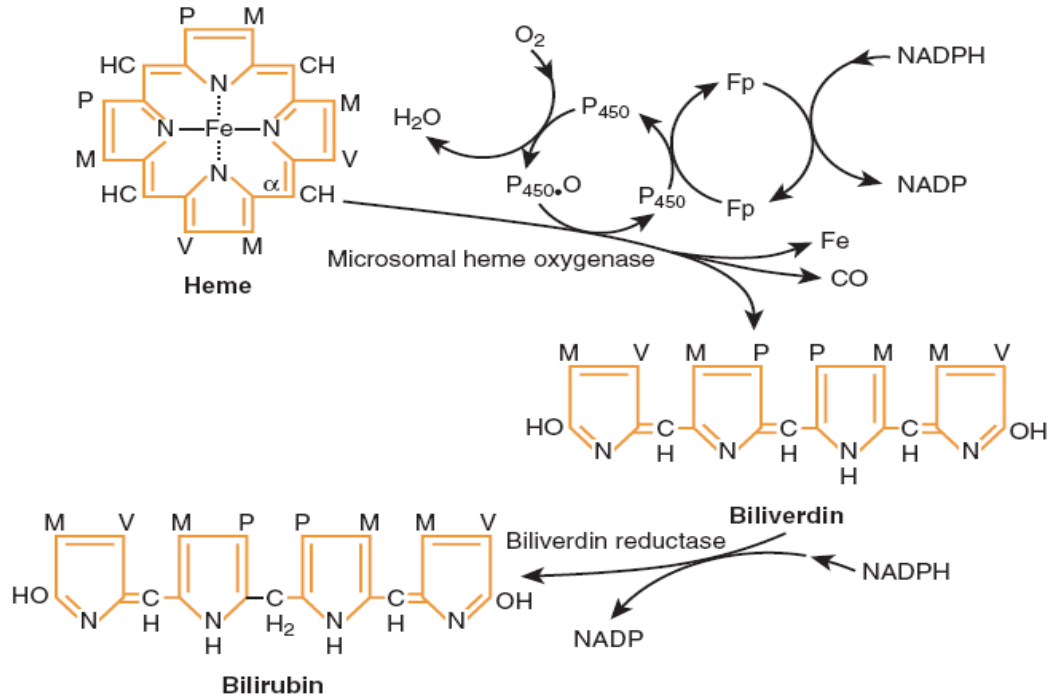
Bilirubin metabolizmasındaki ana basamaklar; bilirubinin sentezi, plazmada taşınması, karaciğere alınması, hepatik konjugasyonu, safraya atılması ve bağırsaktan geri emilmesi veya dışkı ve idrarla atılmasıdır (2).

2.1.1 Bilirubin Sentezi

Bilirubin, hem katabolizması sonucunda oluşan yeşil bir pigment olan biliverdinin indirgenmesi sonucunda oluşan yeşil-turuncu bir pigmenttir. Yenidoğanlarda üretilen bilirubinin yaklaşık %75'i dolaşan eritrositlerin hemoglobininin gelen eritropoetik Hem metabolizmasından kaynaklanır. Kalan %25'i ise non-eritropoetik Hem'in yıkılması ile ortaya çıkar (2).

Hem molekülünün katabolik yolundaki ilk basamak aynı zamanda hız kısıtlayıcı basamak olan biliverdin oluşumudur. Mikrozoal bir enzim olan

Hemoksijenaz-1 (HO-1) etkisiyle gerçekleşen bu basamakta Hem'in alfa metilen bağı açılır, böylece bir yandan vücutta yeniden kullanılabilen demir ve solunum yoluyla uzaklaştırılan karbonmonoksit (CO) açığa çıkarken, öte yandan biliverdin oluşur. Biliverdin suda eriyebilen ve kolayca atılabilen bir moleküldür ve biliverdin redüktaz enzimi ile hızla bilirubine dönüştürülür. Retiküloendotelial sistemde gerçekleşen Hem'den bilirubin oluşum mekanizması Şekil 1'de gösterilmiştir. Sonuçta ortaya çıkan indirek bilirubin lipofilik olduğu için lipid hücre membranlarını kolayca geçebilme ve normal pH'da suda çözünme özelliklerine sahiptir (2). Eritrosit öncülleri ve diğer hemoproteinlerin (sitokrom, katalaz gibi) yıkımıyla da bilirubin oluşur. Normal insanda oluşan bilirubinün %25'ini bu kısım meydana getirir. Hem yıkımı sırasında ortaya çıkan karbonmonoksit atılımı Hem metabolizması hakkında fikir verir. Yenidoğanlarda erişkine göre 2-3 kat daha fazla olan CO salınımı, Hem metabolizmasının aktivitesini ve kısa eritrosit ömrü nedeniyle artmış eritrosit dönüşümünü gösterir. CO düzeyi artışının, bilirubin miktarının artışına göre geride kaldığı durumlarda bilirubin artışında enterohepatik dolaşımın rolü hatırlanmalıdır (2).



Şekil 1: Hem'den bilirubin oluşma mekanizması

2.1.2 Bilirubinün Plazmada Taşınması

Retiküloendotelyal sistem hücrelerinde oluşan ve pH 7.4'ün altında iken çözünürlüğü çok düşük olan bilirubin hızla albümine bağlanmaya çalışır. Erişkinde her bir albümin molekülü iki bilirubin molekülünü bağlayabilmektedir. İlkinin bağlanması ikincisine göre daha sıklıdır. Ortalama 1 gram/dl albümin 7-8 mg/dl bilirubin bağlayabilmektedir. Yenidoğanlar, erişkine göre daha düşük albümin seviyelerine sahip oldukları için daha düşük bilirubin bağlama kapasitesine sahiptir (2).

Plazmada bilirubinün büyük kısmı albümine geri dönüşlü olarak bağlanmış unkonjuge bilirubin, albümine bağlanamamış serbest bilirubin, böbreklerden ve biliyer sistemden atılabilecek formdaki konjuge bilirubin, albümine kovalent bağlanmış konjuge bilirubin (δ bilirubin) olmak üzere dört formda bulunur. δ bilirubin yaşamın ilk iki haftasında tespit edilemezken daha ileri yaşlarda ve erişkinlerde konjuge bilirubin patolojilerinde artış göstermektedir (2).

2.1.3 Bilirubinün Karaciğere Alınması

Bilirubin karaciğere alınmadan önce albüminden ayrışır. Karaciğere alım kısmen difüzyonla gerçekleşirken büyük oranda anyon taşıyıcı proteinlerle olur. Karaciğer hücre sitoplazmasında bulunan Glutatyon S-Transferaz (Ligandin veya Y protein) bilirubini bağlayan majör proteindir. Bilirubini güçlü bir şekilde bağlayarak toksik bilirubin düzeyini azaltır. Hepatosit sitoplazmasında ayrıca bilirubini zayıf bağlayan Z proteini de bulunmaktadır. Dolaşımdaki bilirubin dengesi; de-novo bilirubin sentezi, enterohepatik dolaşım, doku geçişi, bilirubin yıkımı, bilirubinün hücreye alınması, konjuge edilmesi ve atılımı ile ilişkili bir şekilde kurulmakta ve total bilirubin dengesi korunmaya çalışılmaktadır (2).

Azalmış karaciğere alım kapasitesi, fizyolojik sarılık nedenlerinden biridir. İnsan çalışmalarında yaşamın ilk 3-4 gününde bilirubinün karaciğere alımındaki yetersizliğin, indirek hiperbilirubineminin sebeplerinden biri olabileceği gösterilmiştir (7). Yaşamın ikinci haftasından sonra bu yetersizliğin düzelmesiyle bilirubin düzeyleri düşmeye başlamakta ve erişkin düzeylerine gelmektedir (2).

2.1.4 Bilirubinun Konjugasyonu

Karaciğere alınan bilirubinun safra ile atılabilmesi için daha polar ve suda çözünür bir forma dönüştürülmesi gerekir. Ligandine bağlanarak karaciğer hücre içine alınan bilirubin endoplazmik retikulumda bulunan UGT enzim ailesinin alt sınıfı olan ve UGT-1 polipeptid A (UGT1A) geni tarafından kodlanan UGT-1 polipeptid A 1 (UGT1A1) enzimi ile konjuge edilir. Konjugasyonda glukuronik asit kullanılır ve her bilirubin molekülü iki glukuronik asit ile konjuge edilebilir. UGT1A1 enzimi önce bir glukuronik asidi bilirubine bağlayarak bilirubin monoglukuronid oluşturur. Bilirubin monoglukuronid suda çözünür ve safra ile atılabilir formdadır ama safraya atılım için diglukuronid form daha uygundur. Aynı enzim ile bu kez ikinci glukuronik asit bağlanarak bilirubin diglukuronid oluşturulur. Bu reaksiyon hepatositte UGT1A1 tarafından katalizlenirken safra kanaliküllerinde de Uridin Difosfat Glukuronat Glukuronosil Transferaz (UGGT) ile de gerçekleştirilir. Oluşturulan bilirubin diglukuronat safra ile atılmak üzere kanaliküllere yönlendirilir. Kronik hemoliz gibi bilirubin yükünün arttığı durumlarda bilirubinun monoglukuronid formu ile safraya atılımında artış görülür. Yenidoğanlarda da bilirubinun monoglukuronid formunda atılımı yüksek orandadır. UGT1A1 enzim aktivitesi yenidoğan döneminde sağlıklı erişkinine göre %1 aktiviteye sahiptir ve erişkin dönemindeki aktiviteye yaklaşık üçüncü ayında ulaşmaktadır (2).

2.1.5 Bilirubinun Atılımı

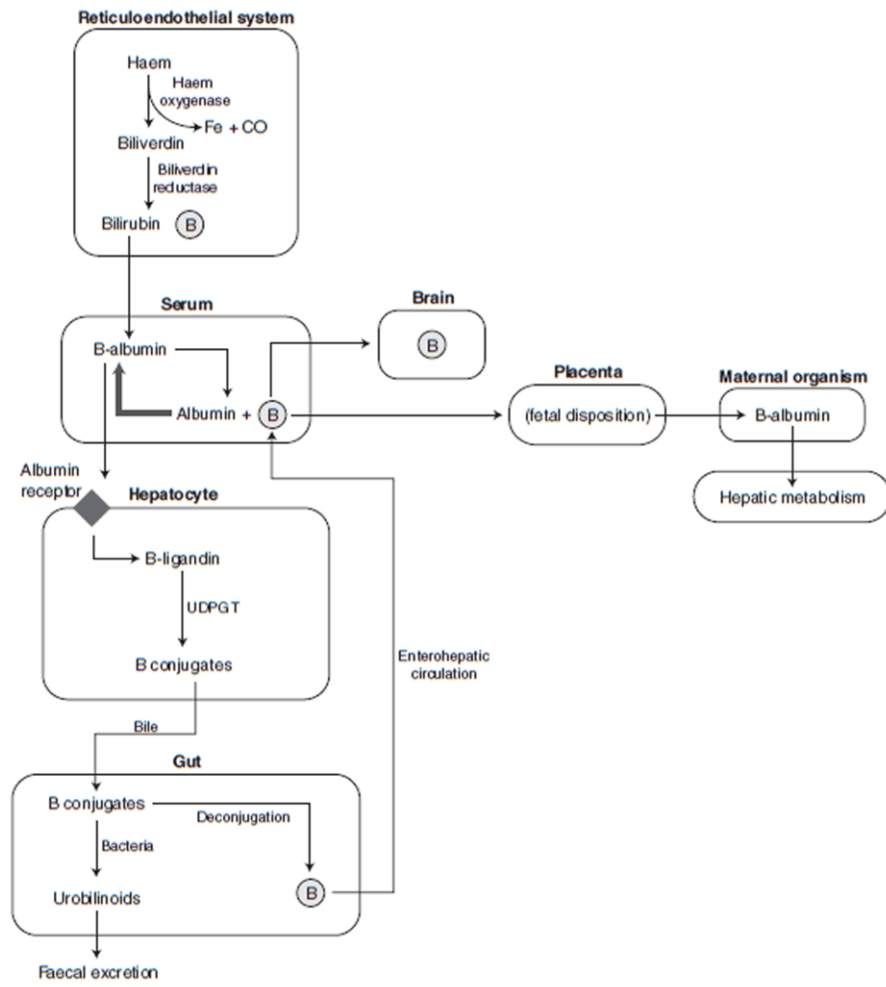
Karaciğerde konjuge edilerek polar ve suda çözünür vasıf kazanan bilirubin enerji bağımlı bir mekanizma ile safraya atılır. Safraya atılan bilirubin; safra asitleri, fosfolipidler ve kolesterol ile miçeller oluşturur. Bilirubinun atılım kapasitesi yenidoğanlarda hız kısıtlayıcı değildir. Bilirubinun alımı ve konjugasyonu daha fazla önem arz eder. Bilirubin atılım yetersizlikleri yenidoğanda direk hiperbilirubinemi ile sonuçlanabilir (2).

2.1.6 Enterohepatik dolaşım

Konjuge bilirubin bağırsaktan emilme özelliğine sahip değildir. Bilirubinün bağırsaktan emilebilir forma gelebilmesi için β glukuronidaz tarafından glukuronid bağlarından hidrolize edilmesi gerekir. Dekonjuge edildikten sonra emilebilir forma gelen bilirubin kolaylıkla bağırsaktan emilir ve enterohepatik dolaşıma katılarak indirek bilirubin havuzuna katkıda bulunur.

Yenidoğanlar, artmış bilirubin metabolizması ve β -glukuronidaz enzim aktivitesine bağlı olarak bağırsaklarında enterohepatik dolaşıma geçmeye hazır yüksek miktarda indirek bilirubin barındırırlar. Yenidoğanlarda indirek bilirubin artışının bir sebebi de bağırsaklarda bilirubini ürobilinoidlere indirgeyen bakteriyel floranın diğer yaşlara ve erişkine göre yetersizliğidir. Bağırsaklarda bilirubin monoglukuronid formunda bulunan bilirubin; aktivitesi artmış β glukuronidaz enzimi tarafından hızla indirek bilirubine çevrilir. Enterohepatik dolaşımdan kana geri karışan bilirubin miktarı yenidoğan için bir tehdit olarak görülmüş ve enterohepatik dolaşımı azaltmak için bağırsağa atılan bilirubini bağlayan tedavi yöntemleri (agar, aktif kömür, orlistat vs.) denenmiştir (2, 8).

Distal bağırsak kesimlerine ulaşan bilirubin ise bağırsak florası tarafından bir seri hidroksilasyon ve redüksiyon işlemleri ile ürobilinoidlere (ürobilin, ürobilinojen, sterkobilin, sterkobilinojen) dönüşür. Oluşan ürobilinoidler bir kısmı gaita ile atılırken bir kısmı ise geri emilip sistemik dolaşıma katılarak ürobilinojen şeklinde idrarla atılır (2). Bilirubin metabolizmasının şematik gösterimi Şekil 2’te özetlenmiştir.



Şekil 2: Yenidoğanda bilirubin metabolizması

2.2 YENİDOĞAN SARILIĞI

2.2.1 Yenidoğan sarılığının tanımı

Yenidoğan sarılığı, indirek bilirubin düzeyinin artması sonucu deri ve skleranın gözle görülebilir şekilde sarı renkli olmasıdır. Yenidoğanda sarılığın çıplak gözle fark edilir hale gelmesi için plazma bilirubin düzeyinin 5 mg/dl'nin üzerinde olması gerekir. Hayatın ilk bir haftasında term bebeklerin %60'ında, preterm bebeklerin ise %80'inde sarılık gözlenir (2). Fizyolojik yenidoğan sarılığı; bilirubin üretiminde artış, bilirubinün karaciğere alınmasında ve konjugasyonunda yetersizlik, safra ile atılımında zayıflık ve enterohepatik dolaşımda artış sonucu meydana gelir. Yenidoğan sarılığını değerlendirmenin en büyük zorluğu; bir yandan fizyolojik olması, diğer yandan ise indirek hiperbilirubineminin kalıcı nörolojik hasar riski nedeniyle acil yaklaşım gerektirmesidir (2).

2.2.2 Yenidoğan sarılıklı bebeğin değerlendirilmesi

Sarılıklı bebeklerin değerlendirilmesi, aydınlık bir odada veya tercihen penceredeki gün ışığında yapılmalıdır. Sarılık önce sklerada görülür; daha sonra yüz, gövde ve ekstremitelere doğru sefalo-kaudal bir yayılım gösterir. Sarılığın bu yayılım şekli önemli bir ölçüt olmakla birlikte, bilirubin seviyesinin 12 mg/dl'nin üzerine çıktığı durumlarda güvenilir değildir. Kramer (9) 1969 yılında dermal zonlara göre bilirubin değerlerini belirlemiştir. Dermal zonlar Şekil 3'te, dermal zonlara göre ortalama bilirubin değerleri ise Tablo 1'de gösterilmiştir.



Şekil 3: Kramer'in belirlemiş olduğu dermal zonlar

Tablo 1: Kramer'in belirlemiş olduğu dermal zonlara göre ortalama bilirubin değerleri (Ortalama \pm SD)

| Dermal zon | mg/dl | μ mol/l |
|------------|----------------|--------------|
| 1 | 5.9 \pm 0.3 | 101 \pm 5 |
| 2 | 8.9 \pm 1.7 | 152 \pm 29 |
| 3 | 11.8 \pm 1.8 | 201 \pm 31 |
| 4 | 15.0 \pm 1.7 | 257 \pm 29 |
| 5 | >15.0 | >257 |

Sararan her bebekte bilirubin düzeyine bakılmalıdır. Tedavi gerektiren düzeyde hiperbilirubinemi gelişen, tekrarlanan bilirubin ölümlerinde üst persentili aşan ve öykü ya da fizik muayenede sarılığı açıklayacak bir neden bulunamayan bebekler Tablo 2'de gösterilen parametrelere göre değerlendirilmelidir (3, 10).

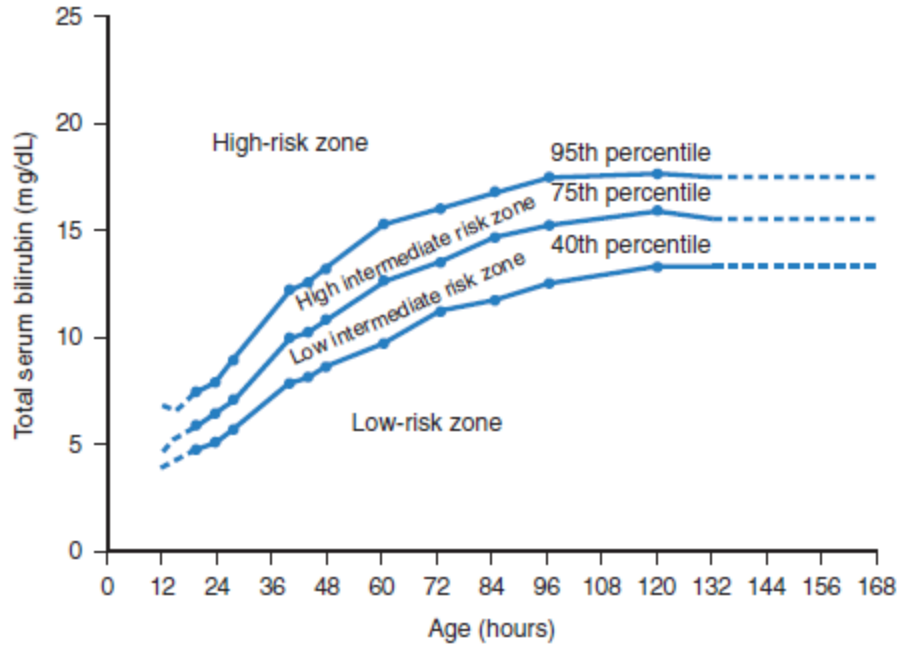
Sarılık, etiyolojiye bağlı olarak genellikle erken neonatal dönemde görülür. Ciltte sarılık tespit edildiği zaman tanı için aile öyküsü derinleştirilmeli, hemolitik hastalık ekarte edilmeli, kardeşlerde fototerapi ve kan değişimi öyküsü araştırılmalıdır. Yenidoğanın total ve direk bilirubin düzeyleri tespit edilmeli, hemoglobin ve retikülosit sayımı yapılmalı, yenidoğan ve anneden kan grubu ve bebekten Coombs testi tayini yapılmalı, periferik yayma yapılarak hemoliz bulguları araştırılmalıdır. Kan grubu uyuşmazlığı olmayan hemoliz durumlarında non-immünolojik mekanizmalara yönelik araştırmalar yapılmalıdır. Coombs testi negatifliği, retikülosit sayısının normal olması ve normal direk bilirubin düzeyleri hem fizyolojik hemde patolojik hiperbilirubinemi lehine olabilir. Bu konuda dikkatli olunmalıdır (1).

Tablo 2: Hiperbilirubinemili bir yenidoğanın değerlendirilmesi

| Endikasyon | Değerlendirme |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• İlk 24 saatte ortaya çıkan sarılık• Bebeğin normalden daha sarı görülmesi• Fototerapi alan veya TSB hızla yükselen ve öykü ve fizik muayene ile nedeni açıklanamayan sarılık | <ul style="list-style-type: none">• TSB ölçümü• TSB veya TcB ölçümü• Kan grubu ve Coombs testi, tam kan sayımı ve periferik yayma, direk bilirubin düzeyi ölçümü, retikülosit sayımı, G6PD ve ETCOc ölçümü, idrarda redüktan madde, dört ila 24 saat arasında total bilirubin ölçümü önerilir. |
| <ul style="list-style-type: none">• Kan değişimi gerektirecek düzeyde olan veya fototerapiye yanıt vermeyen TSB• Direk hiperbilirubinemi | <ul style="list-style-type: none">• Albümin ölçümü• İdrar tetkiki ve idrar kültürü, sepsis açısından öykü, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmesi |

Kısaltmalar: ETCOc, end-tidal karbonmonoksit; G6PD, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz; TcB, transkutanöz bilirubin; TSB, total serum bilirubini.

Ölçülen total serum bilirubin (TSB) değerleri bebeğin yaşına göre (saat olarak) hazırlanmış olan Bhutani (11) bilirubin nomogramına göre yorumlanmalıdır. Bu nomogramda önce sarılıklı bebeğin bulunduğu risk zonu belirlenir, sonra da kontrol sıklığı ve acil tedavi gerektirip gerektirmediği belirlenir. Saate göre bilirubin nomogramının kullanılması ve tekrarlanan bilirubin değerlerinin nomogram üzerindeki seyri ciddi hiperbilirubinemi gelişebilecek yenidoğanların ön görülmesini sağlar (Şekil 4).



Şekil 4: Total serum bilirubin değerlerinin postnatal yaşa göre risk değerlendirme ölçeği

Postnatal yaşa göre belirlenen bilirubin düzeyi Bhutani risk değerlendirme ölçeğine göre dört grupta değerlendirilir:

Düşük risk: Postnatal yaşa göre ölçülen TSB düzeyleri 40 percentilin altında ise düşük riskli olarak kabul edilir.

Düşük-Orta risk: Postnatal yaşa göre ölçülen TSB düzeyleri 40-75 percentil arasında ise düşük-orta riskli olarak kabul edilir.

Yüksek-Orta risk: Postnatal yaşa göre ölçülen TSB düzeyleri 75-95 percentil arasında ise yüksek orta riskli olarak kabul edilir.

Yüksek risk: Postnatal yaşa göre ölçülen TSB düzeyleri 95 percentilin üstünde ise yüksek riskli olarak kabul edilir.

Gestasyonel yaşı 35 hafta ve üzeri olan yenidoğanlar sarılık açısından Amerikan Pediatri Akademisinin (APA) 2004 yılında yayınladığı risk değerlendirme tablosuna göre değerlendirilmeli, sonuca göre kontrol zamanı ve tedavi gereksinimi belirlenmelidir (Tablo 3) (3).

Tablo 3: Gestasyon yaşı >35 hafta olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi gelişimi açısından risk faktörleri

Majör risk faktörleri:

- Taburculuk öncesi TSB veya TcB düzeyinin yüksek risk zonunda olması
- Gestasyonel yaşın 35-36 hafta arası olması
- Sarılığın ilk 24 saatte görülmesi
- Kan grubu uyumsuzluğu, direk Coombs testi pozitifliği ve diğer hemolitik hastalıkların varlığı (G6PD eksikliği)
- Fototerapi uygulanmış kardeş öyküsü
- Sefal hematoma, aşırı ekimoz
- Doğu Asya ırkı

Minör risk faktörleri

- Taburculuk öncesi TSB veya TcB düzeylerinin yüksek-orta riskli zonunda olması
- Gestasyonel yaşın 37-38 hafta arası olması
- Taburculuk öncesi sarılığın gözlenmesi
- Sarılıklı kardeş öyküsü
- Makrozomik diyabetik anne bebeği
- Anne yaşının >25 yaş olması
- Erkek cinsiyet

Azalmış risk faktörleri

- Taburculuk öncesi TSB veya TcB düzeyinin düşük riskli zonda olması
 - Gestasyonel yaşın >41 hafta olması
 - Sadece formül mama ile beslenmesi
 - Siyah ırk
 - Hastaneden 72 saatten sonra taburculuk
-

Her yenidoğan taburcu olmadan önce ciddi hiperbilirubinemi gelişim riski için değerlendirilmeli, risk değerlendirme protokolleri oluşturulmalıdır. Risk değerlendirmesi özellikle 72. saatten önce taburcu edilen yenidoğanlar için

önemlidir. Hiperbilirubinemi riskinin belirlenmesi için tüm bebeklerden hastaneden taburcu olmadan önce TSB veya TcB ölçümü yapılmalıdır. Bu yaklaşım ağır hiperbilirubinemi için riski olan bebeklerin önceden belirlenmesinde yardımcı olacaktır (3).

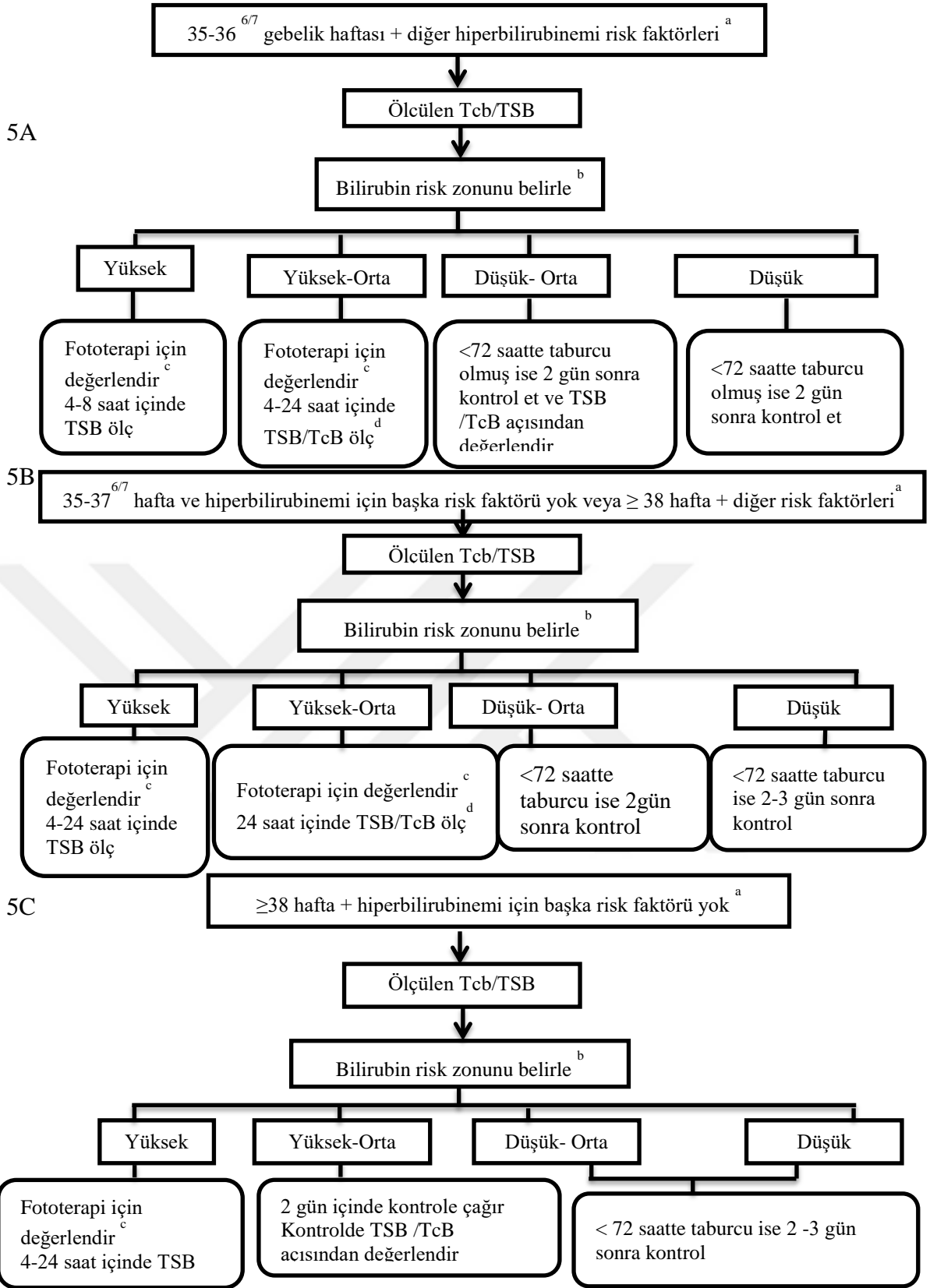
Gestasyonel yaşı 35 hafta ve üzeri olan yenidoğanlarda postnatal risk değerlendirme ölçeğine göre yaklaşım planı Şekil 5'te gösterilmiştir (3, 10). Buna göre her yenidoğana taburcu olurken hiperbilirubinemi risk faktörleri göz önünde bulundurularak sarılık için izlem planı yapılmalıdır. Ailelere sarılık hakkında bilgi ve yazılı kılavuzlar verilmelidir. İlk randevudan önce tıbbi konularda (sarılık, beslenme yeterliliği) ne zaman ve kimle temas kuracağı konusunda da aileler bilgilendirilmelidir (10).

İzlem randevularının zamanı taburcu olduğundaki yaşına, risk faktörlerinin olup olmamasına ve bilirubin seviyesine bağlıdır. TSB'nin tepe yaptığı dönemden önce taburcu edilen bebekler yükselme döneminde sarılık açısından takip edilmeli ve gerekirse bilirubin ölçümü tekrarlanmalıdır.

Yetmiş iki saatten önce taburcu edilen bebekler taburcu olduktan sonraki iki gün içinde görülmeli ve gerekiyorsa bilirubin seviyeleri belirlenmelidir. Bazı risk faktörleri olan bebeklerin 24 saat içinde görülmesi gerekirken, risk faktörü olmayanlar daha uzun aralıklarla görülebilir. Genel olarak; aşağıda gösterildiği gibi erken taburcu olan bebeklerin daha erken görülmesi gerekir (3):

- 24. saatten önce taburcu olanlar, yaşamlarının 72. saatinde
- 24-47.9 saat arasında taburcu olanlar 96. saatinde
- 48-72. saat arasında taburcu olanlar yaşamlarının 120. saatinde görülmelidir.

Eğer hiperbilirubinemi için risk faktörü varsa ve uygun takip yapılamayacaksa hiperbilirubinemi riskinin en yüksek olduğu zaman dilimi geçinceye kadar taburculuk ertelenmelidir.



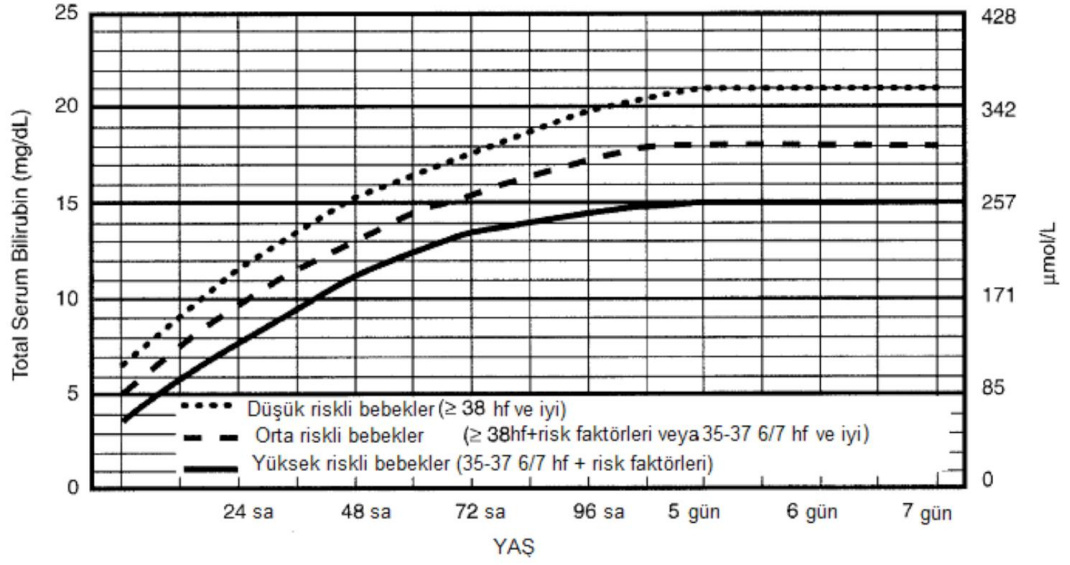
Şekil 5: Taburculuk öncesi transkutanöz bilirubin (TcB) ve total serum bilirubini (TSB) düzeylerinin, gebelik haftası ve risk faktörlerine göre önerilen takip ve tedavi akış şeması. **a)** Risk faktörleri; 1) Pozitif Direk Coombs testi, kan uyuşmazlığı, hemolitik hastalık (herediter sferositoz, G6PD eksikliği), 2) Daha önceki kardeşlerde sarılık öyküsü, 3) Sefal hematoma veya belirgin ekimoz, 4) Anne sütü ile beslenme [emzirme iyi değil, kilo kaybı fazla(>%8-10)], **b)** Şekil-4'ün içeriği, **c)** Şekil 6'daki fototerapi sınırlarına göre değerlendirme, **d)** Hastanede veya ayaktan izlenebilir (10, 12).

Her kontrolde sarılığın durumu, yenidoğanın ağırlığı, ağırlık kayıp yüzdesi, beslenme şekli ve sıklığı, günlük idrar ve gaita yapma sıklığı ve gaita rengi değerlendirilmelidir (10).

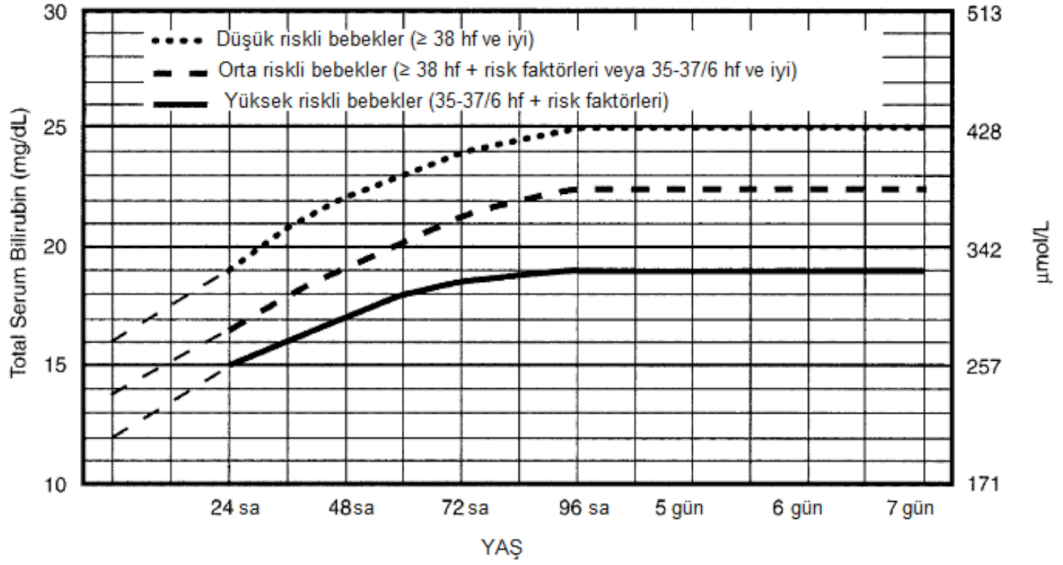
Taburcu olduktan sonra sarılık nedeniyle hastaneye tekrar başvuran bebek, risk faktörleri açısından yeniden değerlendirilmeli ve aşağıdaki tetkikler yapılmalıdır (10).

- Anne ve bebek kan grupları
- Direk Coombs testi
- Tam kan sayımı ve periferik kan yayması
- Retikülosit sayımı
- Total, direk, indirek bilirubin seviyeleri
- G6PD düzeyi
- İdrarda redükten madde
- TSB, kan değişimi sınırına yakınsa serum albümin düzeyi
- Patolojik tartı kaybı varsa serum elektrolitleri
- Direk bilirubin artışı veya geç başlangıçlı sarılık varsa tam idrar incelemesi, idrar kültürü, sepsis taraması
- Uzamış sarılıkta yukarıdakilere ek olarak tiroid fonksiyonları, direk bilirubin artışı varsa kolestaz incelemeleri

Takip ve teşhis sırasında patolojik bilirubin değerlerine göre tedavi yaklaşımının belirlenmesinde kullanılan fototerapi sınırları Şekil 6'da ve kan değişimi sınırları Şekil 7'de gösterilmiştir (3).



Şekil 6: Gestasyonel yaşı ≥ 35 hafta olan bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları. Risk faktörleri: İzoinmun hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albümin <3 gr/dl (eğer ölçülürse). Tüm risk faktörleri ekarte edilmedikçe bebek riskli sayılır ve bir alt eğri kullanılır. Tedavi kararı total bilirubin düzeyi ile verilir, direk bilirubin total bilirubinden çıkarılmaz.



Şekil 7: Gestasyonel yaşı ≥ 35 hafta olan bebeklerde postnatal yaşa göre kan değişimi sınırları. Risk faktörleri: İzoinmun hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albümin <3 gr/dl (eğer ölçülürse). Tüm risk faktörleri ekarte edilmedikçe bebek riskli sayılır. Tedavi kararı verilirken direk bilirubin total bilirubinden çıkarılmaz, total bilirubin düzeyi kullanılır.

2.2.3 Yenidoğanlarda Sarılık Nedenleri

Patolojik Olmayan Sarılık Nedenleri

İndirek bilirubin yüksekliği yenidoğanlarda sık karşılaşılan bir problemdir. Tüm yenidoğan referans grupları ile değerlendirildiğinde bu normal artış gerçek bir hiperbilirubinemi olarak kabul edilmez. Bu normal olan fizyolojik durumu diğer patolojik nedenlerden ayırmak için fizyolojik hiperbilirubinemi tanımı kullanılır. Aşırı hemoliz sebepleri dışlandıktan sonra fizyolojik hiperbilirubinemi nedeninin artmış bilirubin üretimi, karaciğere alımda ve UGT1A1 enzim aktivitesindeki yetersizlik nedeniyle geliştiği kabul edilir (2).

Fizyolojik Hiperbilirubinemi

Term yenidoğanda fizyolojik sarılık, TSB'nin ortalama 2 mg/dl olan kord bilirubin değerinden başlayarak genellikle 48-120 saat içinde 5-6 mg/dl ye kadar çıkması ile karakterizedir. Bazen TSB 72-120 saat arasında 10-14 mg/dl düzeylerine çıkabilir. Beşinci ila yedinci günden sonra 3 mg/dl düzeylerine kadar düşmesi beklenir (2).

Preterm bebeklerde UGT1A1 aktivitesi term bebeğe göre daha düşük olduğu için sarılık term bebelere göre daha ciddi seyredir. Bilirubin düzeyi hızla yükselmekle beraber term bebeğe göre daha düşük düzeyler bilirubinin toksik etkilerine yol açabilir (2).

Postterm bebeklerde ve gestasyon yaşına göre doğum ağırlığı küçük (SGA) olan term bebeklerde daha düşük bilirubin düzeyleri görülür ve çoğu zaman sarılık kliniği gözlenmez. Bu gruptaki yenidoğanlarda karaciğerdeki olgunlaşmanın nedeni tam bilinmemektedir. Şayet anne fenobarbital gibi UGT1A1 aktivitesinde artışa yol açabilen bir ilaç kullanıyorsa bu durumda sarılık bebekte gözlenmeyebilir (2).

Sarılığın yenidoğanlarda çok sık rastlanan bir sorun olması ve çoğu hastada sarılığın fizyolojik nedenlere bağlı olması nedeniyle fizyolojik sarılık tanımında güçlüklerle karşılaşmaktadır.

Sarılık şiddetinin toplumsal kökene göre değişiklik göstermesi, bebeğin kaçınıcı saatinde hangi bilirubin değerinde olduğunu belirlemenin tek bir bilirubin ölçümüne göre riskli bebekleri saptamada daha değerli oluşu nedeniyle fizyolojik sarılığın klasik tanımı günümüzde eleştirilere hedef olmaktadır (13). Risk faktörlerinin çok olduğu yenidoğanlarda fizyolojik sarılık abartılı görülebilir. Bu durumlarda bilirubin seviyeleri 17 mg/dl ye kadar çıkabilir (14). Bu nedenle, fizyolojik ve patolojik sarılık ayırımı her zaman çok kesin sınırlarla yapmak mümkün değildir.

Fizyolojik sarılığın özellikleri: İlk 24 saatten sonra başlaması, günde 5 mg/dl'den daha az artması, term yenidoğanda postnatal 4-5 günde, preterm bebekte postnatal 7. gün pik yapması, term yenidoğanda en yüksek 10-14 mg/dl olması, term bebekte bir hafta ve preterm bebekte iki hafta sürmesidir (15).

Aşağıdaki koşulların herhangi birinin varlığında sarılığın patolojik nedene bağlı olduğu kabul edilir (16).

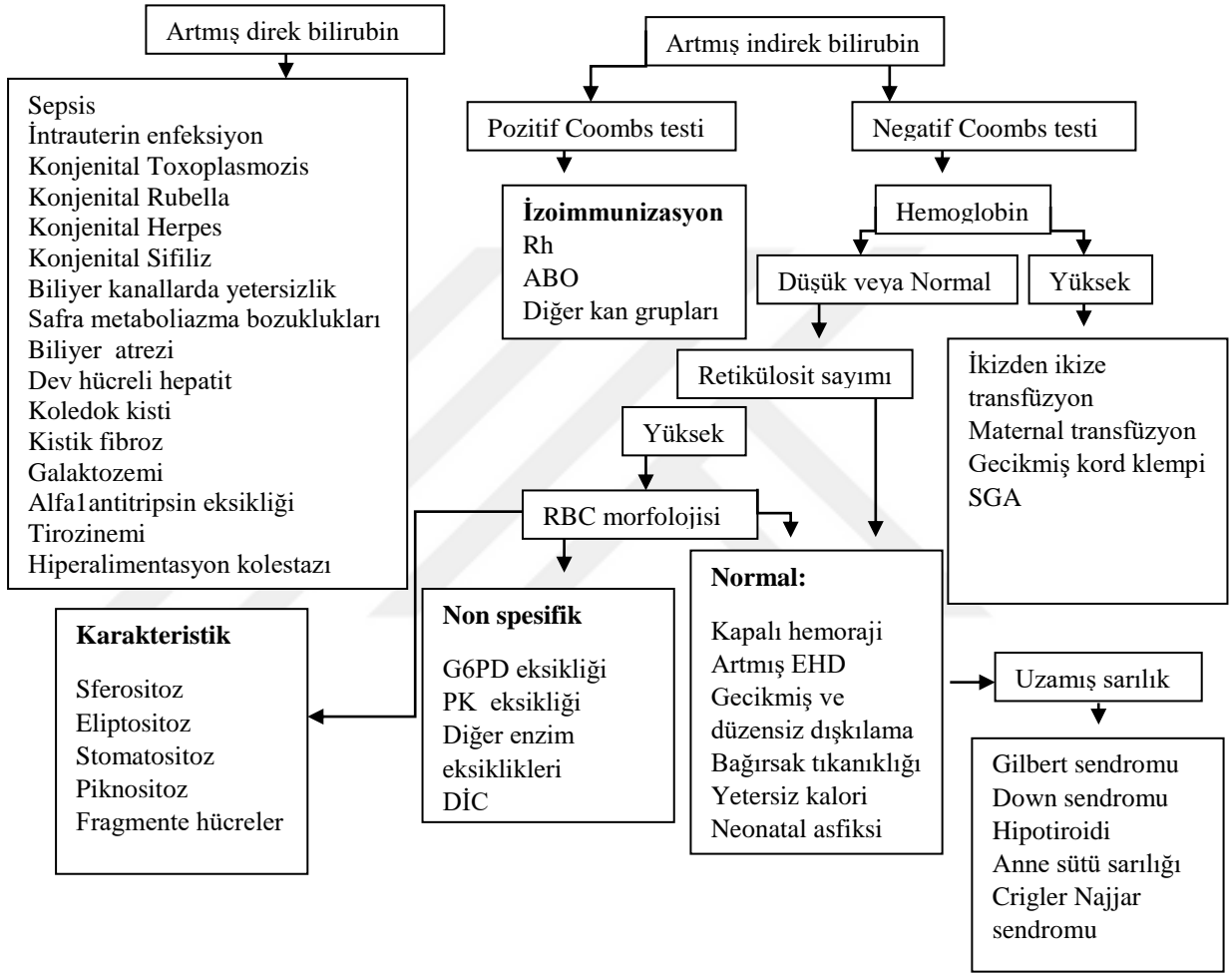
- Sarılığın ilk 24 saate gözlenmesi
- TSB düzeyinin 14 mg/dl'yi aşması
- TSB düzeyinin saatte 0.2 mg/dl'den veya günde 5 mg/dl'den daha fazla artış göstermesi
- Direkt serum bilirubininin total bilirubin değerinin %20'sini aşması
- Sarılığın term bebekte iki, preterm bebekte üç haftadan uzun sürmesi.

2.2.4 Patolojik Sarılık Nedenleri

Sarılık, altta yatan nedene ve gelişme süresine göre patolojik bir nedene bağlı olabilir. Patolojik nedenler, nörotoksisite oluşturması nedeni ile her zaman şüphe ile yaklaşılması gereken önemli nedenlerdir. Sarılığın nedeni her zaman tam kestirilemeyebilir. Irk, cinsiyet ve prematürite gibi risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır. G6PD eksikliğinde hemoliz bulguları olmadan sarılık görülebilir.

Fizyolojik olmayan sarılık ayrıca UGT1A1 enzimini kodlayan genlerdeki mutasyonlara bağlı da gelişebilir (1).

Patolojik sarılık nedenleri ve algoritmik yaklaşım şeması Şekil 8 de gösterilmiştir (1)



Şekil 8: Patolojik sarılık nedenleri ve tanısal yaklaşım algoritması

Kısaltmalar: RBC : Kırmızı küre, G6PD: Glikoz 6 fosfat dehidrojenaz, PK: Piruvat kinaz, EHD: enterohepatik dolaşım, SGA: Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlıklı, DIC: Dissemine intravaskülker koagülasyon,

2.2.5 Enterohepatik Dolaşıma Bağlı Patolojik Sarılık Nedenleri

Emzirmeye Bağlı Sarılıklar

Emzirmeye bağlı sarılıklar, yetersiz anne sütü verilmesine bağlı gelişen yenidoğan sarılığı ve anne sütü sarılığı olmak üzere ikiye ayrılır. Yetersiz anne sütü

verilmesine bağlı gelişen sarılık, beslenme problemleri ile gelişir ve anne sütünün içeriğinden ziyade yetersiz alımı ile ilgilidir. Anne sütü sarılığı ise anne sütünün içeriği ve fiziki yapısı ile ilgilidir. Her iki tipte de artmış enterohepatik dolaşım mevcuttur.

Yetersiz Anne Sütü Verilmesine Bağlı Gelişen Sarılık

Yaşamın ilk haftasında ve özellikle primipar anne bebeklerinde bebeğin yeterli beslenememesi halinde gözlenir. Bu durum anne ile ilgili problemlerden veya bebekten kaynaklanabilir. Anne deneyimli ve ilgili olsa bile bazen süt verebilmesi 24-48 saatte az miktarda kolostrum ile sınırlı kalabilir. Bu dönemde mama takviyesi verilmesi emzirme başarısını düşürebilir. Yetersiz anne sütü alımı açlıkla beraber mekonyum pasajında gecikmeye neden olur. Bağırsak içeriğinin stazı enterohepatik geri emilimde artışa neden olur ve bilirubin yükü önce karaciğerde sonra da kanda artar. Bu durum yaşıllarda da görülebilen açlık sarılığına benzerdir (2).

Emzirme yetersizliğine bağlı sarılığın önlenmesi için beslenme sıklığı arttırılmalı ve anneye emzirme danışmanlığı verilmelidir. Bu hastalarda erken beslenme düzenlenmeden taburculuktan kaçınılmalıdır (2).

Anne Sütü Sarılığı

Anne sütü ile beslenen bebeklerin %10-30 unda sıklıkla 2-6. haftalar arasında görülebilen bir sarılıktır. Üçüncü aya kadar süren olgular uzamış anne sütü sarılığı olarak kabul edilir ve bunların bir kısmında UGT1A1 geninde defekt olduğu bildirilmiştir (17, 18). Anne sütü ile beslenen bebeklerin %50'sinde ilk iki haftada hafif derecede (5-10 mg/dl) hiperbilirubinemi görülebilirken % 1'inden azında ise 20 mg/dl üzerinde (20-30 md/dl) bilirubin seviyesi saptanabilir (2).

Bu hastalarda hemoliz bulgularının olmaması, genel durumun iyi olması, kilo kaybı olmaması ve normal bağırsak fonksiyonları gibi özellikler anne sütüne bağlı sarılığın klinik ve laboratuvar özellikleridir. Bu bebeklerin anne sütünde yüksek oranda bulunan ve bir progesteron metaboliti olan pregnane-3- α ,20- β -diol ve non-esterifiye uzun zincirli yağ asitlerinin UGT1A1'i yarışmalı inhibe etmesi, ayrıca anne sütü sarılığı olan bebeklerde β glukuronidaz enzim miktarının ve aktivitesinin fazla olmasının anne sütü sarılığına neden olabildiği rapor edilmiştir (19-21).

2.2.6 Sarılık Tedavisi

Yüksek serum bilirubin düzeyinin en korkulan komplikasyonu kernikterustur (10). TSB değerlerinin yenidoğanın gestasyon haftası, postnatal yaşı, doğum ağırlığı, serum bilirubin artış hızı ve risk faktörlerine göre değerlendirilmesi ve tedavi gerekenlerde tedavinin bir an önce başlanması kernikterusu önlemede son derece önemlidir. Sarılık tedavisi fototerapi, kan değişimi ve medikal tedavi olmak üzere üç ana başlık altında incelenebilir:

1- Fototerapi

Fototerapinin bilirubin üzerindeki etkisi üç mekanizma ile açıklanmaktadır.

- a) **Geometrik fotoizomerizasyon:** Bilirubin atılımında en önemli mekanizma olup bilirubin eliminasyonunun %80'i bu yol ile gerçekleşir.
- b) **Bilirubin molekülünün polarize edilmesi:** Molekül içinde meydana gelen değişikliklerle bilirubin daha polar hale gelmekte ve karaciğerde konjugasyona gerek kalmadan safra veya idrarla atılabilmektedir. Bilirubin bu şekilde oluşan yapısal izomerlerine lumirubin denilmektedir.
- c) **Oksidatif tepkimeler:** Bu tepkimeler sonunda bilirubin; biliverdin, dipirol ve monopirollere dönüşerek safra veya idrarla atılabilmektedir.

Fototerapinin etkinliğini; uygulanan ışığın dalga boyu, ışığın dozu, uygulanan ışığın kapladığı yüzey alanı ve ışık kaynağı ile bebek arasındaki mesafe olmak üzere dört faktör belirlemektedir.

2- Kan Değişimi

Amaç, kernikterus gelişimini engellemektir. Serum bilirubin düzeyi, yoğun fototerapi ve gerekli durumlarda intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisine rağmen bebeğin postnatal yaşı ve bilirubin nörotoksitesitesi açısından taşıdığı potansiyel risk faktörlerine göre belirlenen tedavi eşiğine ulaştığında uygulanır (10).

3- Farmakolojik Tedavi

Bilirubin Klirensinin Normal Metabolik Yolunun Hızlandırılması

Klofibrat: Kan yağlarını düşürmek için kullanılan klofibrat aynı zamanda glukuronozil transferaz enzimini uyarır ve bilirubin klirensini hızlandırır. Klofibratın hem term hem de preterm bebeklerde etkinliği gösterilmiştir (22).

Fenobarbital: Mikrozomal enzimlerin güçlü bir indükleyicisidir. Bilirubin konjugasyonunu, atılımını ve safra akışını artırır (23).

Bilirubin Oluşumunun Engellenmesi

Metalloporfirinler: Bilirubin üretiminde hız kısıtlayıcı basamak olan HO-1 enzimini inhibe eder ve böylece bilirubin oluşumunu engellerler (24). Rutin kullanımda değildir.

Hemolizin IVIG ile İnhibe Edilmesi: Coombs (+) Rh veya ABO uyumsuzlukları, subgrup uyumsuzluğu olan ve kan grubu uyumsuzluğu nedeni ile intrauterin transfüzyon yapılmış bebeklerde IVIG kullanılabilir. Retiküloendotelial sistemde Fc reseptörlerini ve dolaşımda serbest bulunan antikorları bloke ederek hemolizi engellediği düşünülmektedir. IVIG, bilirubin yükselme hızını yavaşlattığı gibi maksimum bilirubin düzeylerini de düşürerek kan değişimi ihtiyacını azaltır (10).

Enterohepatik Dolaşımın Azaltılması

Bağırsağa safra yolu ile atılan bilirubinin çeşitli medikal ajanlarla bağlanması yolu ile dışkıdan atılarak uzaklaştırılması esasına dayanır. Bağırsaktaki bilirubin en çok duodenum ve kolondan emilir. Bağırsağa atılan bilirubinin yaklaşık %30'u enterohepatik dolaşım ile geri emilmektedir. Bu amaçla; agar, aktif kömür, kolestiramin, orlistat gibi ajanlar denenmiştir (2, 25). Son dönemde L-aspartik asit'in ve probiyotiklerin β glukuronidaz aktivitesini baskılayarak enterohepatik dolaşımı azalttığını öngören çeşitli çalışmalar mevcuttur (6, 26-29).

2.3 PROBİYOTİKLER

2.3.1 Probiyotiklerin Tanımı ve Tarihçesi.

İnsan vücudunda bulunan mikroorganizma sayısının tüm vücudu oluşturan hücre sayısından fazla olduğu 30 yılı aşkın süredir bilinmektedir. Bu mikroorganizmalar dış çevre ile teması bulunan hemen her yüzeyde (deri, ağız boşluğu, solunum sistemi, ürogenital ve gastrointestinal sistem gibi) yerleşiktir. Bu bölgeler arasında en yoğun kolonizasyon gastrointestinal sistemde olmaktadır. İnsan gastrointestinal sisteminde kolonize olan mikroorganizmaların karmaşık yapısı sağlık açısından son derece önemlidir. Erişkin kolon florasında 500 kadar farklı türde bakteri vardır ve bunun %99'unu 30-40 tür oluşturmaktadır. Son zamanlarda mikroflora yerine mikrobiota ve mikrobiom terimlerinin kullanımı yaygınlaşmıştır. Mikrobiota; bir organ veya vücudun bir bölümünde bulunan mikroskopik organizmaları, mikrobiom ise; vücutta bulunan tüm mikroorganizma popülasyonu ve bunların tüm genetik elementlerini tanımlayan terimlerdir (30).

Günümüzde probiyotik, yeterli miktarda alındığında konakçının bağırsaklarında mikrobiyal dengeyi düzenleyerek konakçının sağlığı üzerinde olumlu etkileri olan canlı mikroorganizmalar şeklinde tanımlanmaktadır (30-33). Ancak bu tanım içerisinde ölü mikroorganizmalar, biyo-aktif bakteri bileşenleri, proteinler, polisakkaritler, DNA ve genetiği modifiye edilmiş mikroorganizmalar yer almamaktadır. Probiyotikler için kısıtlaması daha az veya daha geniş kapsamlı tanım olan "alimenter farmabiyotik" teriminin kullanılmasının daha uygun olabileceği düşünülmektedir (32, 34). Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar Tablo 4'te özet olarak gösterilmiştir.

Tablo 4: Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar

| | |
|------------------------------|---|
| Lactobacillus Spp. | <i>L.Bulgaricus, L.Cellebiosus, L.Delbrueckii, L.Lactis</i> <i>L.Acidophilus, L.Reuteri, L.Brevis, L.Casei, L.Curvatus,</i> <i>L.Fermentum, L.Plantarum, L.Johsonli, L Rhamnosus,</i> <i>L.Helveticus, L.Salivarius, L.Gasseri</i> |
| Bifidobacterium Spp. | <i>B.Adolescentis, B.Bifidum B.Breve, B.İnfantis B.Longum,</i> <i>B.Thermophilum</i> |
| BacillusSpp. | <i>B. Subtilis, B. Pumilus, B. Lentus, B. licheniformis, B.</i> <i>Coagulans, B. Cereus</i> |
| Pediococcus Spp. | <i>P.Cerevisiae, P.Acidilactici, P.Pentosaceus</i> |
| Streptococcus Spp. | <i>S.Cremoris, S.Thermophilus, S.İntermedius, S.Lactis</i> <i>S.Diacetilactis</i> |
| BacteriodesSpp. | <i>B. Capillus, B. Suis, B. Ruminicola, B. Amylophilus</i> |
| PropionibacteriumSpp. | <i>P.Shermanii,P.Freudenreichii</i> |
| Leuconostoc Spp. | <i>Leuconostoc mesenteroides</i> |
| Küfler | <i>Aspergillusniger, Aspergillusoryzae</i> |
| Mayalar | <i>Saccharomyces cerevisiae, Saccharomyces boulardii,</i> <i>Candida torulopsis</i> |

2.3.2 Probiyotiklerin Özellikleri

Probiyotik bir mikroorganizmanın tanımı için zorunlu kriterler LABIP (Laktik Asit Bakteri Endüstriyel Platformu) tarafından belirlenmiştir (35). Buna göre probiyotik potansiyeli taşıyan mikroorganizmalar aşağıdaki özellikleri barındırmalıdır:

- İnsan orjinli olmalı
- Mukoza yüzeyine tutunabilmeli
- Doğal floraya adapte olabilmeli
- Antimikrobiyal maddeler üretebilmeli (bakteriosinler, hidrojen peroksit vs.),
- Patojen özellik içermemeli
- Gastrik asit ve safra tuzuna direnç göstermeli
- Gastrointestinal sistemde kısa süreler için de olsa sürekliliğini devam ettirebilmeli

- İmmün cevabı uyarabilmeli
- Metabolik etki kabiliyeti olmalı (kolesterol asimilasyonu, laktaz aktivitesi, vitamin üretimi gibi)
- Teknolojik süreçlere direnç göstermeli

Probiyotiklerin etkinliğinin artması için barındırması gereken ek özellikler ise şunlardır (32, 36, 37):

- Canlı olmalı
- Klinik etkinliği ortaya konmuş olmalı
- Mikroorganizmanın sonradan eliminasyonu düşünüldüğünde elimine edilebilmeli, yan etkileri az olmalı ve antibiyotiklere duyarlı olmalı
- Mikroflora içinde kolay tanımlanabilir olmalı
- Uzun süre etkili olabilmesi için konakçı dokularına yerleşebilmeli
- Konakçıda sistemik toksisite ve immünolojik duyarlılığa neden olmamalı ve dirençli mikroorganizmaların gelişmesine neden olmamalı
- Stabil bir suş olma, ürün içinde canlı kalabilme, büyük miktarlarda kültürle elde edilebilme, oksijene dirençli olma, liyofilize preparat haline getirilebilme ve damak tadına olumsuz etkisi olmama gibi teknik özelliklere sahip olmalı
- Konakçı için non-patojen, non-invazif ve non-karsinojenik olmalı
- Normal mikroflorayı bozmadan patojen bakterileri etkilemeli

2.3.3 Probiyotiklerin İşlevleri

Probiyotiklerin etkisi daha çok gastrointestinal sistemde gözlenmektedir. Probiyotiklerin; nütrisyonel olarak vitamin üretimi, vitamin ve minerallerin biyoyararlanımını artırma, sindirim enzimlerinin üretimi (b-galaktozidaz gibi), mukoza beslenmesi, dolaşımının sağlanması ve mukozal bütünlüğün devam ettirilmesi, bariyer ve bozulmuş bariyer fonksiyonunu yeniden kazandırması, ishallerin (seyahat edenlerde görülen ishaller, çocukların akut viral ishalleri, antibiyotik ilişkili ve radyasyon ilişkili ishaller) önlenmesi ve tedavisi, kolesterol düzeylerini düşürme, immün sistemin uyarılması, bağırsak motilitesinin düzenlenmesi, konstipasyonun hafifletilmesi ve patojenik kolonizasyonunun önlenmesi gibi birçok faydalı etkileri mevcuttur (32, 36-38).

2.3.4 Probiyotik Mikroorganizmaların Etki Mekanizmaları

Probiyotiklerin olumlu etkilerini çeşitli mekanizmalar yolu ile gerçekleştirdikleri bildirilmiştir (32). Anne karnında steril olan gastrointestinal sistem 300-400 m²'yi bulan geniş mukozal yüzey alanı ile besinsel antijenler, patojen mikroorganizmalar ve çevresel ajanlarla karşı karşıyadır. Doğumda steril olan bağırsaklarda doğum şekli, genetik özellikler, çevresel temas, beslenme şekli ile ilgili olarak her bireye özgü yaklaşık 500'den fazla tür ve 10¹⁴ bakteriyi içeren gastrointestinal mikroflora gelişmektedir. Oluşan gastrointestinal mikrofloranın içeriği yenidoğanın ileride karşılaşacağı riskler yönünden önemlidir (5).

Bağırsak florasının dengesini sağlayıp patojen mikroorganizma çoğalmasına imkân vermemesi, basit ve genel bir mekanizma olarak bilinmektedir. Literatürde birden fazla mekanizma ve bazı probiyotik mikroorganizmalara özgü mekanizmalar bildirilmiştir. Probiyotik mikroorganizmalar, zararlı mikroorganizmaların bağırsak duvarına tutunmasını önleme, yerel immunglobulin (Ig) A salınımını artırma gibi mekanizmalarla bağırsak florasını düzenlemektedir (32, 38). Laktik asit, nisin, pediosin, hidrojen peroksit ve biyosurfaktan gibi patojen mikroorganizmaları inhibe eden veya ortadan kaldıran maddeler üretmektedirler. Laktik asit aracılığı ile bağırsak pH'sını düşürüp yararlı mikroorganizmaların çoğalmasına daha elverişli bir ortam oluşturmakta, intestinal reseptörlere bağlanmada patojen bakteriler ile yarışarak patojenik bakteriyel kolonizasyonları önlemektedir (36, 39)

2.3.5. Probiyotik Mikroorganizmaların Uygulama Alanları

Probiyotikler başlıca gastrointestinal sistemin sağlığını koruma ve geliştirmede, bazı gastrointestinal hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmaktadır. Bunun yanında literatürde probiyotiklerin birçok sistem üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (32). Probiyotiklerin kullanıldığı durum ve hastalıklar şunlardır (32, 38):

- Seyahat, antibiyotik veya rotavirus ishallerinin kontrolü
- *Helicobacter pylori*'ye bağlı ülserlerin önlenmesi
- Laktoz malabsorpsiyonu semptomlarının azaltılması
- Enflamatuvar bağırsak hastalıklarının kontrolü

- Besin alerjisi semptomlarının hafifletilmesi
- Nekrotizan enterokolit profilaksisi
- İmmün sistemin güçlendirilmesi
 - Mukoza ilişkili lenfoid dokuyu aktive eder, T helper hücre yanıtını düzenler
 - Antioksidan etkileri uyarır
 - Potansiyel olarak patojen olabilecek mikroorganizmaları kontrol eder
 - Endotoksin oluşumunu azaltır
 - Ig A yapımını uyarır
 - Ig E yapımını baskılar
 - Nitrik oksit yapımını uyarır
 - Sitokin yanıtını düzenler
 - Makrofaj işlevlerini uyarır
 - Natural killer hücre aktivitesini uyarır
 - Apoptozisi düzenler
 - Aşılarla adjuvan etki gösterir
- Serum kolesterol düzeylerinin düşürülmesi
- Kanser oluşumunu başlatan fekal enzimlerin azaltılması (mutajenlerin azaltılması)
- Diş çürüklerine neden olan mikroorganizmalara karşı antagonistik etki
- Vajinal kandidiyazis kontrolü
- Üriner sistem enfeksiyonlarının kontrolü
- Büyüme ve koagülasyon faktörlerinin üretimi
- Nozokomiyal sepsis sıklık ve şiddetinin azaltılması
- Toksik karaciğer zedelenmelerinde hücre hasarlanma derecesi, mortalite ve klinik belirtileri azaltması.

2.3.6. Probiyotik Mikroorganizmaların Genel Pediatriye Uygulama Alanları

Probiyotik mikroorganizmaların çocukluk çağı gastrointestinal hastalıklarda kullanımı (30)

- Enfeksiyöz ishallerin tedavisi ve önlenmesi
- Antibiyotik ilişkili ishallerin tedavisi ve önlenmesi
- Turist ishalinin tedavisi ve önlenmesi

- *Helicobacter pylori* eradikasyonu
- İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının (kron hastalığı, ülseratif kolit) tedavisine destek
- İrritabl bağırsak sendromu hastalığında tedavi desteği
- Kabızlığın önlenmesi
- İnfantil kolik sancılarının önlenmesi

Probiyotiklerin immun sistem ve allerjik hastalıklar üzerine etkileri (40)

- Astımın önlenmesi
- Atopik dermatitin önlenmesi
- Besin alerjilerinin sıklığının ve şiddetinin azaltılması
- Üst solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesi
- Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarından korunma

2.3.7 Probiyotik Mikroorganizmaların Yenidoğanlarda Uygulama Alanları

Probiyotikler son yıllarda yenidoğan uygulamalarında sık karşılaşılan tedavi ve destek modellerinden biri olarak dikkat çekmektedir. Probiyotiklerin yenidoğanlarda kullanım alanları şunlardır:

- Nekrotizan enterokolitin önlenmesinde (41)
- Nozokomiyal sepsisin önlenmesinde (41, 42)
- Yoğun bakımda izlenen hastalarda gözlenen beslenme intoleransı ve tam doz enteral beslenmeye geçişinin kolaylaştırılmasında (43-45)
- Fungemi ve invazif fungal enfeksiyonların önlenmesinde (44)

Yenidoğan Sarılığında Probiyotik Kullanımı

Son dönemde probiyotik mikroorganizmaların β glukuronidaz aktivitesini baskılayarak enterohepatik dolaşımı azalttığını öngören ve bu yolla fototerapi süresini kısalttığını bildiren bazı çalışmalar rapor edilmiştir (6, 27, 28). Anne sütü sarılıklarında, anne sütü içeriğindeki probiyotik suşlarının yetersiz olması ve yüksek oranda β glukuronidaz aktivitesi içermesinin etkili olabileceği düşünülmektedir (26, 46). Bhutani ve ark. (46) tarafından yayınlanan derlemede anne sütü ile beslemede anne sütünün β glukuronidaz içermesi nedeni ile enterohepatik dolaşımı arttırdığı ve sarılık için risk faktörü oluşturduğu bildirilmiştir. *Lactobacillus acidophilus* gibi

probiyotik nitelikteki bakterilerin β glukuronidaz enzim aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (6). Hansen ve ark. (47) enterohepatik dolaşımın arttığı sarılık türlerinde, anne sütü ile beslenme sıklığının artırılmasının yanında anne sütüne probiyotik ve prebiyotik içeren ürünler eklenmesini önermektedirler.

2.3.8. Probiyotiklerin Güvenilirliği ve Komplasyonları

Çocuk ve erişkinlerde probiyotiklerin kullanımı, başta ishal ile seyreden hastalıklarda olmak üzere son yıllarda artış göstermektedir (48). Bakteri ve mantar kökenli probiyotikler tüm dünyada yaygın olarak kullanılmalarına rağmen, probiyotikler ile ilişkili yan etkiler nadiren bildirilmiştir (48). Probiyotikler ile ilgili genelde olgu sunumu şeklinde olan olumsuz bildirimler, sıklıkla altta yatan ciddi hastalığı olan ya da enfeksiyon komplikasyonları ile ilgili risk faktörleri taşıyan hastalarda tanımlanmıştır (48). Mevcut çalışmaların ışığında, probiyotiklerin nadir de olsa yan etkilerinin olabileceği, probiyotikler ile ilişkili yan etkilerin kullanılan probiyotiğin türüne, miktarına ve uygulanma şekline bağlı olabileceği ve konakçıya ait faktörlerden etkilenebileceği akılda tutulmalıdır (48). Preterm yenidoğan bebeklere probiyotik verilirken verilmemesi konusu daha çok kısa dönem faydalı etkileri gözetilerek cevaplandırılmaktadır. Farklı probiyotik türlerinin nekrotizan enterokolitten koruyucu etkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (41, 48, 49). Birçok çalışmada bu yaş grubunda probiyotik uygulamasının sepsis riskini arttırmadığı gösterilmiştir (41, 48, 49).

İmmünesi iyice bozulmuş kişilerde teorik olarak enfeksiyona neden olma riski bulunsada, normalde bağırsak florasında bulunan probiyotik mikroorganizmaların kullanımının güvenilir olduğu düşünülmektedir. Probiyotik kullanımı öncesinde, preparatın içindeki mikroorganizmaların güvenilirliği kanıtlanmış ve bilinen suşlar olup olmadığı dikkatlice gözden geçirilmelidir (33).

Probiyotiklerin enfeksiyonlarda kullanımı planlanırken olası riskler ve yan etkiler de göz önünde bulundurulmalıdır. Probiyotiklerin teorik olarak enfeksiyon, zararlı metabolik aktivite, artmış immün uyarı ve gen transferi olmak üzere 4 tip yan etkisi bulunabilmektedir (50). Yoğun bakımda ciddi hastalığı nedeniyle takip edilen, kateteri olan ve probiyotik olarak *Saccharomyces boulardii* verilen 30 hastada fungemi saptanmıştır (51, 52). *Lactobacillus rhamnosus* alan bir hastada karaciğer

apsesi ve diğer bir hasta da ise endokardit geliştiği bildirilmiştir (53, 54). Probiyotiklerin sepsise yol açabildiğine dair şüpheler bulunmakla birlikte Finlandiya'dan yapılan iki çalışmada 3317 kan kültürünün sekizinde ve 5912 kan kültürünün 12'sinde, saptanan Lactobacillus suşlarının probiyotik kaynaklı olmadığı bildirilmiştir (55, 56). Probiyotik, sinbiyotik ve prebiyotiklerin etkilerinin değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmalarda üç grupta da herhangi bir yan etki gözlenmediği bildirilmiştir (57).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif, plasebo kontrollü, tek kör klinik çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınarak (Dosya No: 2014/115 24237859, Sayı: 120) Aralık 2014 - Aralık 2015 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı'nda yapıldı.

3.1 Çalışma Gruplarının Seçimi ve Özellikleri

Çalışmaya, Karadeniz Teknik Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde doğmuş ve Yenidoğan Polikliniği'nde takip edilen, miadında, normal spontan vajinal yol ile doğmuş, sadece anne sütü ile beslenen ve sağlıklı olan 150 yenidoğan alındı. Çalışma, her bir grupta 75 yenidoğan olmak üzere çalışma ve kontrol grubu olarak iki grupta gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan yenidoğanların ailelerinden yazılı onam alındı. Vakalar, sırası ile bir çalışma ve bir kontrol olacak şekilde alınarak eşit sayıda vaka içeren iki grupta incelendi.

Grup 1. Çalışma grubundaki yenidoğanlara doğumdan hemen sonra başlanmak üzere probiyotik (Lactobacillus Rhamnosus GG 10⁹ CFU) içeren (Maflor[®], Türkiye, Mamsel ilaç) sıvı damladan günde 1 kez, 5 damla olacak şekilde, ağızdan 10 gün süre ile verildi.

Grup2. Kontrol grubundaki yenidoğanlara doğumdan hemen sonra başlanmak üzere serum fizyolojik içeren sıvı damladan günde 1 kez, 5 damla olacak şekilde, ağızdan 10 gün süre ile verildi.

Çalışmaya alınan yenidoğanlar Amerikan Jinekolojist ve Obstetrisyen Kongresi gestasyon yaşı sınıflamasına göre sınıflandırıldı (58). Bu sınıflamaya göre;

37^{0/7} hafta ile 38^{6/7} arası doğanlar **erken term**

39^{0/7} hafta ile 40^{6/7} arası doğanlar **term**

41^{0/7} hafta ile 41^{6/7} arası doğanlar **geç term** kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilen yenidoğanlar, anne yaşlarının ≤ 25 ve >25 olmalarına göre de ayrıca gruplandırıldı

Çalışmaya Alınma Kriterleri

Aşağıdaki kriterlerin hepsini karşılayan vakalar çalışmaya dahil edildi:

- Gestasyonel haftası ≥ 37 ile < 42 hafta arası olmak
- Normal Spontan vajinal yol ile doğmuş olmak
- Sadece anne sütü ile beslenmiş olmak
- Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış gerektirecek herhangi bir sağlık problemi olmamak
- Doğum ağırlığı 10-90 persentil arasında olmak

Tüm yenidoğanların annelerine doğum öncesi ve sonrası anne sütü ve emzirme konusunda eğitim verildi ve anne sütü verilmesi konusunda telkinde bulunuldu. Emzirmede karşılaşılabilecek muhtemel sorunlara temel yaklaşım eğitilmiş personel tarafından anlatıldı. Kontrol muayenelerinde bebeklerin beslenmeleri sorgulandı.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Aşağıdaki kriterlerden herhangi birisi bulunan yenidoğanlar çalışmaya alınmadı, sonradan oluştu ise çalışmadan çıkarıldı.

- Sezaryen ile doğanlar
- Çalışma süresi boyunca herhangi bir an formül mama ile beslenenler
- Ailede hematolojik hastalık öyküsü olanlar veya kan uyuşmazlığına bağlı hemoliz bulguları bulunanlar
- Doğum travmasına bağlı kapalı ortam kanaması (sefal hematom gibi) olanlar
- Konjenital anomalisi olanlar
- Koryoamniyonit, intrauterin enfeksiyon, sepsis ve üriner sistem enfeksiyonu gibi neonatal enfeksiyon şüphesi veya kanıtı olanlar
- Perinatal ve neonatal hipoksisi olanlar
- Tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar
- Solunum sıkıntısı veya solunum yetmezliği olanlar
- Metabolik ve termoregulator bozukluğu olanlar
- Hemodinamik instabilitesi bulunan konjenital kalp hastalığı olanlar
- Gebelik yaşına göre doğum ağırlığı > 90 , < 10 persentil olanlar

- Gebeliğin son ayında annesi fenobarbital kullananlar
- Venöz kandan bakılan hematokrit (Htc) ≥ 65 olan polisitemik yenidoğanlar

Çalışmaya alınan vakalarda yapılan işlemler

Vakaların kord kanından tam kan sayımı, retikülosit yüzdesi, total ve direk bilirubin, bebek kan grubu, direk Coombs testi, periferik yayma incelemeleri yapıldı ve annelerinin kan grubu öğrenildi. Doğum anında, doğum sonrası bütün vakaların doğum tartıları, cinsiyetleri, anne yaşları, annelerin gravida ve pariteleri kaydedildi. İlk mekonyum çıkarma zamanları ve günlük mekonyum çıkarma sayıları kaydedildi. İlk 5 gün içinde en az bir kez tam idrar incelemesi yapıldı.

Postnatal 3., 5. ve 10. gün kontrollerinde total ve direk bilirubin, 5. gün kontrollerinde TSH ve sT4 seviyeleri ölçüldü. Her kontrolde vakaların kiloları, beslenme şekilleri ve dışkılama sıklıkları belirlendi. Lüzumu halinde emzirme açısından danışmanlık hizmeti verildi.

3.2 Araç, Gereçler ve Laboratuvar Yöntemleri

Hemogram ve retikülosit sayımı için EDTAlı tüpe alınan kan örnekleri hastanemiz Biyokimya Laboratuvarında spektrofotometrik yöntem kullanılarak Sysmex XN-1000 (Japonya- 2014), cihazında çalışıldı.

Kan grubu ve Direk Coombs testi hastanemizin kan bankası laboratuvarında Across Auto System Octo-M (Çin, Türkiye- 2014) Cihazında, Across Gel Newborn kiti kullanılarak, jel santrifikasyon yöntemi ile çalışıldı.

Tam idrar analizi biyokimya laboratuvarında IRIS IQ 200 (Amerika, Japonya -2007) cihazında strip ve flow mikroskopi yöntemi ile çalışıldı.

Periferik kan yayması tez sorumlu asistanı tarafından Wright yöntemi ile boyama yapılarak değerlendirildi.

Bilirubin düzeyleri Beckman Coulter AU 5800 (Japonya-2012) cihazında spektrofotometri ve kolorimetri tekniği ile ölçüldü.

3.3 İstatistiksel Analizler

Verilerin analizinde SPSS 13.0 paket programı kullanıldı. Çalışma evreninin büyüklüğünün hesaplanmasında %80 güvenilirlik ve %5 hata payı esas alındı. Verilerin özetlenmesinde sayısal veriler için ortalama ve standart sapma, niteliksel veriler için sayı ve yüzde kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare Testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu One Sample Kolmogorov Smirnov Testi ile analiz edildi. Bağımsız iki grup arasındaki ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uyuyorsa Student-T Testi, uymuyorsa Mann Whitney U Testi kullanıldı. Bağımsız iki grup arasındaki ölçümsel verilerin korelasyonunun değerlendirilmesi için bivariate Pearson korelasyon analizi uygulandı. Bağımsız üç grup arasındaki ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uymadığı için Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma; normal spontan vajinal yol ile doğan ve sadece anne sütü ile beslenen 75 çalışma grubu (Grup1) ve 75 kontrol grubu (Grup2) olmak üzere toplam 150 sağlıklı yenidoğanda gerçekleştirildi. Çalışmaya dâhil edilen yenidoğanların ve annelerinin demografik özellikleri Tablo 5’te gösterilmiş olup, demografik özellikleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 5: Çalışmaya alınan yenidoğanların ve annelerinin demografik özellikleri (Ortalama±SD)

| Demografik özellik | Grup 1 n=75 | Grup 2 n=75 | P |
|---------------------------|---------------------|---------------------|-------|
| Gestasyonel yaş (hafta) | 39.0±1.3 | 38.8±1.3 | 0.460 |
| Erken term [n(%)] | 23 (31) | 29 (39) | 0.391 |
| Term [n(%)] | 44 (58) | 37 (49) | 0.244 |
| Geç Term [n(%)] | 8 (11) | 9 (12) | 1.000 |
| Doğum ağırlığı (gr) | 3254±346 | 3329±362 | 0.199 |
| Erkek/Kız [n(%)] | 40 (53)/35 (47) | 44 (58) / 31 (42) | 0.511 |
| Anne yaşı (yıl) (min-max) | 28.5±5.6 (17-42) | 29.3±5.3 (18-41) | 0.088 |
| Anne yaşı ≤25 [n(%)] | 24 (32) | 17 (23) | 0.272 |
| Anne yaşı >25 [n(%)] | 51 (68) | 58 (77) | 0.272 |
| Primiparite [n(%)] | 28 (37) | 23 (31) | 0.491 |
| Multiparite [n(%)] | 47 (63) | 52 (69) | 0.491 |

Çalışmaya alınan yenidoğanların doğum ve izlem ağırlıkları Tablo 6’da gösterilmiş olup, her iki grubun doğum ve izlem ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 6: Çalışmaya alınan yenidoğanların doğumda ve izlemdeki ağırlık (gram) değerleri [Ortalama ±SD (min-max)]

| Ölçüm zamanları | Grup 1 n=75 | Grup 2 n=75 | P |
|------------------------|-------------------------|-------------------------|----------|
| Doğum | 3254±346 (2600-3900) | 3329±362 (2500-3850) | 0.199 |
| 3.gün | 3255±337 (2600-3900) | 3330±359 (2550-3850) | 0.188 |
| 5. gün | 3357±348 (2600-3900) | 3409±360 (2600-4000) | 0.373 |
| 10. gün | 3470±332 (2750-4000) | 3500±341 (2700-4000) | 0.578 |

Çalışmaya alınan vakalarda çalışma boyunca (ilk 10 gün) herhangi bir enfeksiyon bulgusuna rastlanmadı. Çalışmaya alınan vakalarda ölçülen ortalama hemoglobin düzeyi, hematokrit ve retikülosit yüzdeleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Çalışmaya alınan yenidoğanların rutin tarama testleri (Ortalama±SD).

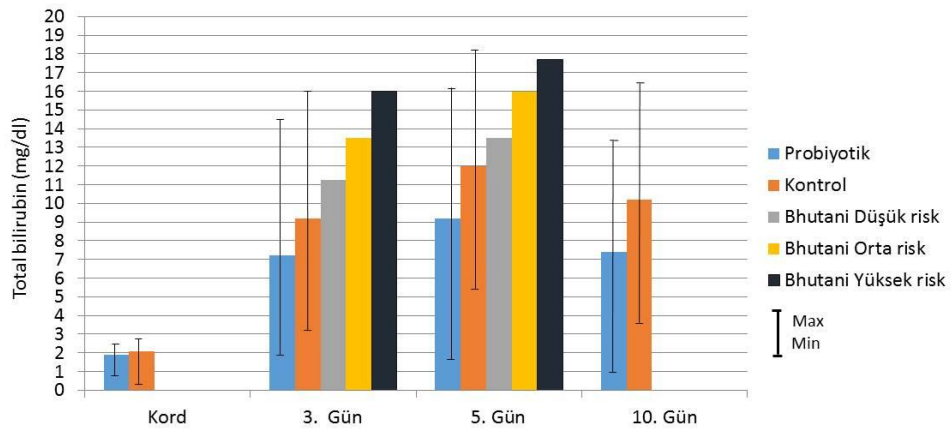
| Testler | Grup 1 n=75 | Grup 2 n=75 | P |
|---------------------------|------------------------|------------------------|----------|
| Hemoglobin (gr/dl) | 15.9±1.8 | 16.5±2.0 | 0.080 |
| Hematokrit (%) | 47.3±5.2 | 48.6±5.5 | 0.141 |
| Retikülosit (%) | 2.4±0.8 | 2.2±0.7 | 0.131 |

Gruplarda yer alan hiçbir vakada patolojik düzeyde kord bilirubin değeri saptanmadı. Grup 1 ve Grup 2 vakalarından ölçülen ortalama kord kanı bilirubin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$), buna karşın çalışma grubunda yer alan vakalarda 3., 5. ve 10. günlerde ölçülen ortalama total serum bilirubin değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ($p<0.001$) (Tablo 8). Gruplar arasında ortalama bilirubin değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında; 3., 5. ve 10. günlerde bakılan ortalama bilirubin değerlerinin probiyotik grubunda sırasıyla %21.7, %23.3 ve %27.4 daha düşük olduğu gözlemlendi.

Tablo 8: Çalışmaya alınan yenidoğanların günlere göre bilirubin düzeyleri [Ortalama±SD (min-max)].

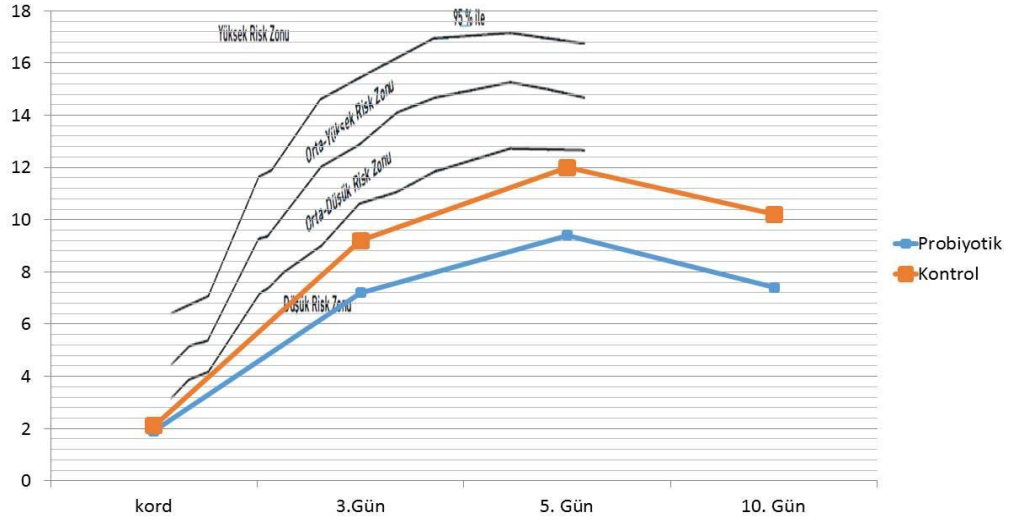
| Ölçüm zamanı | Grup 1 n=75 | Grup 2 n=75 | P |
|----------------|-----------------------|------------------------|---------|
| Kord | 1.9±0.6 (0.9-2.7) | 2.1±0.6 (0.2-2.9) | 0.639 |
| 3. gün | 7.2±2.7 (1.8-14.4) | 9.2±3.3 (3.2-16.0) | < 0.001 |
| 5. gün | 9.2±3.3 (1.6-16.1) | 12.0±3.1 (5.2-18.1) | <0.001 |
| 10. gün | 7.4±3.2 (1.0-13.3) | 10.2±3.1 (3.4-16.4) | <0.001 |

Çalışmaya alınan hiçbir vakanın bilirubin değerleri tedavi gerektirecek (fototerapi veya kan değişimi) düzeylere ulaşmadı. Her iki grupta yer alan vakaların kord kanı ve 10. günde ölçülen ortalama total bilirubin değerlerinin birbiri ile; 3. ve 5. günlerde ölçülen ortalama total bilirubin değerlerinin ise hem birbirleri ile ve hem de Bhutani risk ölçeğinde bildirilen total bilirubin değerleriyle karşılaştırılması Şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 9: Her iki grupta yer alan vakaların ortalama bilirubin değerlerinin birbiri ile ve Bhutani risk ölçeği değerleri ile karşılaştırılması.

Her iki grupta yer alan vakaların ortalama bilirubin değerlerinin Bhutani risk ölçęi grafiği üzerinde görünümü Şekil 10’da verilmiştir.



Şekil 10: Graplarda yer alan vakaların ortalama bilirubin değerlerinin birbirleri ile ve Bhutani risk ölçęi grafiği üzerinde gösterilmesi

Her iki grupta yer alan vakaların kord kanı, 3., 5. ve 10. günlerde alınan venöz kanlarından ölçülen ortalama bilirubin düzeyleri, kendi grupları içinde cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 9, 10).

Tablo 9: Grup 1’de yer alan vakalarda farklı zamanlarda ölçülen ortalama bilirubin (mg/dl) düzeylerinin cinsiyete göre grup içinde karşılaştırılması [Ortalama±SD]

| Ölçüm zamanı | Erkek n=40 | Kız n=35 | p |
|----------------|---------------|-------------|-------|
| Kord | 2.0±0.5 | 1.9±0.6 | 0.259 |
| 3. gün | 7.6±2.6 | 6.6±2.8 | 0.107 |
| 5. gün | 9.4±3.1 | 9.0±3.6 | 0.592 |
| 10. gün | 7.5±3.0 | 7.2±3.4 | 0.655 |

Tablo 10: Grup 2’de yer alan vakalarda farklı zamanlarda ölçülen ortalama bilirubin (mg/dl) düzeylerinin cinsiyete göre grup içinde karşılaştırılması [Ortalama±SD]

| Ölçüm zamanı | Erkek n=44 | Kız n=31 | P |
|----------------|------------|----------|-------|
| Kord | 2.1±0.6 | 1.9±0.5 | 0.090 |
| 3. gün | 9.3±3.1 | 9.0±3.6 | 0.789 |
| 5. gün | 12.0±2.9 | 11.9±3.3 | 0.848 |
| 10. gün | 10.2±2.9 | 10.3±3.4 | 0.830 |

Çalışmaya alınan vakalardan farklı zamanlarda ölçülen ortalama bilirubin düzeyleri, gruplar arasında cinsiyete göre karşılaştırıldığında, ortalama kord kanı bilirubin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), Grup 1’de yer alan hem erkek hem de kız vakalarda 3., 5. ve 10. günlerde ölçülen ortalama bilirubin düzeyleri Grup 2’ye göre anlamlı derecede düşük idi ($p<0.05$) (Tablo 11, 12).

Tablo 11: Grup 1 ve Grup 2’de yer alan erkek vakalarda farklı zamanlarda ölçülen ortalama bilirubin düzeylerinin (mg/dl) gruplar arasında karşılaştırılması [Ortalama±SD].

| Cinsiyet | Ölçüm zamanı | Grup 1 n=40 | Grup 2 n=44 | P |
|--------------|----------------|-------------|-------------|--------|
| Erkek | Kord | 2.0±0.5 | 2.1±0.6 | 0.285 |
| | 3. gün | 7.6±2.6 | 9.3±3.1 | <0.05 |
| | 5. gün | 9.4±3.1 | 12.0±2.9 | <0.001 |
| | 10. gün | 7.5±3.0 | 10.2± 2.9 | <0.001 |

Tablo 12: Grup 1 ve Grup 2’de yer alan kız vakalarda farklı zamanlarda ölçülen ortalama bilirubin düzeylerinin (mg/dl) gruplar arasında karşılaştırılması [Ortalama±SD].

| Cinsiyet | Ölçüm zamanı | Grup 1 n=35 | Grup 2 n=31 | P |
|------------|----------------|-------------|-------------|--------|
| Kız | Kord | 1.9±0.6 | 1.9±0.5 | 0.704 |
| | 3. gün | 6.6±2.8 | 9.0±3.6 | <0.05 |
| | 5. gün | 9.0±3.6 | 11.9±3.3 | <0.001 |
| | 10. gün | 7.2±3.4 | 10.3±3.4 | <0.001 |

Çalışmaya alınan vakaların kord kanı, 3., 5. ve 10. günlerde alınan venöz kan örneklerinden ölçülen ortalama bilirubin düzeyleri, kendi grupları içinde annelerinin parite durumuna göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 13,14).

Tablo 13: Grup 1’de yer alan vakalarda farklı zamanlarda ölçülen ortalama bilirubin (mg/dl) düzeylerinin annelerin parite durumuna göre grup içinde karşılaştırılması [Ortalama±SD]

| Ölçüm zamanı | Primipar n=28 | Multipar n=47 | P |
|----------------|------------------|------------------|-------|
| Kord | 2.0±0.6 | 1.9±0.5 | 0.312 |
| 3. gün | 8.0±3.2 | 6.7±2.3 | 0.062 |
| 5. gün | 10.0±3.3 | 8.7±3.2 | 0.103 |
| 10. gün | 8.1±3.0 | 6.9±3.2 | 0.121 |

Tablo 14: Grup 2’de yer alan vakalarda farklı zamanlarda ölçülen ortalama bilirubin (mg/dl) düzeylerinin annelerin parite durumuna göre grup içinde karşılaştırılması [Ortalama±SD].

| Ölçüm zamanı | Primipar n=23 | Multipar n=52 | P |
|----------------|------------------|------------------|-------|
| Kord | 2.2±0.7 | 2.0±0.5 | 0.276 |
| 3. gün | 9.5±3.4 | 9.0±3.3 | 0.516 |
| 5. gün | 11.9±2.8 | 12.0±3.2 | 0.949 |
| 10. gün | 9.9±2.7 | 10.4±3.3 | 0.583 |

Gruplarda yer alan vakalarda farklı zamanlarda ölçülen ortalama bilirubin düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, Grup 1’de yer alan primipar anne bebeklerinde 5. ve 10. günlerde ölçülen, multipar anne bebeklerinde ise 3., 5. ve 10. günlerde ölçülen ortalama bilirubin düzeyleri Grup 2’ye göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük idi ($p<0.05$) (Tablo 15, 16).

Tablo 15: Grup 1 ve Grup 2’de yer alan primipar vakalarda farklı zamanlarda ölçülen ortalama bilirubin düzeylerinin (mg/dl) gruplar arasında karşılaştırılması [Ortalama±SD].

| Parite | Ölçüm zamanı | Grup 1 n=28 | Grup 2 n=23 | P |
|----------|--------------|----------------|----------------|-------|
| Primipar | Kord | 2.0±0.6 | 2.2±0.7 | 0,431 |
| | 3. gün | 8.0±3.2 | 9.5±3.4 | 0,105 |
| | 5. gün | 10.0±3.3 | 11.9±2.8 | <0.05 |
| | 10. gün | 8.1±3.0 | 9.9±2.7 | <0.05 |

Tablo 16: Grup 1 ve Grup 2’de yer alan multipar vakalarda farklı zamanlarda ölçülen ortalama bilirubin düzeylerinin (mg/dl) gruplar arasında karşılaştırılması [Ortalama±SD].

| Parite | Ölçüm zamanı | Grup 1 n=47 | Grup 2 n=52 | P |
|----------|--------------|----------------|----------------|---------|
| Multipar | Kord | 1.9±0.5 | 2.0±0.5 | 0.314 |
| | 3. gün | 6.7±2.3 | 9.0±3.3 | < 0.001 |
| | 5. gün | 8.7±3.2 | 12.0±3.2 | < 0.001 |
| | 10. gün | 6.9±3.2 | 10.4±3.3 | <0.001 |

Çalışmaya alınan vakaların kord kanı, 3., 5. ve 10. günlerde alınan venöz kan örneklerinden ölçülen ortalama bilirubin düzeyleri, kendi grupları içinde matürite derecelerine göre karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 17, 18).

Tablo 17: Grup 1’de yer alan vakalarda farklı zamanlarda ölçülen ortalama bilirubin (mg/dl) düzeylerinin vakaların matürite derecelerine göre grup içinde karşılaştırılması [Ortalama±SD]

| Ölçüm zamanı | Erken term n=23 | Term n=44 | Geç term n=8 | P |
|--------------|--------------------|--------------|-----------------|-------|
| Kord | 1.9±0.5 | 1.9±0.6 | 1.9±0.4 | 0.958 |
| 3. gün | 6.8±2.6 | 7.0±2.8 | 8.9±2.0 | 0.148 |
| 5. gün | 9.6±3.0 | 8.6±3.5 | 11.4±2.6 | 0.080 |
| 10. gün | 7.7±3.0 | 6.9±3.3 | 9.1±2.4 | 0.178 |

Tablo 18: Grup 2’de yer alan vakalarda farklı zamanlarda ölçülen ortalama bilirubin (mg/dl) düzeylerinin vakaların matürite derecelerine göre grup içinde karşılaştırılması [Ortalama±SD]

| Ölçüm zamanı | Erken term n=29 | Term n=37 | Geç term n=9 | P |
|----------------|--------------------|--------------|-----------------|-------|
| Kord | 2.1±0.5 | 2.1±0.7 | 1.9±0.5 | 0.639 |
| 3. gün | 9.2±3.0 | 8.9±3.7 | 10.1±2.5 | 0.599 |
| 5. gün | 11.6±3.3 | 12.1±3.1 | 12.7±2.8 | 0.639 |
| 10. gün | 9.7±3.2 | 10.5±3.1 | 10.9±2.7 | 0.465 |

Gruplarda yer alan vakalarda farklı zamanlarda ölçülen ortalama bilirubin düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, Grup 1’de yer alan erken term ve term vakalarda 3., 5. ve 10. günlerde ölçülen ortalama bilirubin düzeyleri Grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ($p<0.05$) (Tablo 19, 20), geç term vakalarda ölçülen bilirubin değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 21).

Tablo 19: Grup 1 ve Grup 2’de yer alan erken term vakalarda farklı zamanlarda ölçülen ortalama bilirubin düzeylerinin (mg/dl) gruplar arasında karşılaştırılması [Ortalama±SD].

| Matürite derecesi | Ölçüm Zamanı | Grup 1 n=23 | Grup 2 n=29 | P |
|-------------------|----------------|----------------|----------------|-------|
| Erken term | Kord | 1.9±0.5 | 2.1±0.5 | 0.186 |
| | 3. gün | 6.8±2.6 | 9.2±3.0 | <0.05 |
| | 5. gün | 9.6±3.0 | 11.6±3.3 | <0.05 |
| | 10. gün | 7.7±3.0 | 9.7±3.2 | <0.05 |

Tablo 20: Grup 1 ve Grup 2’de yer alan term vakalarda farklı zamanlarda ölçülen ortalama bilirubin düzeylerinin (mg/dl) gruplar arasında karşılaştırılması [Ortalama±SD].

| Matürite derecesi | Ölçüm Zamanı | Grup 1 n=44 | Grup 2 n=37 | P |
|-------------------|----------------|----------------|----------------|--------|
| Term | Kord | 1.9±0.6 | 2.1±0.7 | 0.464 |
| | 3. gün | 7.0±2.8 | 8.9±3.7 | <0.05 |
| | 5. gün | 8.6±3.5 | 12.1±3.1 | <0.001 |
| | 10. gün | 6.9±3.3 | 10.5±3.1 | <0.001 |

Tablo 21: Grup 1 ve Grup 2’de yer alan geç term vakalarda farklı zamanlarda ölçülen ortalama bilirubin düzeylerinin (mg/dl) gruplar arasında karşılaştırılması [Ortalama±SD].

| Matürite derecesi | Ölçüm Zamanı | Grup 1 n=8 | Grup 2 n=9 | P |
|-------------------|--------------|------------|------------|-------|
| Geç term | Kord | 1.9±0.4 | 1.9±0.5 | 0.923 |
| | 3. gün | 8.9±2.0 | 10.1±2.5 | 0.470 |
| | 5. gün | 11.4±2.6 | 12.7±2.8 | 0.268 |
| | 10. gün | 9.1±2.4 | 10.9±2.7 | 0.229 |

Vakaların gestasyonel yaşı ile bilirubin düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde kord (r: -0.108, p:0.189), 3. gün (r: 0.074, p:0.370), 5. gün (r:0.046, p:0.574), 10. gün (r:0.056, p: 0.499) tespit edilmiş olup gestasyon yaşı ile bilirubin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi.

Çalışmaya alınan vakaların kord kanı, 3., 5. ve 10. günlerde alınan venöz kan örneklerinden ölçülen ortalama bilirubin düzeyleri, kendi grupları içinde anne yaşına göre karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 22,23).

Tablo 22: Grup 1’de yer alan vakalarda farklı zamanlarda ölçülen ortalama bilirubin (mg/dl) düzeylerinin vakaların anne yaşına göre grup içinde karşılaştırılması [Ortalama±SD]

| Ölçüm zamanı | Anne yaşı ≤25 | Anne yaşı >25 | p |
|--------------|---------------|---------------|-------|
| | n=24 | n=51 | |
| Kord | 2.0±0.4 | 1.9±0.6 | 0.789 |
| 3. gün | 7.4±2.7 | 7.1±2.7 | 0.645 |
| 5. gün | 9.8±3.2 | 8.9±3.3 | 0.305 |
| 10. gün | 7.8±3.3 | 7.2±3.1 | 0.385 |

Tablo 23: Grup 2’de yer alan vakalarda farklı zamanlarda ölçülen ortalama bilirubin (mg/dl) düzeylerinin vakaların anne yaşına göre grup içinde karşılaştırılması [Ortalama±SD]

| Ölçüm zamanı | Anne yaşı ≤25 | Anne yaşı >25 | p |
|--------------|---------------|---------------|-------|
| | n=17 | n=58 | |
| Kord | 2.0±0.8 | 2.1±0.5 | 0.742 |
| 3. gün | 10.2±4.1 | 8.9±3.0 | 0.134 |
| 5. gün | 12.5±2.9 | 11.8±3.2 | 0.395 |
| 10. gün | 10.6±3.0 | 10.1±3.2 | 0.563 |

Gruplarda yer alan vakalarda farklı zamanlarda ölçülen ortalama bilirubin düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, Grup 1’de yer alan ve anne yaşı hem 25’ten küçük ve hem de 25’ten büyük olan vakalardan 3., 5. ve 10. günlerde ölçülen ortalama bilirubin düzeyleri Grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ($p<0.05$) (Tablo 24,25)

Tablo 24: Grup 1 ve Grup 2’de yer alan anne yaşı ≤25 olan vakalarda farklı zamanlarda ölçülen ortalama bilirubin düzeylerinin (mg/dl) gruplar arasında karşılaştırılması [Ortalama±SD].

| Anne yaşı | Ölçüm zamanı | Grup 1 n=24 | Grup 2 n=17 | P |
|---------------|--------------|----------------|----------------|-------|
| Anne yaşı ≤25 | Kord | 2.0±0.4 | 2.0±0.8 | 0.821 |
| | 3. gün | 7.4±2.7 | 10.2±4.1 | <0.05 |
| | 5. gün | 9.8±3.2 | 12.5±2.9 | <0.05 |
| | 10. gün | 7.8±3.3 | 10.6±3.0 | <0.05 |

Tablo 25: Grup 1 ve Grup 2’de yer alan anne yaşı >25 olan vakalarda farklı zamanlarda ölçülen ortalama bilirubin düzeylerinin (mg/dl) gruplar arasında karşılaştırılması [Ortalama±SD].

| Anne yaşı | Ölçüm zamanı | Grup 1 n=51 | Grup 2 n=58 | P |
|---------------|--------------|----------------|----------------|--------|
| Anne yaşı >25 | Kord | 1.9±0.6 | 2.1±0.5 | 0.218 |
| | 3. gün | 7.1±2.7 | 8.9±3.0 | <0.05 |
| | 5. gün | 8.9±3.3 | 11.8±3.2 | <0.001 |
| | 10. gün | 7.2±3.1 | 10.1±3.2 | <0.001 |

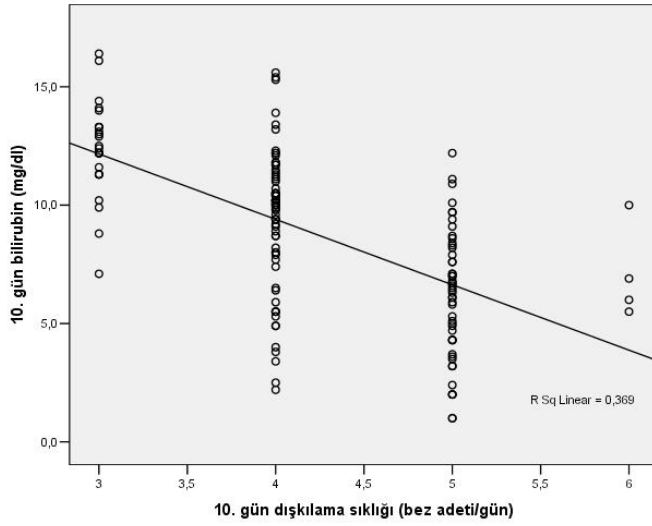
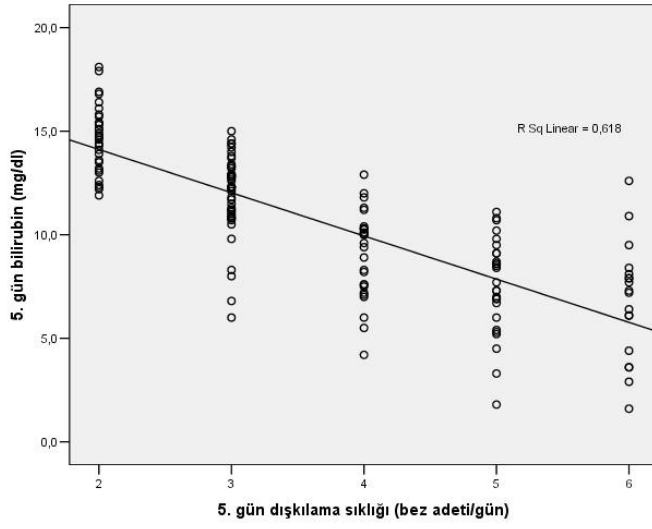
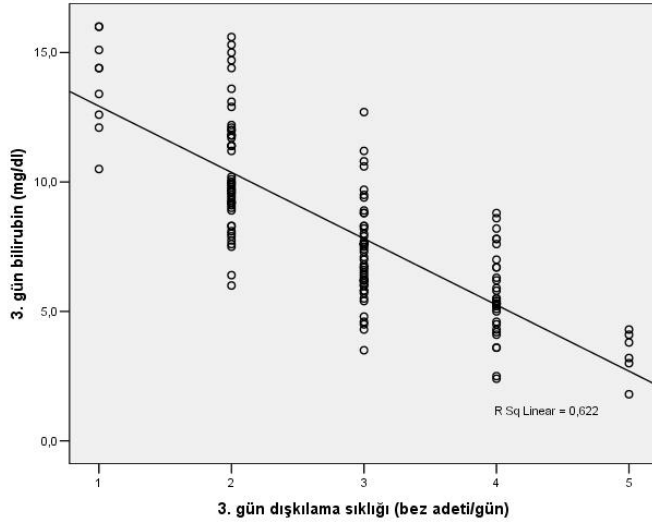
Vakaların anne yaşları ile bilirubin düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde; kord (r: -0.015, p:0.859), 3. gün (r: 0.089, p:0.279), 5. gün (r:0.058, p:0.483), 10. gün (r:0.067, p: 0.413) tespit edilmiş olup anne yaşı ile bilirubin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Gruplarda yer alan vakaların dışkılama özellikleri değerlendirildiğinde, ortalama ilk mekonyum çıkış zamanları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadığı halde (p>0.05), Grup 1’de yer alan vakalarda 3., 5. ve 10. günlerde belirlenen dışkılama sayısı Grup 2’de yer alan vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi (p<0.001) (Tablo 26).

Tablo 26: Gruplarda yer alan vakaların dışkılama özelliklerinin karşılaştırması (Ortalama±SD)

| Dışkılama sıklığı | Grup 1 n=75 | Grup 2 n=75 | P |
|-----------------------------------|------------------------|------------------------|----------|
| İlk mekonyum zamanı (saat) | 4.0±2.9 | 3.5±2.3 | 0.419 |
| 3. gün kakalı bez sayısı | 3.2±1.0 | 2.5±0.9 | <0.001 |
| 5. gün kakalı bez sayısı | 4.5±1.2 | 2.9±0.9 | <0.001 |
| 10. gün kakalı bez sayısı | 4.7±0.6 | 3.6±0.6 | <0.001 |

Vakaların dışkılama sıklığı ile bilirubin düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde; 3. gün (r: -0,804, p: <0,001), 5. gün (r: -0,818, p: <0,001) ve 10. gün (r:-0,648, p: <0,001) dışkılama sıklığı ile bilirubin değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi. Dışkılama sıklığı ve bilirubin düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği Şekil 11’de gösterilmiştir.



Şekil 11: Dışkılama sıklığı ve bilirubin düzeyleri arasındaki ilişkinin korelasyon grafiğinde gösterilmesi

5. TARTIŞMA

Bu çalışma; spontan vajinal yolla doğan ve sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde, doğumdan hemen sonra başlanan probiyotik desteğinin yeni doğan sarılığı üzerine etkilerini belirlemek amacıyla prospektif olarak yapılmıştır.

Bilirubin metabolizması fetal hayattan yenidoğan dönemine geçişte yaşamın her döneminden farklı olarak daha aktif ve her basamakta yenidoğan için farklı riskler taşıyan bir süreçtir. İntrauterin dönemde hipoksik ortam mevcudiyeti, doğum sonrası yaşama göre daha fazla miktarda eritrosit yapımını uyarmaktadır. İntrauterin dönemde fetüs; erişkine göre %150 artmış bilirubin üretimi, yetersiz UGT1A1 aktivitesi, karaciğere yetersiz alım ve artmış enterohepatik dolaşım nedeniyle yüksek bilirubin yüküne sahiptir. Ancak çok aşırı hemoliz durumları dışında bu artmış bilirubin yükü plasenta yoluyla uzaklaştırılarak fetüs korunmaktadır. Bu sistemde β glukuronidaz enziminin aktivitesi çok önemli bir yere sahiptir. Fetal dönemde mekonyumda fazla miktarda konjuge edilmemiş bilirubin mevcudiyeti, artmış β glukuronidaz aktivitesini ve yüksek oranda enterohepatik dolaşım olduğunu göstermektedir (59). İntrauterin dönemde bu işlevin varlığı hemoliz durumunda dahi fetüsü toksik etkilerden koruduğu bilinmektedir (2, 59).

Fetal dönemden neonatal döneme geçiş ile beraber fetal eritrositlerin hızlı bir şekilde yıkımı ile artmış bilirubin sentezi, artmış bilirubin yükünü karşılamakta karaciğer maturasyonunun geri kalması, intrauterin dönemdeki plasental dolaşımın koruyuculuğunun ortadan kalkması, artmış β glukuronidaz aktivitesinin intrauterin dönemde olduğu gibi devam etmesi sonucu artmış enterohepatik dolaşım; yenidoğanı hiperbilirubinemi ve olası komplikasyonları ile karşı karşıya bırakmaktadır. Doğumdan önce bebek için koruyucu kabul edilen β glukuronidaz aktivitesi doğumdan sonra bebekte artmış enterohepatik dolaşıma yol açarak hiperbilirubinemi açısından risk oluşturmaktadır.

Yenidoğan sarılığı toksik düzeylere ulaştığı zaman akut dönemde BIND ve kronik olarak da kernikterusa neden olan önemli bir klinik durumdur (2). Yüksek düzeydeki unkonjuge bilirubin düzeyleri uygun şekilde tedavi edilmez ise, akut dönemde geri dönüşümlü nöronal hasara veya geç kalınırsa hücre nekrozuna yol açabilmektedir.

Bilirubinun toksik olmayan seviyelerinin membran lipidlerine bağlanarak peroksidasyonu engelleyen antioksidan etkisi olduğu da bilinmektedir (2).

Erken neonatal dönemde üretimi artmış bilirubinun toksik olmayan formlarına dönüştürülerek vücuttan hızlıca uzaklaştırılması yenidoğanlar için hayati önem taşımaktadır. Serumdaki indirekt bilirubin miktarını azaltmaya yönelik çeşitli medikal tedaviler denenmiştir. UGT enzimini uyararak bilirubin klirensini hızlandırmak amacı ile klofibrat, bilirubin konjugasyonunu, atılımını ve safra akışını arttırmak amacı ile fenobarbital, HO-1 enzimini inhibe ederek ve aşırı bilirubin oluşumunu engellemek amacı ile metalloporfirinler, enterohepatik dolaşımı azaltmak için bağırsağa atılan bilirubini bağlamak amacı ile agar, aktif kömür, orlistat ve kolestiramin kullanılmıştır (2, 22-25). Fakat günümüzde fototerapi, kan değişimi ve endikasyonu olan vakalarda IVIG dışında rutin önerilen bir tedavi metodu bulunmamaktadır. Son zamanlarda; β glukuronidaz enzim aktivitesini azaltmaya yönelik L-aspartik asit denenmiş ve L-aspartik asit kullananlarda daha düşük serum bilirubin değerleri ve dışkı ile daha fazla bilirubin atılımının olduğu gösterilmiştir (29).

Yenidoğanın doğumdan sonraki bakımı ve takibi sarılık açısından önemlidir. Özellikle primipar annelerde olmak üzere tüm annelere anne sütü ile beslenmenin önemi ve anne sütünün etkin bir şekilde bebeğe verilmesi için annenin eğitilmesi son derece önemlidir. Ailelere sarılık ile ilgili bilgilendirilme yapılmalı ve alarm durumları öğretilmelidir. Her kontrolde sarılığın durumu, yenidoğanın ağırlığı, ağırlık kayıp yüzdesi, beslenme şekli ve sıklığı, günlük idrar ve gaita yapma sıklığı ve gaita rengi değerlendirilmelidir (10). Bizim çalışmamızda anneler beslenme ve sarılık konusunda eğitilmiş ve emzirme konusunda desteklenmişlerdir. Bu eğitim sonucunda anne sütü ile beslemede yetersizlik gözlenmemiştir. APA; gestasyonel yaşın 37-38 hafta arası olmasını, erkek cinsiyeti ve anne yaşının >25 yaş olmasını minör risk faktörleri arasında göstermiştir. Primiparite, erken anne sütü sarılığı risk faktörleri arasında gösterilmiştir. Gestasyonel yaşın >41 hafta olmasını ise azaltıcı risk faktörü olarak belirtmiştir (3, 60). Bizim çalışmamızda yenidoğanların term yaşına, cinsiyete, anne yaşına ve annelerinin paritesine göre olan sınıflandırılmasında; grupların kendi içinde karşılaştırılmasında istatistiksel olarak fark saptanmazken, çalışma ve kontrol grupları karşılaştırıldığında ise probiyotik alan grupta erken term ve term yenidoğanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde

daha düşük bilirubin seviyelerinin olduğu görülmüştür. Grupların kendi içinde karşılaştırılmasında fark çıkmamasının; anne sütü ile beslenmenin öneminin ve anne sütünün etkin bir şekilde bebeğe verilmesi için yapılan eğitimin etkili olduğunu, gruplar arasında probiyotik alanlarda bilirubin düzeyinin daha düşük çıkmasının ise probiyotiğe bağlı bir etki olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmaya alınan bebeklerin hiçbirinde fototerapi gereksinimi olmamıştır. Bizim çalışmamızda hiçbir yenidoğanda patolojik kord bilirubin değeri saptanmadı. Çalışmamızda 3., 5. ve 10. günlerde probiyotik alan grupta total serum bilirubin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi.

Bilirubin metabolizması sırasında bağırsakta bulunan safra ile atılmış konjuge bilirubinin β glukuronidaz aktivitesi ile tekrar unkonjuge bilirubine dönüştürülerek enterohepatik dolaşım yolu ile sistemik dolaşıma geri dönmesinin, total serum bilirubin düzeyine yaklaşık %30 oranında katkıda bulunduğu ifade edilmiştir (61). Bu yük artışının azaltılması için anne karnında iken bilirubin deposu haline gelen mekonyumun vücuttan uzaklaştırılması, β glukuronidaz aktivitesinin baskılanması ve bağırsağa sekrete edilen bilirubinin hızlı bir şekilde ürobilinoidlere dönüştürülerek ya da dönüştürülmeden konjugat halinde gaita ile atılması önemlidir. Bu basamakta bağırsak florasında yer alan mikroorganizmaların bilirubini ürobilinoidlere dönüştürmesi ve bağırsak pasajının hızlandırılması son derece önemlidir. Bizim çalışmamızda probiyotik desteği alan grupta almayanlara göre serum bilirubin düzeylerinin %21.7 - 27.4 daha düşük olduğu gözlemlendi.

Bilirubin yükünün bu denli yüksek olduğu erken neonatal dönemde bağırsak florası nitelik olarak çok yetersizdir. Doğumun başlamasıyla beraber bebeğin çevresel faktörlerle temasa geçmesi ile birlikte bebekte başta gastrointestinal sistemde olmak üzere hızlı bir şekilde flora gelişmeye başlamaktadır. Bu floranın oluşumu başta doğum şekli, beslenme şekli olmak üzere gestasyon haftası, yoğun bakımda yatış, antibiyotik kullanımı gibi nedenlerden etkilenmektedir. Bu nedenlerin birçoğu aynı zamanda neonatal hiperbilirubinemi risk faktörleri arasında da yer almaktadır. Yenidoğanın intestinal florasının niteliğinin yenidoğanın sarılığı üzerine etkili olduğu öngörülebilir. Yenidoğanın intestinal flora gelişimi süreci ile beraber sarılık düzeylerinin düştüğü dikkat çekici bir bulgudur. Çalışmamızda yenidoğanların intestinal florasının probiyotik ile desteklenmesinin daha düşük bilirubin düzeylerine yardımcı olduğu gösterilmiştir.

Doğum şekli, beslenme türü ve çevresel etmenler flora oluşmasını ve olgunlaşmasını etkileyen faktörlerdir. Çalışmamızda benzer gestasyonel yaşa sahip, sadece normal spontan vajinal yol ile doğan ve sadece anne sütü ile beslenen sağlıklı yenidoğanlar dahil edilerek gastrointestinal flora üzerine etkili faktörler benzeştirilmeye çalışıldı.

Bebeğin bağırsak florasının tamamen yerleşmesi bir yılı, erişkin formdaki halini alması en az üç yılı bulmaktadır. Bu oluşumun sağlıklı olması için de normal kolonize olan bakteri türleri, genetik yapısı, etkileşimleri, diyet ve çevresel faktörler önem arz etmektedir (62). Bağırsak florasının doğumdan sonra şekillenmesi sırasında floraya yerleşen bakteri cinsine göre etkinliği değişmektedir.

Bağırsak florasını; laktik asit üreten bakteriler, anaerobik bakteriler ve aerobik bakteriler olmak üzere üç grup bakteri oluşturur (63). Bunlardan yararlı etkileri olan ve probiyotik olarak kullanılanlar laktik asit bakterileridir. Normal florada yer alan anaerobik ve aerobik bakterilerin suşları ise patojen olmayıp herhangi bir klinik tablo oluşturmazlar. Patojen bakteriler bağırsak florası için her zaman risk oluşturur. Probiyotikler işlev olarak patojen bakterilerin yerleşmesini engelleyerek bile patojenlerin oluşturması muhtemel patolojik reaksiyonların ve klinik tabloların oluşumunu engellemektedir.

Yenidoğanlarda sindirim sisteminde flora gelişimi sırasında sindirim sisteminin değişik yerlerinde farklı türlerde ve farklı miktarlarda kolonizasyonlar söz konusudur. İlgili kolonizasyon türleri ve miktarları Şekil 11’de gösterilmiştir (32). Üst gastrointestinal sistemde floradaki bakteri sayısı ve çeşitliliği alt gastrointestinal sisteme doğru gidildikçe artmakta ve çeşitlenmektedir. Bunda gastrointestinal sistemin pH ve mukozal yapı gibi mikroekolojik faktörlerinin katkısı yüksektir. Bizim çalışmamızda kullanılan Laktobasilluslar; mide, duodenum ve jejunumda hakim bakteri sınıflarından biridir.

Yenidoğanın florasının gelişmesinde ana belirleyicilerden birisi doğum şeklidir. Çalışmamızda sadece spontan vajinal yol ile doğan term bebekler çalışmaya dahil edilmiştir. Annenin genital sistem florası, spontan vajina yol ile doğan bebeklerde flora üzerine etkilidir. Annenin genital florası laktobasiller, peptokoklar ve streptokoklar gibi florayı destekleyen bakteriler içerdiği gibi gebelik döneminde artan genital enfeksiyon sıklığı nedeni ile *Kandida* türleri, *Escherichia coli*,

Gardnarella Vaginalis, *Trichomonas vaginalis*, *Listeria monositoneges* gibi patojen mikroorganizmaları da içerebilmektedir. Yapılan çalışmalarda gebelik döneminde %40-54 oranında enfeksiyon görülebildiği ve gebeliğin son döneminde bu enfeksiyonların sıklığı bildirilmiştir (64). Normal spontan vajinal doğumla beraber annede enfeksiyon var ise; yenidoğanın da bu patojen mikroorganizmalara maruz kalacağı ve bunların bağırsak florasının oluşumuna patolojik açıdan katkıda bulunacağı yadsınamaz bir gerçektir. Doğumdan hemen sonra erken dönemde probiyotik desteği verilmesinin normal bağırsak florasının gelişimine katkıda bulunduğu ve patojen mikroorganizmaların yerleşmesinin engellendiği gösterilmiştir (65). Bizim çalışmamızda da probiyotik doğumdan hemen sonra verilerek intestinal florada laktobasillus hakimiyeti sağlanmaya çalışılmıştır ve laktobasillusların hakim olduğu yenidoğanlarda bilirubin düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Miadında doğan bir yenidoğanın bağırsak florasının oluşumunda ve türünün belirlenmesinde, beslenme şekli ana belirleyicilerden biridir. Sağlıklı miad bebek anne sütü ile beslenmesi durumunda anne sütünden çeşitli besin yapıları, antimikrobiyal proteinler, yağ asitleri, laktoferrin, sekretuar IgA, karbonhidratlar ve bakterileri almış olur. İçeriğinde bulunan oligosakkarid ve gliko konjugatlarla beraber anne sütündeki doğal komponentler enteropatojenlerin saldırısından bebeği korur ve Bifidobakterlerin yerleşmesi için uygun ortam hazırlar (62). Anne sütünün içinde Stafilokok, Streptokok, Bifidobakterler ve Laktobasillerin olabildiği gösterilmiştir (66). Anne sütünün içeriği annenin sağlık durumu ve doğum şekli ile de değişebilmektedir. Anne bağırsağındaki bakterilerde memedeki dokuya endojen yolla entero-mamarian yolak ile geçebildiği ve anne sütünün bakteriyel yapısını oluşturabildiği düşünülmektedir (67). Anne sütünde bulunan sindirilemeyen karbonhidratlarda bu kolonizasyon sırasında Bifidobacterium ve Bacteriodeslerin çoğalmasını kolaylaştırmaktadır (68). Tüzün ve ark. (26) anne sütüne bağlı sarılıқта Bifidobacterium türlerinin gastrointestinal sistemde indirekt bilirubin absorpsiyonunu engelleyerek bilirubin seviyesini azalttığını göstermişlerdir. Çalışmamızda takip edilen yenidoğanların hepsi anne sütü ile beslenmekte idi. Doğumdan sonra bebekler anne sütü ile beslenebildiği gözlenene kadar takip edilmiş, emzirme ve beslenme problemine karşı eğitim verilmiş ve anneleri tarafından yeterince beslenmesi sağlandıktan sonra taburcu edilmişlerdir. Kontrollerde de anne sütü ile beslenme sözlü teyit edilmiş ve aileler formül mama ile beslememe

konusunda uyarılmıştır. Çalışmaya alınan tüm bebeklerde patolojik seviyede bilirubin düzeyinin gözlenmemesi ve erken dönem anne sütü sarılığının görülmemesinin nedeninin etkin bir şekilde anne sütü verilmesi ve anne sütünün içeriğinde bulunan probiyotiklerin ve prebiyotiklerin etkili olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda ek probiyotik desteği verilen yenidoğanlarda anlamlı derecede daha düşük total bilirubin seviyelerinin görülmesi bu etkinin güçlendirildiğini göstermiştir.

Yenidoğanda bağırsak florasının henüz gelişmemiş olması nedeni ile bilirubinün ürobilinoide dönüşümü yetersiz kalacağı için bilirubin yükü artmaktadır. İntestinal flora ile bilirubin metabolizması arasındaki ilişkiyi göstermek için çok sayıda hayvan deneyleri yapılmıştır. Midtvedt ve ark. (69) bağırsakları mikroptan arındırılmış farelerin bilirubini ürobilinoide dönüştürmekte yetersiz kaldıklarını ve bağırsaklarına *Clostridium ramosum* ve *Escherichia coli* ile kontaminasyon sağlandıktan sonra %15 olan ürobilinoide dönüşümün %70'e çıktığı rapor etmişlerdir. Vitek ve ark. (70) farelere klindamisin verilmesi sonrası dışkıda ürobilinoide miktarının belirgin şekilde azaldığını ve bağırsakları klindamisin ile steril hale getirilen farelere oral *Clostridium perfringens* verilmesi ile bilirubinden ürobilinoide dönüşümünün en fazla olduğunu göstermişlerdir. Norin ve ark. (71) farelere laktobasillus verilmesi sonrası kolon içeriğindeki bilirubin diğluronid, bilirubin monoglukuronid ve unkonjuge bilirubin miktarının kontrol grubuna göre benzer olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuca göre laktobasillerin β glukuronidaz enzimi içermediği ve endojen enzim aktivitesini arttırmadığı gösterilmiştir.

Enterohepatik dolaşıma geri dönüşte kilit rol oynayan enzim, β glukuronidaz enzimidir. İntrauterin yaşamda fetusta β glukuronidaz enzim aktivitesi yüksektir. Bu sayede fetus intrauterin dönemde hiperbilirubineminin risklerinden korunmaktadır. İntrauterin dönemde kord yolu ile dengelenen bilirubin metabolizması doğumdan sonra artmış bilirubin yükü ve β glukuronidaz enziminin aktivitesinin devam etmesi nedeni ile yenidoğanı tehdit altına sokmaktadır. Endojen β glukuronidazın enzim aktivitesinin optimum 5.2 pH' ta maksimum olduğu, anaerob bakterilerce salınan β glukuronidazın ise daha alkali pH' larda aktif olduğu bildirilmiştir (72). Erken neonatal dönemde mide ve bağırsak pH' sı ilk bir aya kadar alkali (pH:6-8) niteliktedir (73). Shinya ve ark. (74) alkali ve nötral pH'ta β glukuronidaz aktivitesinin arttığını ve bunun sonucu olarak bilirubin dekonjugasyonunda yüksek

olduğunu, asidik pH'ta ise dekonjugasyonun azaldığı göstermişlerdir. Bağırsaktaki unkonjuge bilirubin en çok duodenum ve kolondan emilir (2). Ling ve ark. (75) Lactobacillus GG ile mayalanmış yoğurt verilen hastalarda β glukuronidaz başta olmak üzere diğer bakteriyel enzimlerin de aktivitelerinin baskılandığı göstermişlerdir. Nowak ve ark. (76) heterosiklikaminle etkinliği artmış β -glukuronidaz enziminin probiyotik verilerek etkinliğinin azaltıldığını rapor etmişlerdir. Verma ve ark. (77) *Lactobasillus rhamnosus GG*'nin β glukuronidaz aktivitesini en fazla baskılayan probiyotik olduğunu tespit etmişlerdir. Endojen β glukuronidaz aktivitesi en fazla duodenum ve jejunumda, bakteriyel β glukuronidaz aktivitesi ise en fazla kolondadır. Probiyotiklerin laktik asit ve asetik asit salgılayarak fekal pH'ı düşürdükleri gösterilmiştir (43). Laktobasiller; gastrointestinal sistemde sıklıkla mide, duodenum ve jejunum kısmında yerleşim gösterirler. Çalışmamızda kontrol grubuna göre bilirubin değerlerinin daha düşük olmasının bir nedeninin; laktobasillerin ürettiği laktik asit ile ortamın asidik hale gelmesi sonucu β glukuronidaz enzim aktivitesinin azalması sonucu dekonjugasyonun sınırlanması olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca laktobasiller salgıladıkları bakteriosinlerle, β glukuronidaz enzim aktivitesi yüksek olan patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu engelleyerek de enterohepatik dolaşımın azalmasına neden olabilir.

Probiyotikler, intestinal florada β glukuronidaz aktivitesini baskılamak dışında, bilirubinin intestinal mukoza üzerine olumsuz etkilerini de engellemektedir. Unkonjuge bilirubinin intestinal epitelde permeabiliteyi arttırdığı gösterilmiştir (78, 79). Zhou Y ve ark. (80) unkonjuge bilirubine bağlı oluşan intestinal hücrelerdeki bozulmuş bütünlüğün probiyotik (*L. Plantarum*) verilmesi sonrası düzeldiğini göstermişlerdir. Probiyotikler, bilirubinin oluşturduğu bu harabiyeti azaltarak bu yolla da enterohepatik dolaşımın azalmasına katkıda bulunuyor olabilir.

Beslenme ve dışkılama sıklığı sarılık düzeyi üzerine etkili faktörlerden biridir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi iki saatte bir anne sütü ile beslemenin bağırsak hareketlerini uyardığı ve bilirubin düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (81, 82).

Prebiyotiklerin yenidoğan sarılığı üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda; dışkılama sıklığının arttığı, beslenme intoleransının düzenlediği ve daha düşük serum bilirubin seviyelerine yol açtıkları gösterilmiştir (83, 84).

Mekonyum bilirubin açısından zengindir ve bir bilirubin kaynağı olarak enterohepatik dolaşım ile serum indirekt bilirubin seviyesine katkıda bulunmaktadır (85). Mekonyum pasajının gecikmesi enterohepatik sirkülasyonu arttırarak serum bilirubin seviyesinin artmasına ve hiperbilirubinemi süresinin uzamasına yol açmaktadır (86). Çalışmamızda dışkılama sıklığı ile serum bilirubin düzeyi arasında negatif korelasyon saptanması, probiyotik alanlarda günlük mekonyum çıkarma sıklığının daha fazla tespit edilmesi ve serum indirekt bilirubin seviyesinin daha düşük olması probiyotiklerin hiperbilirubinemi üzerine olan başka bir etki mekanizması olabilir.

Probiyotiklerin yenidoğan sarılığı üzerine etkilerini inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Demirel ve ark. (27) çok düşük doğum ağırlıklı ve sarılıklı yenidoğanlara *Saccharomyces boulardii* desteği verilmesinin fototerapi süresini kısalttığı ve bu etkiyi muhtemelen beslenme intoleransını azaltarak veya bilirubinin enterohepatik dolaşımıyla geri emilimi baskılayarak sağladığını rapor etmişlerdir. Serçe ve ark. (28) 35-42 hafta arası miadında fototerapi almakta olan hastalara *Saccharomyces boulardii* desteği verilmesinin bilirubin düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Mu-xue ve ark. (87) probiyotik verilen yenidoğanlarda sarılık sıklığının %33.3 kontrol grubunda ise %57 olarak bulmuş ve Probiyotiklerin sarılık sıklığını azalttığını iddia etmişlerdir. Total serum bilirubin düzeyi 12.9 mg/dl sınır olarak kabul edildiğinde (88) bizim çalışmamızda probiyotik alanların %14.6 sında, kontrol grubunun %46.6 sında 12,9 un üstünde değerler gözlenmiştir.

Bizim çalışmamızda olduğu gibi Mu-xue ve ark. (87) çalışmasının sonuçlarının Serçe ve ark. (28) sonuçlarından farklılık arz etmesi kullanılan probiyotiğin cinsi ve uygulama zamanı (sarılık geliştiği zaman veya doğumdan sonra hemen) ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; doğumdan hemen sonra başlanan probiyotik desteği bilirubin metabolizmasını olumlu yönde etkileyerek hiperbilirubinemi riskini azaltabileceği, bu

etkininde probiyotiklerin dışkı sayısını artırma ve muhtemelen β glukuronidaz aktivitesinin baskılanmasına bağlı olarak bilirubinın enterohepatik dolaşımının azalması ile ilgili olabileceği dışunmüştür.



6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Sağlıklı, spontan vajinal yolla doğan ve sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde, doğumdan hemen sonra başlanan probiyotik desteğinin yeni doğan sarılığı üzerine etkilerini belirlemek amacıyla yapılan çalışmamızda;

- 1- Çalışmaya alınan yenidoğanlarda gruplar arasında demografik özellik açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).
- 2- Çalışmaya alınan tüm yenidoğanların izlemlerinde patolojik tartı kaybı gözlenmedi ($p>0.05$).
- 3- Çalışmaya alınan yenidoğanlarda fototerapi veya kan değişimi gerektirecek düzeyde patolojik sarılık düzeyi saptanmadı.
- 4- Kord bilirubin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).
- 5- Probiyotik alan grupta üçüncü, beşinci ve onuncu gün ölçülen bilirubin düzeyleri; almayanlara göre anlamlı derecede daha düşük idi ($p<0.05$).
- 6- Probiyotik desteği alan grupta, kontrol grubuna göre ortalama serum bilirubin düzeylerinin %21.7-27.4 arasında daha düşük olduğu tespit edildi.
- 7- Probiyotik desteği alan grubun %14.6'sında, kontrol grubunun ise %46.6'sında total serum bilirubin düzeyi 12.9 mg/dl'nin üzerinde idi.
- 8- Gruplar kendi içlerinde cinsiyete göre karşılaştırıldığında, bilirubin değerleri arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$).
- 9- Cinsiyet yönünden gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında; probiyotik verilen grupta, her iki cinste de kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bilirubin seviyeleri gözlendi ($p<0.05$).
- 10- Gruplar kendi içlerinde gestasyonel yaşına göre karşılaştırıldığında, bilirubin değerleri arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$).
- 11- Gestasyonel yaşına göre gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında; probiyotik verilen grupta, erken term ve term gestasyonel yaş sınıfında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bilirubin seviyeleri gözlendi ($p<0.05$).
- 12- Gestasyonel yaşına göre gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında; geç term gestasyonel yaş sınıfında probiyotik grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$).
- 13- Gruplar kendi içlerinde anne yaşına göre karşılaştırıldığında, bilirubin değerleri arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$).

- 14- Anne yaşına göre gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında; probiyotik verilen grupta, her iki anne yaşı sınıfında da kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bilirubin seviyeleri gözlemlendi ($p<0.05$).
- 15- Gruplar kendi içlerinde annelerin paritesine göre karşılaştırıldığında, bilirubin değerleri arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi ($p>0.05$).
- 16- Annelerin paritesine göre gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında; probiyotik verilen grupta, her iki parite sınıfında da kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bilirubin seviyeleri gözlemlendi ($p<0.05$).
- 17- İlk mekonyum çıkarma zamanı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).
- 18- Dışkılama sıklığı yönünden gruplar karşılaştırıldığında; probiyotik verilen grupta dışkılama sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$).
- 19- Yenidoğanlarda anne sütü ile besleme her ne kadar hiperbilirubinemi için risk faktörleri arasında olsa da çalışmamız sonuçlarına göre, annenin emzirme yönünden desteklenmesi ve eğitimi patolojik düzeydeki sarılığı önlemede son derece önemlidir. Bu nedenle anneler, anne sütü ile beslenme yönünden desteklenmeli ve eğitilmelidir.
- 20- Doğumdan hemen sonra probiyotik olarak *Lactobacillus rhamnosus* GG 10⁹ CFU günde bir kez beş damla şeklinde verilmesi, yenidoğan sarılığın şiddetini azaltmada etkili olabilir.

Bundan hareketle:

1. Benzer çalışmanın sezaryenle doğan ve normal yolla doğan bebeklerde yapılması
2. Sadece anne sütü ve anne sütü/veya mama ile beslenen bebeklerde yapılması
3. Patolojik sarılık yönünden yüksek riske sahip bebeklere doğumdan hemen sonra başlanacak olan probiyotiklerin etkinliğinin araştırılması
4. Yenidoğanlarda probiyotik kullanımının bilirubin metabolizması üzerine etkisinin değerlendirilmesi amacı ile yenidoğanlarda amniyon sıvısı, günlük dışkı pH, dışkı ile atılan bilirubin, ürobilinojen ve sterkobilinojen tayinini içeren yeni çalışmaların yapılması
5. Bizim bulgularımızın geniş vaka serilerinin olduğu çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Kliegman RM, Stanton B, Geme JS, Schor NF, Behrman RE. Nelson textbook of pediatrics. In: Akhil M, Waldemar AC, editors. Digestive system disorders. 20th ed: Elsevier Health Sciences; 2015. p. 871-80.
2. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. In: Kaplan M, Wong RJ, Sibley E, Stevenson DK. editor. Diseases of the fetus and infant. Neonatal jaundice and liver disease. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 1618-59.
3. American Academy of Pediatrics CPG, Subcommittee on hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics. 2004; 114(1):297-316.
4. Khoury MJ, Calle EE, Joesoef RM. Recurrence risk of neonatal hyperbilirubinemia in siblings. Am J Dis Child. 1988; 142(10): 1065-9.
5. Kültürsay N. Bebeklikte barsak florası gelişimi ve immun sisteme etkileri. J Pediatr Inf/Cocuk Enf Derg. 2009; 3 (2): 75-8.
6. Goldin BR, Gorbach SL. The effect of milk and lactobacillus feeding on human intestinal bacterial enzyme activity. Am J Clin Nutr. 1984; 39(5): 756-61.
7. Halamek L, Stevenson D. Neonatal jaundice and liver disease. Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 1997; (2): 1345-89.
8. Kemper K, Horwitz RI, McCarthy P. Decreased neonatal serum bilirubin with plain agar: a meta-analysis. Pediatrics. 1988; 82(4): 631-8.
9. Kramer LI. Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. Am J Dis Child. 1969; 118(3): 454-8.
10. Çoban A, Türkmen M, Gürsoy T. Yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi. Türk Neonatoloji Derneği 2015. 2-36
11. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. Pediatrics. 1999; 103(1): 6-14.
12. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant > or =35 weeks' gestation: an update with clarifications. Pediatrics. 2009; 124(4): 1193-8.
13. Maisels MJ. Neonatal jaundice. Pediatr Rev. 2006; 27(12): 443.
14. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. N Engl J Med. 2001; 344(8): 581-90.

15. Neyzi O, Ertuğrul T Pediatri, In: Çoban A. editors. Yenidoğan sarılıkları Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.
16. MacDonald M. Avery's Neonatology, Pathophysiology & Management of the Newborn In: Maisels MJ. editor. Jaundice. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins; 2005. p. 768-846.
17. Watchko JF. Genetics and the risk of neonatal hyperbilirubinemia: commentary on the article by Huang et al. on page 682. *Pediatr Res.* 2004; 56(5): 677-8.
18. Monaghan G, McLellan A, McGeehan A, Li Volti S, Mollica F, Salemi I, et al. Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn. *J Pediatr.* 1999; 134(4): 441-6.
19. Poland RL, Schultz GE, Garg G. High milk lipase activity associated with breast milk jaundice. *Pediatr Res.* 1980; 14(12): 1328-31.
20. Arias IM, Gartner LM, Seifter S, Furman M. Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast feeding and a steroid, pregnane-3 (alpha), 20 (beta)-diol, in maternal milk that inhibits glucuronide formation in vitro. *J Clin Invest.* 1964; 43(11): 2037.
21. Gaffney PT, Buttenshaw RL, Ward M, Diplock RD. Breast milk beta-glucuronidase and neonatal jaundice. *Lancet.* 1986; 1(8490): 1161-2.
22. Sharafi R, Mortazavi Z, Sharafi S, Parashkouh RM. The effect of clofibrate on decreasing serum bilirubin in healthy term neonates under home phototherapy. *Iran J Pediatr.* 2010; 20(1): 48-52.
23. Dennery PA. Pharmacological interventions for the treatment of neonatal jaundice. *Semin Neonatol.* 2002; 7(2): 111-9.
24. Stevenson DK, Wong RJ. Metalloporphyrins in the management of neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010; 15(3): 164-8.
25. Caglayan S, Candemir H, Aksit S, Kansoy S, Asik S, Yaprak I. Superiority of oral agar and phototherapy combination in the treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 1993; 92(1): 86-9.
26. Tuzun F, Kumral A, Duman N, Ozkan H. Breast milk jaundice: effect of bacteria present in breast milk and infant feces. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 56(3): 328-32.
27. Demirel G, Celik IH, Erdeve O, Dilmen U. Impact of probiotics on the course of indirect hyperbilirubinemia and phototherapy duration in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(2): 215-8.

28. Serce O, Gursoy T, Ovali F, Karatekin G. Effects of *Saccharomyces boulardii* on neonatal hyperbilirubinemia: a randomized controlled trial. *A J Perinatol*. 2015; 30(2): 137-42.
29. Kreamer BL, Siegel FL, Gourley GR. A novel inhibitor of β -glucuronidase: L-Aspartic Acid. *Pediatr Res*. 2001; 50(4): 460-6.
30. Thomas DW, Greer FR. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics*. 2010; 126(6): 1217-31.
31. Figueroa-Gonzalez I, Quijano G, Ramirez G, Cruz-Guerrero A. Probiotics and prebiotics--perspectives and challenges. *J Sci Food Agric*. 2011; 91(8): 1341-8.
32. Coşkun T. Probiyotikler, genel özellikleri ve etki mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*. 2012; 8(3): 1-11.
33. Kligler B, Cohrsen A. Probiotics. *Am Fam Physician*. 2008; 78(9): 1073-8.
34. Shanahan F. Probiotics in perspective. *Gastroenterology*. 2010; 139(6): 1808-12.
35. Dunne C, Lisa Murphy SF, O'Mahony L, O'Halloran S, Maria Feeney DM, Gerardline Thornton GF, et al. editors. Probiotics: from myth to reality: Demonstration of functionality in animal diseases and in human clinical trials. In: Lactic acid bacteria: Genetics, metabolism and applications: Proceedings of the sixth symposium on lactic acid bacteria: genetics, metabolism and applications, 19–23 September 1999, editors. Konings VN. Veldhoven, The Netherlands; 2013: Springer Science & Business Media. p. 273-92
36. Gill HS. Probiotics to enhance anti-infective defences in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003; 17(5): 755-73.
37. Deshpande G, Rao S, Patole S. Progress in the field of probiotics: year 2011. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011; 27(1): 13-8.
38. Macfarlane GT, Cummings JH. Probiotics, infection and immunity. *Curr Opin Infect Dis*. 2002; 15(5): 501-6.
39. Coşkun T. Pro-, pre-ve sinbiyotikler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2006; 49: 128-48.
40. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Baroni G, Callegari ML, Di Mauro A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2015.
41. Denkel L, Schwab F, Geffers C, Gastmeier P, Garten L, Piening B. Probiotics prevent necrotizing enterocolitis, sepsis and mortality in preterm infants: a multicenter analysis of more than 10,000 VLBW infants in German NICUs. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2015; 4(Suppl 1): 39.

42. Garland SM, Tobin JM, Pirotta M, The ProPrems trial: investigating the effects of probiotics on late onset sepsis in very preterm infants. *BMC Infect. Dis.* 2011; 11: 210.
43. Mohan R, Koebnick C, Schildt J, Mueller N, Radke M, Blaut M. Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on body weight, fecal pH, acetate, lactate, calprotectin, and IgA in preterm infants. *Pediatr Res.* 2008; 64(4): 418-22.
44. Manzoni P, Mostert M, Leonessa ML, Priolo C, Farina D, Monetti C, et al. Oral supplementation with *Lactobacillus casei* subspecies *rhamnosus* prevents enteric colonization by *Candida* species in preterm neonates: a randomized study. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(12): 1735-42.
45. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet.* 2007; 369(9573): 1614-20.
46. Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: For a safer first week. *Pediatr Clin North Am.* 2004; 51(4): 843-61.
47. Hansen TWR. Core concepts: Bilirubin metabolism. *NeoReviews.* 2010; 11(6): e316-e22.
48. Dinleyici EÇ. Probiyotik kullanımının güvenilirliği. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci.* 2012; 8(3): 110-4.
49. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics.* 2010; 125(5): 921-30.
50. Senok AC, Verstraelen H, Temmerman M, Botta GA. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4): 1-28
51. Hennequin C, Kauffmann-Lacroix C, Jobert A, Jobert A, Viard J, Ricour C, Jacquemin J, et al. Possible role of catheters in *Saccharomyces boulardii* fungemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000; 19(1): 16-20.
52. Riquelme AJ, Calvo MA, Guzmán AM, Depix MS, Garcia P, Perez C, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia after *Saccharomyces boulardii* treatment in immunocompromised patients. *J Clin Gastroenterol.* 2003; 36(1): 41-3.
53. Rautio M, Jousimies-Somer H, Kauma H, Liver abscess due to a *Lactobacillus rhamnosus* strain indistinguishable from *L. rhamnosus* strain GG. *Clin Infect Dis.* 1999; 28(5): 1159-60.

54. Mackay AD, Taylor MB, Kibbler CC, Hamilton-Miller JM. Lactobacillus endocarditis caused by a probiotic organism. *Clin Microbiol Infection*. 1999; 5(5): 290-2.
55. Saxelin M, Chuang N-H, Chassy B, Rautelin H, Mäkelä PH, Salminen S, et al. Lactobacilli and bacteremia in southern Finland, 1989–1992. *Clin Infect Dis*. 1996; 22(3): 564-6.
56. Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, Saxelin H, Vaara M, Ruutu P, et al. Lactobacillus bacteremia during a rapid increase in probiotic use of Lactobacillus rhamnosus GG in Finland. *Clin Infect Dis*. 2002; 35(10): 1155-60.
57. Mugambi MN, Musekiwa A, Lombard M, Young T, Blaauw R. Synbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: a systematic review. *Nutr J*. 2012; 11: 81.
58. American College of Obstetricians and Gynecologists. "ACOG Committee Opinion No 579: definition of term pregnancy." *Obstet Gynecol* 122.5 (2013): 1139-1140.
59. Aziz S, Anjum S, Rehman AU, Bilirubin pigments in the first meconium of newborn infants. *J Pak Med Assoc*. 2005; 55(5): 188-92.
60. Ruth CA, Roos NP, Hildes-Ripstein E, Brownell MD. Early term infants, length of birth stay and neonatal readmission for jaundice. *Paediatr Child Health*. 2014; 19(7): 353.
61. Tiribelli C, Ostrow JD. Intestinal flora and bilirubin. *J Hepatol*. 2005; 42(2): 170-2.
62. Gritz EC, Bhandari V. The human neonatal gut microbiome: a brief review. *Front Pediatr*. 2015; 3: 17.
63. Özen H. Bebeklerde beslenme aracılığıyla immüno modülasyon. *J Curr Pediatr* 2007; 5. 2007.
64. Marai W. Lower genital tract infections among pregnant women: a review. *East Afr Med J*. 2001; 78(11): 581-5.
65. Siggers RH, Siggers J, Boye M, Thymann T, Mølbak L, Leser T, et al. Early administration of probiotics alters bacterial colonization and limits diet-induced gut dysfunction and severity of necrotizing enterocolitis in preterm pigs. *J Nutr*. 2008; 138(8): 1437-44.
66. Solis G, de Los Reyes-Gavilan CG, Fernandez N, Margolles A, Gueimonde M. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. *Anaerobe*. 2010; 16(3): 307-10.

67. Scholtens PA, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2012; 3: 425-47.
68. Jain N, Walker WA. Diet and host-microbial crosstalk in postnatal intestinal immune homeostasis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 12(1): 14-25.
69. Midtvedt T, Gustafsson BE. Microbial conversion of bilirubin to urobilins in vitro and in vivo. *Acta Pathol Scand B,* 1981; 89(2): 57-60.
70. Vitek L, Zelenka J, Zadinova M, Malina J. The impact of intestinal microflora on serum bilirubin levels. *J Hepatol.* 2005; 42(2): 238-43.
71. Norin KE, Persson AK, Saxerholt H, Midtvedt T. Establishment of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species in germfree mice and their influence on some microflora-associated characteristics. *Appl Environ Microbiol.* 1991; 57(6): 1850-2.
72. Ho KJ, Ho LH. Inhibitory effect of bile acids on the activity of human beta-glucuronidase at its optimal pH. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1981; 167(3): 304-9.
73. Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003; 55(5): 667-86.
74. Shinya F, Toshima T, Takahashi W, Suzuki N. Effects of pH on the deconjugation of conjugated bilirubin in human bile. *Tohoku J Exp Med.* 1985; 147(3): 281-93.
75. Ling WH, Korpela R, Mykkanen H, Salminen S, Hanninen O. *Lactobacillus* strain GG supplementation decreases colonic hydrolytic and reductive enzyme activities in healthy female adults. *J Nutr.* 1994; 124(1): 18-23.
76. Nowak A, Śliżewska K. β -Glucuronidase and β -glucosidase activity and human fecal water genotoxicity in the presence of probiotic lactobacilli and the heterocyclic aromatic amine IQ in vitro. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2014; 37(1): 66-73.
77. Verma A, Shukla G. Probiotics *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus* suppresses DMH-induced procarcinogenic fecal enzymes and preneoplastic aberrant crypt foci in early colon carcinogenesis in Sprague Dawley rats. *Nutr Cancer.* 2013; 65(1): 84-91.
78. Indrio F, Raimondi F, Laforgia N, Riezzo G, Polimeno L, Francavilla R. Effect of hyperbilirubinemia on intestinal permeability in healthy term newborns. *Acta Paediatr.* 2007; 96(1): 73-5.
79. Raimondi F, Crivaro V, Capasso L, Mauri L, Santoro P, Tucci M, et al. Unconjugated bilirubin modulates the intestinal epithelial barrier function in a human-derived in vitro model. *Pediatr Res.* 2006; 60(1): 30-3.

80. Zhou Y, Qin H, Zhang M, Shen M, Chen H, Ma Y, et al. Lactobacillus plantarum inhibits intestinal epithelial barrier dysfunction induced by unconjugated bilirubin. *Br J Nutr.* 2010; 104(3): 390-401.
81. De Carvalho M, Klaus MH, Merkatz RB. Frequency of breast-feeding and serum bilirubin concentration. *Am J Dis Child.* 1982; 136(8): 737-8.
82. De Carvalho M, Robertson S, Klaus M. Fecal bilirubin excretion and serum bilirubin concentrations in breast-fed and bottle-fed infants. *J Pediatr.* 1985; 107(5): 786-90.
83. Armanian AM, Berekatani B, Hoseinzadeh M, Salehimehr N. Prebiotics for the management of hyperbilirubinemia in preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015(just-accepted): 1-19.
84. Bisceglia M, Indrio F, Riezzo G, Poerio V, Corapi U, Raimondi F. The effect of prebiotics in the management of neonatal hyperbilirubinaemia. *Acta Paediatr.* 2009; 98(10): 1579-81.
85. Merenstein GB, Gardner SL. Handbook of neonatal intensive care: In: Beena D. Kamath Rayne, Elizabeth H. Thilo editor. Neonatal hyperbilirubinemia 8th ed. Saint Louis Missouri: Elsevier Inc; 2016.p. 511-36.
86. Meetze WH, Palazzolo VL, Bowling D, Behnke M, Burchfield DJ, Neu J. Meconium passage in very-low-birth-weight infants. *J Parenter Enteral Nutr.* 1993; 17(6): 537-40.
87. Mu-xue Y, Dong-ping C, Zhong-jiao Y, Yue-xin L. The effect of probiotics on the incidence of neonatal hyperbilirubinemia. *Chinese Journal of Microecology.* 2003; 5: 016.
88. Bertini G, Dani C, Tronchin M, Rubaltelli FF. Is breastfeeding really favoring early neonatal jaundice? *Pediatrics.* 2001; 107(3): E41.