



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREMATÜRELERDE PROBİYOTİK VE ÇİNKO
KULANIMININ; ENFEKSİYON SIKLIĞI, HASTANEDE
YATIŞ SÜRESİ, ORAL BESLENMEYE GEÇİŞ VE NEK
DEN KORUNMA ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Melahat YENİ

KAYSERİ-2016



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREMATÜRELERDE PROBİYOTİK VE ÇİNKO
KULANIMININ; ENFEKSİYON SIKLIĞI, HASTANEDE
YATIŞ SÜRESİ, ORAL BESLENMEYE GEÇİŞ VE NEK
DEN KORUNMA ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Melahat YENİ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Adnan ÖZTÜRK**

KAYSERİ-2016

Bu tez çalışması Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi'nce desteklenmiştir.ProjeNo:TTU-2014-4909

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	iii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Prematüritenin Tanımı.....	4
2.2. Gestasyon Yaşının Belirlenmesi.....	5
2.3. Prematüre Doğumun Saptanabilen Nedenleri	8
2.4. Prematürelerin Fizyolojik Özellikleri.....	8
2.5. Prematürelerin Sorunları	9
2.5.1. Bronkopulmoner Displazi.....	9
2.5.2. Prematüre Retinopatisi (ROP)	10
2.5.3. Enfeksiyonlar	11
2.5.4. Nekrotizan Enterokolit.....	12
2.5.4.1. Klinik Evreleme	13
2.5.4.2. Medikal Tedavi Basamakları;	15
2.6. Probiyotikler	16
2.7. Barsak florası.....	17
2.8. İntestinal immün sistem gelişimi.....	18
2.9. Probiyotik mikroorganizmalar	19
2.9.1. Ticari olarak kullanılan probiyotikler	19
2.9.2. Probiyotiklerde aranan özellikler.....	20
2.9.3. Probiyotiklerin etki mekanizmaları	21

2.10. Probiyotiklerin kullanım alanı	23
2.11. Prematürelerde probiyotik kullanımı.....	24
2.12. Prematürelerde çinko kullanımı	25
3. HASTALAR VE METOD.....	27
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	50
KAYNAKLAR	50
TEZ ONAY SAYFASI.....	58

KISALTMALAR

AGA	: Appropriate for Gestational Age
BPD	: Bronkopulmoner displazi
C/S	: Cesarean Section
COX-2	: Siklooksijenaz 2
CPAP	: Continous Positive Airway Pressure
CRP	: C Reaktif Protein
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlığı
DA	: Doğum Ağırlığı
DDA	: Düşük Doğum Ağırlığı
DHA	: Docosaheenoic Asit
ĐİK	: Dissemine İnvasküler Koagölasyon
EDDA	: Ekstrem Düşük Doğum Ağırlığı
ELBW	: Extremely Low Birth Weigth
EMR	: Erken Membran Ruptürü
GH	: Gestasyon Haftası
GİS	: Gastrointestinal Sistem
IFN-gama	: İnterferon gama
IUGR	: Intrauterin Growth Retardation
İKK	: İnvakranial Kanama
İVK	: İnvavtriküler Kanama
KAH	: Kronik Akciğer Hastalığı
LBW	: Low Birth Weight
LCPUFA	: Uzun Zincirli Poliansatüre Yağ Asitleri
LGA	: Large for Gestational Age
MUC2	: Müsin 2
NEK	: Nekrotizan Enterokolit

NF-Kb	: Nükleer Faktör Kappa β
NOD	: Nücleotide-Bindingoligomerisation Domain
PAF	: Platelet Aktive Edici Faktör
PDA	: Patent Ductus Arteriozus
PGF₂	: Prostaglandin F ₂
PO₂	: Pressure of Oxygen
RDS	: Respiratuar Distres Sendromu
RHO	: Guanozin Trifosfataz
ROP	: Retinopathy of Prematurity
SGA	: Small for Gestational Age
SIMV	: Synchronised Intermittant Mechanic Ventilation
TGF-β	: Tümör Growth Faktör Beta TLR: Tool Like Reseptör
Th	: T helper lenfosit
TNF-α	: Tümön Nekroz Faktör alfa
TPN	: Total Parenteral Nürtisyon
VA	: Vücut Ağırlığı
VLBW	: Very Low Birth Weight
WHO	: World Health Organization

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.	Prematüre doğumların belirlenebilir sebepleri	8
Tablo 2.	Çocuklarda çift kör ve plasebo kontrollü etkinliği kanıtlanmış probiyotik suşları	24
Tablo 3.	Cinsiyetin gruplara göre dağılımı.....	30
Tablo 4.	Gebelik haftası, anne yaşı ve vücut ağırlığı dağılımı	31
Tablo 5.	Gebelik sayısı ve yatış sürelerinin dağılımı	32
Tablo 6.	Beslenme intoleransı dağılımı	32
Tablo 7.	NEK sıklığının karşılaştırılması	32
Tablo 8.	Ventilatör kullanım dağılımı	34
Tablo 9.	Enfeksiyon sıklığı ve kan transfüzyonu dağılımı	34
Tablo 10.	Kültürlerde üreme ve gaitada kan dağılımı	35
Tablo 11.	Bakteri kolonizasyonunun gruplara göre dağılımı	35
Tablo 12.	Anneye ait faktörlerin dağılımı	37
Tablo 13.	O ₂ kullanım süresi, çıkış vücut ağırlığı ve antibiyotik kullanım süresi dağılımı.....	39
Tablo 14.	Exitus dağılımı	40
Tablo 15.	ROP muayene ve girişimlerinin dağılımı.....	40

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Lubchenco intrauterin büyüme eğrisi.....	5
Şekil 2.	Yeni Ballard skorlaması	7
Şekil 3.	Gastrointestinal sistemde bulunan mikroorganizmalar	18
Şekil 4.	Barsak ilişkili immün sistemin probiyotik mikroorganizmalarca düzenlenmesi.	20
Şekil 5.	Probiyotiklerin etki mekanizması.....	23

**“PREMATÜRELERDE PROBİYOTİK VE ÇİNKO KULANIMININ;
ENFEKSİYON SIKLIĞI, HASTANEDE YATIŞ SÜRESİ, ORAL BESLENMEYE
GEÇİŞ VE NEK DEN KORUNMA ÜZERİNE ETKİSİ**

ÖZET

Giriş: 37.gestasyonel haftayı tamamlamadan doğan bebekler Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından doğum ağırlığına bakılmaksızın prematüre olarak kabul edilmiştir. Prematüritesi olan ve yoğun bakım ünitelerinde kalan bebeklerde patojen flora gelişme sıklığı daha fazladır. Anne sütü alımının yetersiz ve gecikmeli olması, uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, hastane florası, prematüriteye bağlı GİS ve immun sistemdeki immatürite prematüre bebeklerdeki florayı olumsuz etkileyen nedenlerdir. Probiyotik kullanımı floranın patojen mikroorganizmalardan korunmasında ve. mukozal koruyucu sistemin oluşmasında oldukça etkili olmaktadır

Canlılarda proliferasyon, replikasyon ve farklılaşmanın sağlanması için temel moleküllerle beraber minerallere de ihtiyaç duyulmaktadır. Çinko bu önemli eser elementlerden birtanesidir. Çinko eksikliği büyümenin hızlı olduğu prematürite, gebelik, karaciğer hastalıkları, malabsorbsiyon sendromları, uzun süre parenteral beslenme gibi durumlarda görülebilmektedir.

Amaç: Prematüre bebeklere probiyotik ve çinko replasmanı yaparak, başta NEK olmak üzere enfeksiyon sıklığı, hastanede yatış süresi, yattıkları süre boyunca oluşan bakteri kolonizasyonu gibi parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntem:Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Ünitesine kabul edilen, prematürite dışında ek bir problemi olmayan, <34 hafta ve doğum ağırlığı 1000-1800 gr aralığında olan toplam 126 prematüre bebek alındı.

Konjenital anomalisi ve altta yatan hastalığı olanlar ile başka merkezde doğmuş olan bebekler çalışmaya alınmadı.7. gününden önce ex olan 8 hasta ile yatışının 15. gününden önce taburcu olan 26 hasta çıkarılarak 92 bebek çalışmaya alındı. Hastalar randomize olarak dört gruba ayrıldı. Birinci gruba probiyotik olarak Lactobacillus rhamnosus ve Bifidobacterium lactis içeren probiyotik kombinasyonu 10⁹cfu verildi. İkinci gruba aynı miktar ve türde probiyotik ve 10 mg/kg çinko verildi. Üçüncü gruba ise sadece 10 mg/kg çinko verildi. Dördüncü grup ise kontrol grubu olarak belirlendi.

Hastaların gebelik haftası, anne yaşı, giriş ve çıkış vücut ağırlığı, beslenme miktarları, sepsis parametreleri, antibiyotik kullanım süresi, ventilatör kullanımı kaydedildi. Yatışın 3. gününde ve haftalık alınan gaita örneklemeleri ve kolonizasyon sonuçları kaydedildi. Beslenme intoleransı olan vakalarda NEK evrelemesi yapıldı. Şüpheli ve kesin NEK olguları kaydedildi. Hastaların takipte ROP muayenesi yapıldı. ROP var/yok diye kaydedildi. Bütün parametreler dört grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Beslenme intoleransı açısından kıyaslandığında probiyotik alan grupta kontrole göre daha az intolerans görüldüğü saptanmıştır. Çinkonun beslenme intoleransına olumlu bir etkisi bulunmamıştır. Probiyotik alan grupta hiç NEK görülme de probiyotik/çinko kullanımının NEK sıklığını azalttığına yönelik anlamlı bir veri bulunmamıştır. Mikroorganizma kolonizasyonu açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmasa da acinetobacter kolonizasyonu ile laktobasil kolonizasyonu arasında negatif korelasyon gösterilmiştir. Oksijen kullanım süresi probiyotik ve çinko alan grupta daha az olarak bulunmuştur. ROP sıklığına bakıldığında probiyotik ve çinko alan grupta daha az oranda ROP görüldüğü saptanmıştır.

Sonuç: Prematürite morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir durumdur. Bu süreci en az hasarla atlatabilmek için koruma terapilerine ihtiyaç vardır. Bu korumayı probiyotikler barsak florasının hakimiyetini değiştirerek yapacaklardır. Çalışmamızda probiyotiklerle NEK den korumaya yönelik anlamlı sonuçlar elde edilemese de daha geniş popülasyonlu ve daha uzun süre gözleme dayalı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Probiyotik kullanımının beslenme intoleransını azaltması, oksijen kullanım süresini kısaltması ve buna bağlı ROP sıklığının azalması, prematüritenin uzun dönem komplikasyonlarını engellemede ve oral beslenmeye geçişin kısaltılmasında ışık tutabilir.

Anahtar kelimeler: NEK, prematüre, sepsis, probiyotik, çinko,

**PROBIOTICS AND ZINC SUPPLEMENTATION IN PRETERM INFANTS;
EFFECTS ON INFECTION, STAY LENGTH IN HOSPITAL AND
PREVENTION FROM NEC**

ABSTRACT

Introduction: Prematurity is defined as born without completed 37. gestational age by World Health Organization (WHO). Infants who have prematurity and also prolonged stay length, have high risk at pathogen microflora. Insufficient and delayed breast-feeding, using of broad spectrum antibiotics, lack of immun and gastrointestinal system maturity secondary to prematurity are major risk factors that adversely affecting the infant's flora. Probiotic supplementation is quite effective in preventing pathogen microorganisms. Also mucosal protective system is published by probiotics.

Although basic molecules as aminoacid, glucose are essential for proliferation, replication and transformation, minerals such as zinc is also needed. Zinc is one of the most important trace elements so should be taken every day and certain doses. Such as zinc deficiency may be physiological, it can be occurred secondary to liver disorders, malabsorption syndromes, parenteral feeding.

Aim of the study: The aim of the study is research the correlations between zinc and probiotic supplementation and infection frequency, hospital stay length, microorganism colonisations in admission.

Method: Our study was performed in Newborn Department of Medicine Faculty of Erciyes University. 126 Infants who were born before 34. Gestational age and the weights between 1000-1800 gr were included.

Congenital anomalies, presence of chronic disease, be born in another hospital were determined excluded criteria. 8 infants were died before 7th of birth and 26 infants were discharged ≤ 15 . th day of hospitalisation. Eventually 92 preterm infants were included in the study. Infants were randomly divided into four groups. First group was given probiotics, combined with Lactobacillus Rhamnosus and Bifidobacterium lactis, that dose was 10^9 cfu/per day during a week. Second group was given zinc as a dose 10 mg/kg in addition to probiotics supplementations which are the same doses. Third group

was only given zinc supplementation and fourth group was the control. Data that gestational age, maternal age, weight at initial and discharged, amount of daily nutrition, parameters for sepsis, lifetime of antibiotic use, oxygen use, mechanic ventilation use were recorded. Every infants were given stool sampling at the third day of the hospitalisation and once a week. Colonizations even if, were saved. Infants who have feeding intolerance were staged for NEC. According to this classification, suspected and certain NEC cases were detected. Ophtalmologic examinations were carried out for ROP. All results were enrolled and compared within groups.

Results: Feeding intolerance were compared within groups and infants that were taken probiotics were shown less, intolerance than control groups. There was no significant effect of zinc on feeding intolerance. Although any NEC cases were noticed in probiotic taken groups, we could not find meaningful results that probiotic/zinc can reduce NEC. Between groups there was no difference with bacterial colonization. However we determined a negative correlation between acinetobacter and lactobacil colonization. Group with taken zinc and probiotics had needed oxygen less than others. ROP frequency was less often in probiotics group.

Conclusion: Prematurity is a condition that has a high risk in morbidity and mortality. We have also need new therapeutic approaches to reduced complications of prematurity. Probiotics will supply this protection by changing the dominance of probiotic intestinal flora. Although we couldn't show a prominent affect on NEC by probiotics and zinc supplementation also a large patient population should be studied. Probiotics reduce the use of feeding intolerance, shortening the duration of oxygen use and reduced incidence of ROP accordingly the best way to prevent long-term complications of prematurity and may shed light on the shortening of the transition to oral feeding.

Key words: NEC, Prematurity, Sepsis, Probiotics, Zinc

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fetusta olduğu gibi infantlarda da doğumla beraber steril bir GIS bulunmaktadır. Doğumla beraber bakteri kolonizasyonu hızla oluşmaktadır. Bu kolonizasyonun oluşmasında; gebelik haftası, doğum şekli ve beslenme biçimi etkili olmaktadır. Sezeryanla doğum, prematür doğum, prenatal ve/veya postnatal dönemde antibiyotiğe maruz kalma gibi durumlarda barsak kolonizasyonu gecikmektedir (1-5).

Vaginal doğan ve anne sütü alan bebeklerde ilk 24 saatte flora oluşurken; C/S ile doğan ve mama kullananlarda ise doğumdan sonra 48 saat içerisinde barsak florası oluşmaya başlamaktadır. Yaşamın 7. gününde barsak florası açısından anne sütü ile formula mama alan bebekler karşılaştırıldığında; mama alanlarda *Bacteroides fragilis* in daha dominant olduğu görülmüştür (3).

1.ayın sonunda gelişmekte olan ülkelerde anne sütü alanlarda hakim mikroorganizma bifidobacteria iken mama ile beslenenlerde ise bifidobacteria ve bacteroides dir. Gelişmiş ülkelerde ise anne sütü ve mama alanlardaki hakim mikroorganizma açısından fark saptanmamıştır (3). İntestinal mikroflora infant dönemden sonra belirgin bir değişiklik göstermez. İnfant dönemde barsak içeriğinin ml sinde 10^{12} mikroorganizma bulunmaktadır ve flora (yaklaşık vücuttaki hücrelerin 10 katı) anerop bakteriler hakimdir. Yetişkin barsak florasında yaklaşık 500 farklı koloni bulunmaktadır, fakat floranın %99'unu 30-40 tür oluşturmaktadır (1,2,4,6,7,8).

Nekrotizan enterokolit abdominal distansiyon, safralı kusma, kanlı dışkı, letarji, apne ve bradikardi ile karakterize bir tablodur. Enflamasyon, septik şok ve intestinal nekroz

gelişir (1). 1500 gr ve altındaki prematürelerde görülme sıklığı %10-25 arasındadır. Mortalitesi %20-30 arasındadır. Yaşayanlarda ise %25 oranında kısa barsak sendromu ve barsak obstrüksiyonu görülmektedir (3,10).

Clostridium, E.coli, Kleibsell, Salmonella, Shigella, Psödomonas, Streptococcus, Koagülaz (-) stafilokoklar NEK de görülen patojen mikroorganizmalardır. Probiyotik kullanımı ile bu vakalarda enflamatuar kaskad inhibe edilerek yarar sağlanmaktadır. DDA prematürelerin barsaklarında Staf. epidermidis, Enterococcus faecalis, E. coli, Enterobacter cloacae, Kleibsell pneumoniae, Staf. haemolyticus gibi mikroorganizmalar bulunmaktadır (1,3,7,10). NEK tanısı alan prematürelerin %40 ın da Clostridium perfiringes izole edilmiştir. Lactobasillus florasının azaldığı görülmüştür (1,8).

Probiyotikler, konakçı florasını düzenleyerek ve immun sistemi uyararak konakçı sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizma desteği olarak tanımlanabilir (1-4,9). Probiyotiklerin yararları arasında rotavirusa bağlı ishallerin kısaltılması, prematüre bebeklerde enfeksiyon sıklığının ve süresinin azaltılması, laktoz intoleransı semptom ve bulgularının hafifletilmesi, atopik bünyeli insanlarda allerji riskinin azaltılması, serum kolesterol düzeylerinin düşürülmesi, ürogenital enfeksiyonların azaltılması ve bazı besin öğelerinin biyoyararlanımının arttırılması sayılabilir (1,3,9).

Canlılarda hücre çoğalması, replikasyonu ve farklılaşması için minerallere de ihtiyaç vardır. Çinko bu yaşamsal fonksiyonların gerçekleştirilmesinde esansiyel bir mineraldir (11). Çinkonun görevleri arasında; enzimlerin aktif bölgelerine bağlanma, katalizör görevi üstlenme, intraselüler düzenleyici olarak görev yapma gibi fonksiyonları vardır. Membranların stabilitesinin korunmasını sağlar. Nükleik asit gibi gen düzenleyici proteinlerde yapısal element olarak bulunmaktadır. Redoks aktivitesi (indirgenme-yükseltgenme tepkimeleri) olmadığı için bağlandığı proteinin dayanıklı hale getirir. Karbonhidrat, protein, lipid, nükleik asit, hem sentezi, gen ekspresyonu üreme ve embriyogeneziste önemli görevleri bulunmaktadır (11-16).

Yenidoğanlarda özellikle prematürelerde hepatik çinko rezervleri erken doğuma bağlı yetersiz kaldığından (rezervin %60 ı 3. trimestrde oluşur.) bu bebeklerin çinko ihtiyacı normalden de fazla olmaktadır. Ayrıca düşük doğum ağırlığı, IUGR, prematüriteye

bağlı gastrointestinal sistemdeki emilim azlığı vücuttaki çinko düzeyinin kısıtlanmasına neden olan diğer faktörlerdir (13-16).

Çalışmamızda prematüre bebeklere probiyotik ve çinko replasmanı vererek bu bebeklerde sepsis, NEK, oral alımın gecikmesi, sık enfeksiyon geçirme gibi komplikasyonları en aza indirmeyi, immunolojik ve inflamatuvar yanıtı olumlu yönde etkilemeyi hedefledik. Aynı zamanda barsak florasında hakim olan yararlı mikroorganizmaları arttırarak patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu azaltmayı ve/veya yok etmeyi amaçladık.

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Hastanesi Yenidoğan ünitesinde tedavi gören, <34 haftalık ve 1000-1800 gr arasındaki 127 prematüre bebek alındı. Bu bebeklerde probiyotik ve çinkonun birlikte ve/veya ayrı ayrı kullanıldıklarında; kilo alımı, enfeksiyon süresi, oral beslenmeye geçiş zamanı, hastanede yatış süresi, antibiyotik kullanım sıklığı ve süresi üzerinde nasıl bir etki gösterecekleri araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematüritenin Tanımı

Son adet tarihinin ilk gününden itibaren 37.gestasyonel haftayı tamamlamadan doğan bebekler Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından doğum ağırlığına bakılmaksızın prematüre olarak kabul edilmiştir(17).

Geçmiş yıllarda 2500 gramın altında doğan bebekler için prematüre tanımı kullanılırken günümüzde aynı tanımlama kullanılmamaktadır. Vücut ağırlıkları 2500 gr'ın altında doğan bebeklere” düşük doğum ağırlıklı bebek” (LBW, Low-Birth-Weight), 1500 gr'ın altında doğan bebeklere “çok düşük doğum ağırlıklı bebek” (VLBW, very LBW) ve 1000 gramın altında doğan bebekler de “aşırı düşük doğum ağırlıklı bebek” (ELBW, Extremely-Low-Birth-Weight) olarak sınıflandırılmaktadır(18).

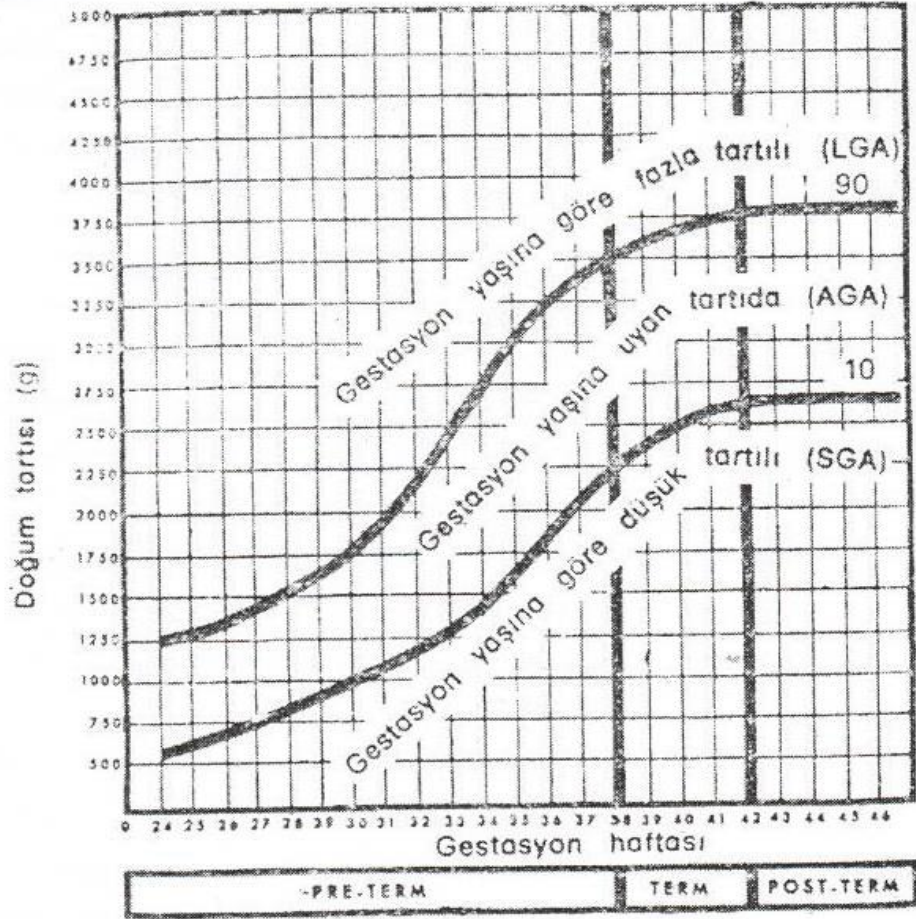
Prematüre bebeklerin %65 -70'i 36 haftalıktan büyük ve 1500 gramın üzerindeki vakalar oluşturmaktadır. Prematüreler gestasyon yaşlarına göre, ileri derecede prematüre (24-31 hafta), orta derecede prematüre (32-36 hafta), sınırda prematüre (37.hafta) olarak da tanımlanabilir(19).

Yenidoğan bebekler hem gebelik yaşlarına, hem de o gebelik yaşına göre beklenen vücut ölçümlerine göre değerlendirilmelidir. Lubchenco eğrileri ile intrauterin büyümesi değerlendirilen yenidoğan bebekler 3 gruba ayrılır (Şekil 1).

1. Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı (SGA-Small for Gestational Age): 10. persentilin altında olan bebekler.

2. Gestasyon yaşına göre uygun doğum ağırlığı (AGA-Appropriate for Gestational Age): 10-90. persentildeki bebekler.

3. Gestasyon yaşına göre büyük doğum ağırlığı (LGA-Large for Gestational Age): 90. persentilin üzerindeki bebekler (20).



Şekil 1. Lubchenco intrauterin büyüme eğrisi

2.2. Gestasyon Yaşının Belirlenmesi

Gestasyonal yaşın belirlenmesi 3 farklı değerlendirmenin kombinasyonu ile yapılabilir:

1. Obstetrik tarihler,
2. Gebelikteki klinik değerlendirme ve ultrasonografik ölçümler,
3. Yenidoğanın nörolojik ve fiziksel karakteristiklerinin değerlendirildiği skorlama sistemleri (Dubowitz veya Yeni Ballard skorlaması)

Prenatal dönemde izlem yeterli değilse ve annenin son adet tarihi tam olarak bilinmiyorsa doğru bir şekilde gebelik yaşının belirlenmesi için bebeğin fiziksel gelişme ve nörolojik kriterlerini içeren kompleks skorlama sistemleri kullanılır. Dubowitz ve arkadaşlarının yaptığı puanlama sistemi 1970’li yıllarda en sık kullanılan yöntemdi (21). 11 fiziksel ve 10 nörolojik kriterin beraber kullanıldığı bu skorlama sistemi, uygulama zorluğu nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır(22). Ballard ve arkadaşları ise bu sistemi kısaltarak 6 nörolojik ve 7 fiziksel kriteri kullanmışlardır. Günümüzde yaygın olarak kullanılmakta olan bu değerlendirme, ileri derecede prematüre infantların gestasyon yaşını belirlemede daha hassas olduğu için, Ballard ve arkadaşları tarafından nörolojik kriterler gözden geçirilerek Yeni Ballard şeklinde değiştirilmiştir (23,24).

Skor	-1	0	1	2	3	4	5
A.Deri Kalınlık Görünüm	Çok ince Saydam	İnce Yarı saydam	İnce Düz	Orta Yüzeyel soyulma	Orta -	Kalın Parşomen	Sert Çatlak ve buruşuk
Renk	-	-	Pembe	-	Soluk alanlar	Normal	-
Yüzeyel venler	-	Kırmızı	Belirgin	Az sayıda ve ince	Seyrek ve yüzeyel	Yok	-
Çatlak	-	-	-	-	-	Derin	-
B.Lanugo	Yok	Seyrek	Bol	İnce	Yer yer dökük	Çoğu yerde dökük	-
C.Ayak tabanı Uzunluk	>40mm -1 <40mm -2	>50mm	-	-	-	-	-
Çizgiler	-	Yok	Hafif kırmızı	1/3 önde	2/3 önde	Tüm tabanda	-
D.Meme Areola	Fark edilmez	Zor farkedilir	Düz	Hafif	Kabarık	Tam	-
Meme başı	-	-	Yok	1-2mm	3-4mm	5-10mm	-
E.Göz/Kulak Göz kapakları	Kapalı Gevşek -1 Sıkı -2	Açık	-	-	-	-	-
Kulak kıvrımları	-	Yok	Hafif	Orta	Tam	Tam	-
Kıkırdak	-	-	Yok	Yumuşak	Orta	Sert	-
Katlanma	-	-	Yavaş	Çabuk	Hemen	Hemen	-
F.Genital Testisler Scrotum- rugalar	- Düz	Yok Belirsiz	Üst- kanalda Seyrek	Kanalda Az sayıda	İnmiş Bol	Pandüler Derin	-
Kız	Klitoris belirgin Labia düz	Belirgin klitoris Küçük L. Minör	Belirgin klitoris Büyümüş L. Minör	L.major ve minör aynı büyüklükte	L.major büyük L.minör küçük	Klitoris Ve Lminör tamamen örtülmüş	-

Skor	-1	0	1	2	3	4	5
Postür							
Kare pencere testi	 > 90°	 90°	 60°	 45°	 30°	 0°	
Dirsek açısı		 180°	 140-180°	 110-140°	 90-110°	 < 90°	
Poplitea l aç	 180°	 160°	 140°	 120°	 100°	 90°	 < 90°
Çaprazlama testi							
Topuk kulak testi							

Şekil 2. Yeni Ballard skorlaması

Yeni Ballard Skorlaması, özellikle küçük prematürelerin değerlendirilmesinde değerli bir skorlama yöntemidir. Bu skorlama ile 20 ile 44 hafta arasındaki bebeklerin gestasyonel yaşı saptanabilmektedir. Postnatal dönemde 26 hafta ve daha küçük bebeklere ilk 12 saatte, 26 haftanın üzerindeki 96. saate kadar uygulanabilmektedir. 6 fizik ve 6 nöromusküler kriterden oluşur. Elde edilen skorun karşısına gelen rakam, o bebeğin gebelik haftasını verir.

Toplanan puanlardan elde edilen skorun karşısına denk gelen hafta çocuğun gestasyon yaşını gösterir.

Toplam puana göre gebelik haftasının belirlenmesi.

Skor	-10	-5	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Hafta	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44

Prematürite, erken ve geç dönem morbidite ve mortaliteyi arttıran en önemli risk faktörlerinin başında gelmektedir. Dünya genelinde her yıl 13 milyon prematüre bebek doğmaktadır. Bu bebekler en sık Afrika (%31) ve Asya (%34) ülkelerinde dünyaya gelmektedir (17,25,26). Bu bebeklerde büyümenin yavaş olması, eser elementlerin eksikliği, immun floranın ve gastrointestinal sistemin gelişmesindeki gerilik gibi sebeplerle ciddi enfeksiyonlara yakalanma sıklığı arttırmaktadır.

2.3. Prematüre Doğumun Saptanabilen Nedenleri

Erken doğumların bir bölümünde neden belirlenemez. Etyoloji multifaktöriyeldir ve fetal, plasental, uterin ve maternal faktörler arasında kompleks etkileşim sonucu oluşur. Prematüre doğum, intrauterin gelişme geriliği ve düşük sosyoekonomik durum arasında güçlü bir korelasyon mevcuttur. Prematüre doğumlar ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerle ilişkili faktörleri birbirinden ayırmak genellikle zordur. Bunun yanında, anne yaşı (<16 yaş, >35 yaş), annede asemptomatik bakteriüri, daha önce prematüre veya LBW infant doğum öyküsü, gebeliklerin arasının kısa olması prematüre doğum için önemli risk faktörleridir (17,27). Prematüre doğumun belirlenebilen sebepleri Tablo 1 de sıralanmıştır (19).

Tablo 1. Prematüre doğumların belirlenebilir sebepleri

Fetus ile ilgili	Fetal distres Çoğul gebelik Non-immun hidrops Eritroblastosis fetalis
Plasenta ile ilgili	Plasental yetmezlik Plasenta previa Abruptio plasenta
Uterus ile ilgili	Uterus anomalisi Serviks yetersizliği
Maternal	Preeklampsi Kronik hastalık (Siyanotik kalp hastalığı, böbrek hastalıkları) Enfeksiyon (Listeria monositogenez, grup B streptokoklar, üriner sistem enfeksiyonları, bakteriyel vajinosis, korioamnionit) İlaç kullanımı (Kokain)

2.4. Prematürelerin Fizyolojik Özellikleri

1. Kahverengi yağ dokusu ve kas kitlesinin azlığı yanında, vücut ağırlığına oranla cilt yüzeyinin fazla olması prematüreleri hipotermi ile karşı karşıya bırakan nedenlerdir.
2. Akciğerlerin immatür olması nedeniyle solunum sorunları ilk sırada yer almaktadır.

3. Santral sinir sisteminde solunum ve dolaşım sisteminin immatüritesine bağlı santral apne ve bradikardi yine sık rastlanan sorunlardandır.
4. Patent ductus arteriosus (PDA)'nın varlığı soldan sağa şanta neden olarak pulmoner fizyolojinin bozulmasına katkıda bulunur.
5. Serebral damarların immatür olması intraventriküler germinal matriks kanamalara yol açar.
6. Glikojen, kalsiyum ve demir depoları azdır (27,28). Bu durum hipoglisemi, hipokalsemi ve erken fizyolojik anemi gözlenmesine neden olabilir.
7. İmmun sistem immatürasyonu, uzun süren hospitalizasyona bağlı enfeksiyona eğilim artmıştır.
8. Sıvı elektrolit bozuklukları böbrekteki glomerülotübüler yetersizlik nedeniyle sık karşılaşılır. Bu durum özellikle gestasyon haftası <32 hafta olan prematürelde belirgindir. Yeterli miktarda sıvı replasmanı yapılmaması, kolaylıkla hipernatremik dehidratasyon, asidoz ve hipotansiyon gelişmesine neden olur. Fazla sıvı verilmesi ise PDA, bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler kanama (İVK) ve nekrotizan enterokolit (NEK) gelişme riskini arttırmaktadır (29).

2.5. Prematürelerin Sorunları

2.5.1. Bronkopulmoner Displazi

Respiratuar distres sendromunun (RDS) seyri mekanik ventilasyonun uygulanmaya başladığı 1960'lerden itibaren değişmiş ve hastaların yaşam oranları giderek artmıştır. Bununla birlikte yaşayan bu bebeklerde, uzun dönemde akciğer sorunları gözlenmeye başlanmış ve özellikle RDS tanısı alan çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin en önemli morbidite nedenlerinden biri olmuştur. İlk kez 1967'de Northway ve arkadaşları ciddi RDS nedeniyle yüksek oksijen konsantrasyonu ve uzun süreli mekanik ventilasyon tedavisi alan prematüre bebeklerde görülen klinik, radyolojik ve patolojik değişiklikleri bronkopulmoner displazi (BPD) olarak tanımlamışlardır (30-33).

BPD postnatal 28. günden sonra ek oksijen ihtiyacının devam etmesi ve akciğer grafisinde persistan değişikliklerin olması veya 32. gestasyonal haftadan önce doğan

bebeklerde postkonsepsiyonel 36. Haftalarına geldiklerinde halen ek oksijen ihtiyacının devam etmesi şeklinde tanımlanabilir. Bu tanımlama sadece prematüre bebekleri değil term bebekleri de kapsamaktadır (34-37). İlk tanımlandığı yıllardan 1992 yılına kadar ÇDDA bebeklerde insidansı genel olarak %19-63 arasında bildirilirken, antenatal steroid ve surfaktan tedavisinin klinik uygulamaya girmesinden sonra da oran benzer şekilde %11-57 düzeylerinde sabit kalmıştır (35,38).

BPD sıklıkla prematüre ve mekanik ventilasyon tedavisi alan hastalarda görüldüğünden, etyolojide esas olarak akciğer immatüritesi ve barotravma suçlanmıştır. Diğer taraftan term bebeklerde ve mekanik ventilasyon tedavisi almayan bebeklerde de görülmesi etyolojide ek faktörlerin de sorumlu olabileceğini düşündürmüştür (34-37).

Günümüzde surfaktan tedavisi, yenidoğan yoğun bakım teknoloji ve bakımındaki ilerlemelerle basınç, volüm ve oksijen toksisitelerinin azaltılabilmesine rağmen, özellikle 24-26. gestasyon haftasındaki çok küçük bebeklerde BPD sorunu devam etmektedir. Bu bebeklerde BPD nin esas nedeni immatür akciğer dokusundaki alveoler gelişimin durması ve ventilasyon / perfüzyon bütünlüğünün kurulamamasıdır (36,38).

2.5.2. Prematüre Retinopatisi (ROP)

Prematüre retinopatisi çoğunlukla küçük prematüre yenidoğanların damarlanması henüz tamamlanmamış retinalarında görülen, erken dönemde tanınıp gerekli önlemler alınmazsa körlükle sonuçlanabilen bir oksidan hasar hastalığıdır. Gelişimsel süreçte retinanın damarlanması nazal retinada 36. temporal retinada 40. gestasyon haftasında tamamlanır (39).

Prematüre retinopatisinde en çok suçlanan etken oksijendir. Parsiyel arteriyel oksijen basıncı 70-90 mmHg arasında sağlanan prematürelerde, 88-98 mmHg grubuna göre prematüre retinopatisi insidansının belirgin olarak azaldığı saptanmıştır. Bunun haricinde aşırı prematürite, apne, sepsis, hiper-hipokapni, vitamin E eksikliği, germinal matriks kanaması ve intraventriküler kanama, anemi, kan değişimi, hipoksi, asidoz, maternal komplikasyonlar ve parlak ışığın ROP riskini arttırdığı bildirilmiştir (40).

Retinopati sıklık derecesi, gestasyon haftası ve doğum ağırlığıyla ters orantılıdır. Prematüre retinopatisi 1500 gr altındaki bebeklerin %25-35'nde görülürken, 1000 gr'ın altında sıklık %80'lere ulaşmaktadır (41).

2.5.3. Enfeksiyonlar

Prematüreler, anneden transplental Ig G geçişinin yetersiz olması, hücrel immün yanıtın azlığı, uzun süre hastanede kalma, beslenme bozukluğu, invaziv işlemlere maruz kalma gibi nedenlerden dolayı enfeksiyon riski yüksek bir gruptur. Neonatal sepsis her 1000 canlı doğumda 1-4 oranında görülmekte iken, prematürelerde bu oran uzun süre hospitalizasyonlar ve bahsedilen nedenlerden dolayı 1000 canlı doğumda 300'e kadar yükselebilmektedir (42).

Klasik olarak bulguların ortaya çıkış zamanına göre sepsis ikiye ayrılmaktadır. Erken başlangıçlı sepsis yaşamın 3.gününden önce, geç başlangıçlı sepsis yaşamın 4-30. günlerinde gelişir (17,43). Günümüzde neonatal sepsisin üçüncü kategorisi olarak çok geç başlangıçlı sepsis terimi de kullanılmaktadır. Çok geç sepsis 30. günden taburculuğa kadar geçen sürede gelişir.

Yenidoğan Enfeksiyonlarında Predispozan Faktörler:

- Prematürite
- Korioamnionitis
- Erken membran rüptürü (EMR)
- Kan değişim
- Doğumsal anomalilerdir.

Yenidoğan sepsisinin klinik bulguları sepsise özgü değildir. Bu nedenle antibiyotik tedavisini ve hastanede kalış süresini azaltmak için hastaların en kısa sürede doğru tanı ve tedavi alabilmelerini sağlamak üzere yeni tanı yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır. Klinik değerlendirme fizik muayene ve sepsis tanısında altın standart olan kan kültürüne ek olarak lökosit sayımı total nötrofil sayımı, immatür polimorfo nükleer lökositlerin

matür ya da total lökositlere oranı, trombosit sayısı, C reaktif protein (CRP), prokalsitonin, eritrosit sedimentasyon hızı tanı yöntemlerinin arasındadır.

Sepsisin bulguları çok ağır olabileceği gibi başlangıçta çok belirsiz de olabilir. En sık görülen belirti ve bulgular; bebeğin iyi görünmemesi, ateş veya hipotermi, beslenmeyi reddetme, karın şişliği, kusma, apne, takipne, dispne, taşikardi veya bradikardi, hipotansiyon, hipo-hiperglisemi, konvülziyon ve hiperbilirubinemidir.

Neonatal sepsisin %20-30'u bakteriyel menenjitte komplike olmaktadır. Menenjitte mortalite % 20 -25 arasındadır. Menenjitin akut komplikasyonları ventrikülit ve beyin absesidir. Neonatal menenjitte geç dönemde %30-50 işitme kaybı, motor bozukluk, konuşma bozukluğu, hidrosefali, mental retardasyon ve körlük gibi nörolojik sekeler görülebilir.

Erken sepsiste, gelişmiş ülkelerde etken B Grubu streptokoklar iken, gelişmemiş ülkelerde etken Gram (-) bakterilerdir. Geç sepsiste nazokomial ajanlar gram (-) bakteriler, koagülaz (-) stafilokoklar etken olarak bulunmuştur. Çok geç sepsiste ve yoğun bakım ünitesinde yatan ÇDDA prematürelde ise mantar sepsisi ilk sırada görülür (43).

2.5.4. Nekrotizan Enterokolit

Nekrotizan enterokolit (NEK), bağırsakların kısmi veya tam iskemisi ile karakterli önemli bir gastrointestinal hastalıktır. İlk olarak 19. yüzyılda tanımlanmıştır. Tutulum bölgesi sıklıkla terminal ileumdur. İntestinal iskeminin başlamasında tetiği çeken faktörlerin neler olduğu henüz tam açıklık kazanmamıştır; ancak faktörlerin ulaştığı ortak yol intestinal iskemidir (44). NEK insidansı, azalan doğum ağırlığı ve azalan gestasyon yaşı ile orantılı olarak artmaktadır. Yapılan çalışmalarda 1000 gr ın altındaki bebeklerde NEK görülme insidansının daha fazla olduğu görülmüştür. Hastalığın başlama zamanı bir gün ile üç ay arasında değişmekte olup sıklıkla ikinci haftadadır. Ayrıca hastalığın ortaya çıkışı, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır; prematürelde daha matür bebeklere kıyasla, daha geç görülmektedir (45-49).

Nekrotizan enterokolitin etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak yıllardır NEK patogenezindeki en önemli faktörün mezenter iskemisi olduğu ileri sürülmektedir.

Diving refleksi (kalp ve beyin selektif olarak refleksi dolaşım şantlarıyla perfüzyonunun sağlanması) selektif olarak splenik iskemiye yol açar. Prematüre bebekler, hipoksi, asidoz, hipotansiyon, hipotermi, umbilikal kateterizasyon gibi yenidoğanın barsak hasarının patogeneğinde rol oynayan önemli faktörlere maruz kalır (49,50,51). Enteral beslenmeye hızlı ve erken geçiş, enterik kan akımında ve mukozanın oksijen ihtiyacında artmaya neden olmaktadır. NEK gelişen bebeklerin %90-95'inde enteral beslenmenin major rol oynadığı görülmüştür (52). Tamamen sindirilemeyen mamalar, gastrointestinal sistemde bakteri proliferasyonu için substrat görevi yaparak NEK gelişimine zemin hazırlamaktadır. Anne sütü; içerdiği lenfositler, makrofajlar, laktoferrin, laktoperoksidaz, lizozimler, kompleman komponentleri, antistafilokokal ajanlar ve immünoglobulinler (sekretuar IgA başta olmak üzere) gibi faktörler sayesinde NEK'ten koruyucu etki yapmaktadır.

NEK epidemilerine rağmen etken olan spesifik bir mikroorganizma tespit edilememiştir. Bakteriler (K. pneumoniae, E. coli, koagülaz negatif stafilokoklar), viruslar (rotavirus, koronavirüs ve diğerleri), klostridiumlar etken olabilmektedir. Platelet aktive edici faktör (PAF) NEK patogeneğinde rol oynayan primer mediatördür. Deneysel bir çalışmada aort içine PAF enjeksiyonunun NEK'e benzer şekilde intestinal nekroza yol açtığını gösterilmiştir (53,68).

NEK riskini arttıran diğer hazırlayıcı nedenler arasında enteral ve parenteral verilen E vitamini, indometazin ve metilksantinler sayılabilir (54-56).

Bağırsakların fonksiyonel immatüritesi, azalmış motilite de NEK gelişimi için hazırlayıcı faktörlerdendir. Antenatal steroid kullanımının NEK riskini azalttığı saptanmıştır. Prematüre bebeklerde safra tuzları havuzu term bebeklerden küçüktür, safra tuzları endotoksinleri nötralize eder. Steroidler safra tuzu havuzunun büyüklüğünü ve bağırsak matürasyonunu artırır (57-59).

2.5.4.1. Klinik Evreleme

Klinik evreleme ilk defa Bell (60) ve arkadaşları tarafından yapılmış, daha sonra Walsh ve Kliegman (61) tarafından radyolojik bulgular evrelendirmeye eklenmiştir.

a) Evre IA-Şüpheli NEK

Sistemik Bulgular: Isı düzensizlikleri, apne, bradikardi, letarji.

İntestinal bulgular: Rezidü kalması, hafif abdominal distansiyon, kusma, gaitada gizli kan pozitifliği.

Radyolojik Bulgular: Normal veya bağırsaklarda hafif dilatasyon.

b) Evre IB-Şüpheli NEK

Sistemik Bulgular: Evre IA ile aynı.

İntestinal Bulgular: Rektumda kan.

Radyolojik Bulgular: Evre IA ile aynı.

c) Evre IIA-Kesin NEK (hafif hasta)

Sistemik Bulgular: Evre IA ile aynı.

İntestinal Bulgular: Evre IA ile aynıdır. Ek olarak barsak sesleri alınamaz, abdominal hassasiyet +/-

Radyolojik Bulgular: intestinal dilatasyon, ileus, pnömotozis intestinalis.

d) Evre IIB-Kesin NEK (orta derecede hasta)

Sistemik Bulgular: Evre IIA ile aynı, ayrıca hafif metabolik asidoz, hafif trombositopeni

İntestinal Bulgular: Evre IIA ile aynı, barsak sesleri yoktur, abdominal hassasiyet vardır, abdominal sellülit veya sağ üst kadranda kitle +/- olabilir.

Radyolojik Bulgular: Evre IIA ile aynı, ayrıca portal vende gaz, asit +/- olabilir.

e) Evre IIIA- İleri NEK (ciddi hasta, perforasyon yok)

Sistemik Bulgular: Evre IIB bulgularına ilaveten hipotansiyon, bradikardi, ciddi apne, kombine metabolik ve respiratuar asidoz, Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), nötropeni.

İntestinal Bulgular: Evre IIB bulgularına ilaveten peritonit bulguları, abdomende distansiyon ve belirgin hassasiyet.

Radyolojik Bulgular: Evre IIB bulguları ile aynı, ayrıca asit.

f) Evre IIIB- İleri NEK (ciddi hasta, barsaklar perfore)

Sistemik Bulgular: Evre IIIA bulguları ile aynı.

İntestinal Bulgular: Evre IIIA bulguları ile aynı.

Radyolojik Bulgular: Evre IIIA bulguları ile aynı, ayrıca pnömoperitoneum mevcut.

NEK'in tedavisi medikal ve cerrahi tedavi olmak üzere iki şekilde yapılır.

2.5.4.2. Medikal Tedavi Basamakları;

- Enteral beslenme kesilir ve abdominal distansiyonu azaltmak için nazogastrik drenaj uygulanır.
- Umbilikal kateter varsa çekilir.
- Isı, oksijen saturasyonu, solunum sayısı, aldığı çıkardığı ve batin çevresi yakından takip edilir.
- Semptomlar devam ettiği sürece 6-12 saat arayla radyolojik değerlendirme yapılır.
- Sıvı elektrolit dengesi sağlanır. Metabolik asidoz varsa tedavi edilir.
- Kan, trombosit, plazma desteği sağlanır.
- Ampirik olarak antibiyotik tedavisi başlanmalı ve 10-14 gün sürdürülmelidir. Önerilen genellikle ampicilin, aminoglikozit ve anaerobik bakterileri kapsayan metronidazol veya klindamisin şeklinde üçlü antibiyotik tedavisidir (62,63).
- Bebek stabilize edildikten sonra total parenteral nütrisyon başlanmalıdır.
- Batin grafileri, batin muayenesi ve gastrointestinal fonksiyonlar normale döndükten sonra, en az 5 gün geçmeden enteral beslenmeye başlanmamalıdır (genellikle hastalığın başlangıcından itibaren 10-14 gün) (64) Medikal tedaviye rağmen NEK vakalarının

%34-50' sinde cerrahi tedaviye ihtiyaç olmaktadır (65). Acil cerrahi tedavi gerektiren en temel endikasyon, intestinal perforasyondur ve en sık terminal ileumda görülmektedir (44). Ayrıca karın duvarında eritem, abdominal kitle, portal venöz gaz varlığı da cerrahi tedavi endikasyonlarındandır (66-67).

NEK'in mortalitesi %30-40 arasında değişmektedir. NEK'in en sık geç komplikasyonları strüktür, fistül, abse, rekürren NEK, kısa bağırsak sendromu, malabsorbsiyon, kolestaz ve enterokist gelişimidir (67).

2.6. Probiyotikler

Probiyotik, konakçının barsak florasını düzenleyerek ve immün sistemini uyarak yaşamını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizma desteği olarak tanımlanabilir. Günümüzde 'doğal' gıdaların tercih edilmeye başlanması, organik beslenmenin daha revaçta olması probiyotik kullanımını daha cazip hale getirmektedir (1). Bakterilerin zararlı ve hastalık yapıcı mikroorganizmalar olduğu fikri uzun süredir kabul görse de probiyotik gibi canlı mikroorganizmaların birçok hastalığın tedavisinde hatta oluşmasının önlenmesinde etkili olduğunu gösteren bilimsel çalışmalar her geçen gün artmaktadır (1,3,9).

Besinlerle beraber veya ayrı olarak alınabilen barsak florasını düzenleyerek mikroçevreyi oluşturan probiyotik terimi 'pro' ve 'biota' (yaşam için) köklerinden oluşmaktadır. Biyoterapötik ajanlar da denebilir. Probiyotiklerin verilmesinde amaç; patojen mikroorganizmaların yerine apatojen mikroorganizmaların geçerek florayı korumasıdır (1-5,68).

Probiyotik ilk kez XIX. yüzyılda Elie Metchnikoff tarafından keşfedilmiştir. Bulgar köylülerinin uzun yaşamlarının fermente süt ürünü tüketmelerine bağlı olduğunu belirtmiştir. Taş devri insanları günümüz insanlarına göre daha fazla mineral, omega yağı, antioksidan ve canlı bakteri tüketmekteydi. Günümüze gelindikçe işlenmiş gıda oranı arttıkça kronik hastalık sıklığının da arttığı görülmüştür. Yine antioksidan ve lifli gıda tüketiminin azalması ile kronik hastalık sıklığı arasında sıkı bir korelasyon bulunmaktadır (1,4,9).

2.7. Barsak florası

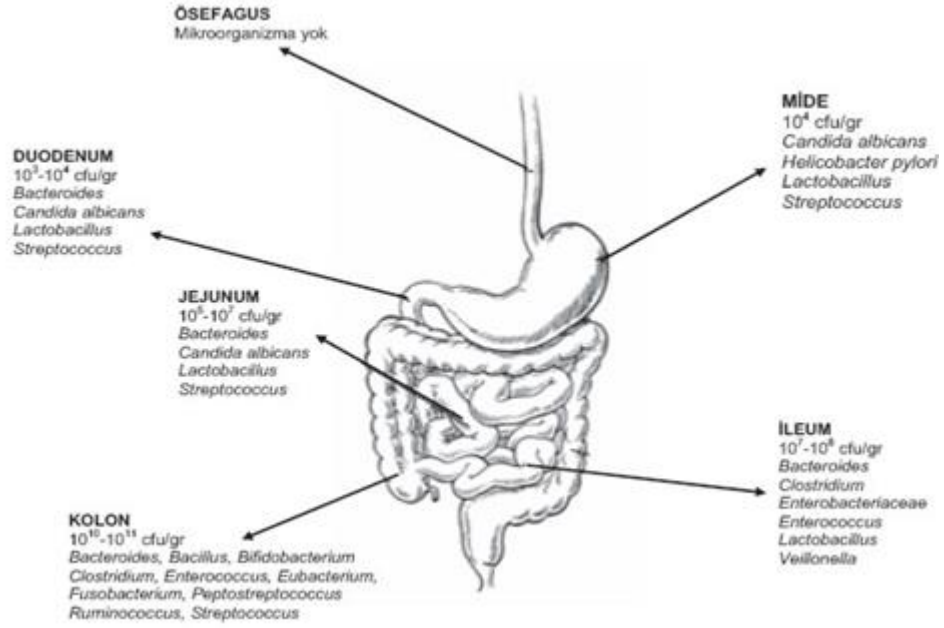
Barsak mukoza alanı yaklaşık 200 m² olup bu deri yüzeyinin 100 katı civarındadır. Bu yüzey alanı insan vücudunun vazgeçilmezi olan mikroorganizmalarla kaplıdır. İnfant dönemde barsak içeriğinin ml. sinde 10¹² mikroorganizma bulunmaktadır. Sağlıklı bir birey barsak florasında yaklaşık 500 mikroorganizma türü taşımaktadır. Fakat floranın %99 unu 30-40 tür oluşturmaktadır (1-4,8).

Doğumda bebekte barsak florası sterildir. Doğumla beraber florayı oluşturacak olanlar başlıca *Escherichia coli* ve streptokoklar ve bebeğin yakın çevrede temas ettiği mikroorganizmalardır. Doğum sonrası oluşan floraya etki eden birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar maternal ve bebeğe ait faktörler olarak ikiye ayrılabilir. Annenin beslenmesi, probiyotik kullanımı, doğumun şekli, gebelik yaşı, bebeğin primer beslenme şekli, bebeğin immunolojik durumu ve gastrointestinal sistem geçiş zamanı gibi faktörler floranın belirlenmesinde oldukça etkilidir (1,3,4,7,8).

Sezeryanle doğan bebekler doğum kanalından geçmediklerinden flora daha geç oluşmaktadır. Bu yüzden bu grup gastrointestinal sistem (GIS) ve immunolojik sistem bozukluklarına daha yatkındır. Bebeğin anne sütü almaya başlamasıyla bifidobakteriler baskın rol oynarken mama alan bebeklerde baskın mikroorganizma genelde enterobakter türleridir. 1. Ayın sonunda gelişmekte olan ülkelerde anne sütü alanlarda hakim mikroorganizma bifidobakter iken mama alanlarda *bacteroides* hakimdir. Gelişmiş ülkelerde ise iki grup arasında hakim mikroorganizma açısından fark bulunmamıştır. 6 ay civarında mama alanlarda da bifidobakter kolonizasyonu oluşsa da anne sütü alanlardan daha fazla değildir. Bir yaş civarında her iki grupta da flora benzer hale gelir ve erişkin tipe yakındır (3,4,5,6,9).

Prematüritesi olan ve buna bağlı olarak yoğun bakım ünitelerinde kalmak zorunda olan bebeklerde patojen flora gelişme sıklığı daha fazladır. Uzun süreli yatışa bağlı anne sütü alımının yetersiz ve gecikmeli olması, uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, hastane florası, prematüriteye bağlı GİS ve immun sistemdeki immatürite prematüre bebeklerdeki florayı olumsuz etkileyen nedenler arasındadır. Tam olarak da bu yüzden probiyotik kullanımı bu bebeklerde floranın patojen mikroorganizmalardan korunmasında oldukça etkili olmaktadır. Aynı zamanda probiyotik kullanımı ile mukozal koruyucu sistem de oluşmaktadır. Erişkin florası bir kez oluştu mu bunun

kalıcı bir şekilde değiştirilmesi olası değildir. Bu da erken dönemde bu grupta probiyotik kullanımının önemini bir kez daha arttırmaktadır. Probiyotikler apatojen flora oluşturma yanısıra bazıları bütirik asit gibi barsak epitelini koruyucu yağ asidi sentezi yaparak da mevcut gastrointestinal sistemin çalışmasına yardımcı olmaktadır (1,3,7,9,68).



Şekil 3. Gastrointestinal sistemde bulunan mikroorganizmalar

2.8. İntestinal immun sistem gelişimi

İntestinal mukozal savunma sistemi immun regülatör mekanizmalar içerisinde oldukça gelişmiş bir yere sahiptir. İntestinal veya GİS dışı hastalıkların ortaya çıkmasında intestinal mukozal savunma sisteminin erken gelişimi söz konusudur. Atopi ve otoimmun hastalıklar buna örnek verilebilir (1,2,9).

Doğal ve akkiz bağışıklığın temelinde matür T lenfositlerin diyetle alınan molekül veya bakterilerin çıkardıkları ürünleri tanıması ve buna cevap oluşturması bulunmaktadır. Florada bulunan mikroorganizmalar barsak için koruyucu özelliği olan müsin salınımı, hücre çoğalması ve farklılaşması gibi mekanizmaların uyarılmasını sağlar. Bu mikroorganizmalar T lenfosit yüzeyinde bulunan toll-like reseptör (TLR) ve nücleotide-binding oligomerisation domain (NOD) denilen proteinler tarafından tanınır (1,2,4). Patojen olanlar bu reseptörler aracılığıyla enflamasyon başlatırken apatojenler başlatmamaktadır.

Mekanizma tam olarak bilinmemekle beraber dendritik hücreler B hücrelerini uyararak IgA salgılatmakta ve bu da barsak hücrelerine translokasyonu azaltmaktadır.

2.9. Probiyotik mikroorganizmalar

Probiyotikler genelde lactobacillus, bifidobacterium ve streptococcus ailesine mensuptur. Fermentatif ve fakültatif anaerop mikroorganizmalardır ve laktik asit üretmektedirler. Doğal biyolojik özellikleri bu mikroorganizmaların gastrointestinal sistemde patojen mikroorganizmalara karşı daha baskın olmalarını sağlamaktadır. Bu bakteriler küçük metabolik ürünler oluşturarak sindirime yardımcı olmaktadır. Probiyotik olarak en sık çalışılan mikroorganizmalar Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium lactis, Streptococcus thermophilus tür. Bunlar GİS e hakim mikroorganizmalardır. Laktik asit üretmeyen klebsella, proteus, serratia gibi zarar verme potansiyelleri olan bakteriler de barsak epiteline invaze olarak hastalığa yol açabilmektedir. Sadece bakteriler değil Saccharomyces boulardii gibi bazı maya türleri de probiyotik olarak kullanılmaktadır (1,3,10,70).

2.9.1. Ticari olarak kullanılan probiyotikler

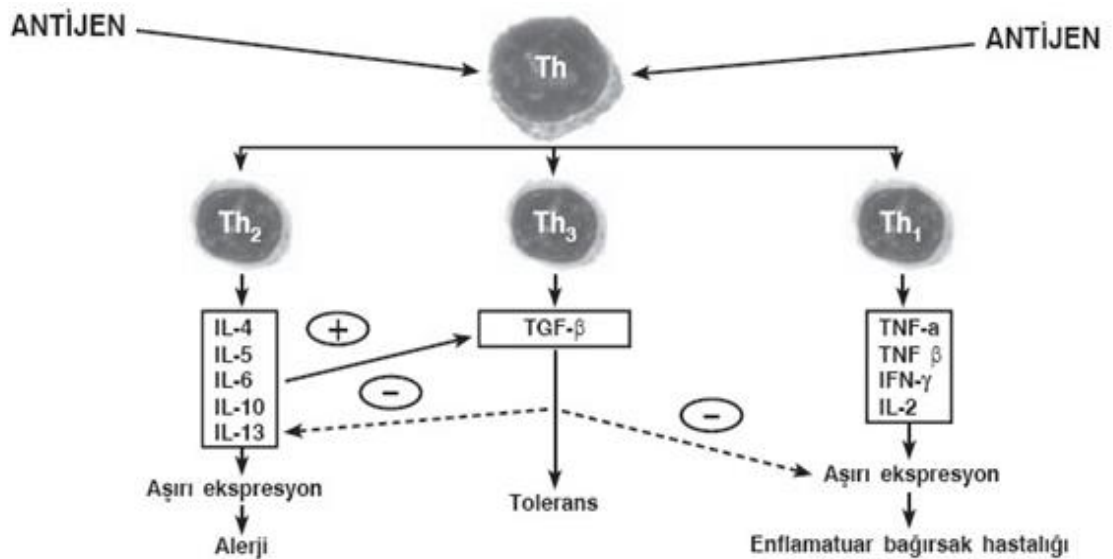
Lactobacillus suşları Bifidobacterium suşları Streptococcus suşları

- L. acidophilus B. bifidum S. thermophilus
- L. casei B. lactis
- L. fermentum B. breve Mayalar
- L. gasseri B. longum S. boulardii
- L. johnsonii
- L. paracasei
- L. plantarum
- L. reuteri
- L. rhamnosus
- L. salivarius

2.9.2. Probiyotiklerde aranan özellikler

- Patojen ve toksik olmamalı
- İnsan kaynaklı olmalı
- Mide asiditesi ve safra asitlerine dirençli olmalı
- Barsak duvarına tutunabilmeli
- Doğal floraya adapte olabilmeli
- Sindirim kanalında geçici olarak kolonize olabilmeli
- Antimikrobiyal maddeler salgılayabilmeli
- Konakçı sağlığını olumlu etkilemeli

Probiyotikler ve bakteriler; DNA sını TNF- α ya bağlı NF-K β (nükleer faktör kappa β) yolağını inhibe eder. Bu inhibisyonun PPAR- γ reseptörü aracılığıyla olduğu bildirilmiştir. Örneğin *Lactobacillus rhamnosus* GG lipopolisakkaritlerin uyardığı makrofajlardan TNF- α salınımını inhibe etmektedir. *E. coli* ve laktobasillerin monositik hücre popülasyonundan proenflamatuar sitokin salınımını baskıladığı, antiinflamatuar sitokin olan IL-10 yapımını arttırdığı bildirilmiştir.



Şekil 4. Barsak ilişkili immün sistemin probiyotik mikroorganizmalarca düzenlenmesi.

Alerjik ve inflamatuvar barsak hastalıklarının floradaki dengenin bozulmasında rolü vardır. Barsaklarda inflamatuvar bir olay geliştiğinde daha önce dengede olan flora immunojenik ve proenflamatuvar bir özellik kazanır. Konakçının kendi florasına olan doğal toleransı ortadan kalkar. Alerjik otoimmün ve enfeksiyöz hastalıklar için kısır döngüler oluşmaya başlar.

Probiyotikler barsak lümenindeki reseptörlere bağlanma konusunda patojen mikroorganizmalarla yarışmaya girerler. Aynı mekanizma besinlere ulaşma için de geçerlidir. Probiyotikler besin tüketimini sağlayarak patojenlerin bunları kullanmasını engellerler. Aynı zamanda tight junctionları güçlendirerek barsak epitelinin geçirgenliğini azaltırlar (1,2,4,9).

2.9.3.Probiyotiklerin etki mekanizmaları

a) Patojen mikroorganizmaların üremelerine engel olur

- Barsak pH'sını düşürür
- Bakterisidal proteinler salgılar
- Paneth hücreleri ve epitelyum hücrelerinde defensin yapımını uyarır
- Patojen kolonizasyonuna direnç gösterir
- Nitrik oksit yapımını artırır

b) Patojenlerin epitele tutunma ve epiteli istila etmesine engel olur

- MUC2 (Müsin 2) yi uyararak tutunmalarına engel olur
- Mukus yapımını uyarır.
- Rho (bir Guanozin Trifosfataz) ya bağımlı veya bağımsız yollarla epitelin istilasını önler

c) Epitel ve mukozanın bariyer fonksiyonunu güçlendirir

- Bütirat dahil kısa zincirli yağ asitleri oluşturur

- Mukus yapımını artırır

- Engel oluşturan kısımların bütünlüğünü artırır

d) Konakçının immun yanıtını değiştirir

- IL-10, TGF- β (Tümör Growth Faktör Beta) ve Cox-2 (Siklooksijenaz 2) (PGF₂) [Prostaglandin F₂] ekspresyon ve salınımını artırır

- Salgısal IgA yapımını artırır

- TNF (Tümör Nekroz Faktör) ve IFN-gama (İnterferon gama) ekspresyonunu azaltır

- Regülatuar T hücrelerini aktive eder

- Natural killer hücre aktivitesini artırır

- Dentritik hücre fenotip ve işlevlerini düzenler

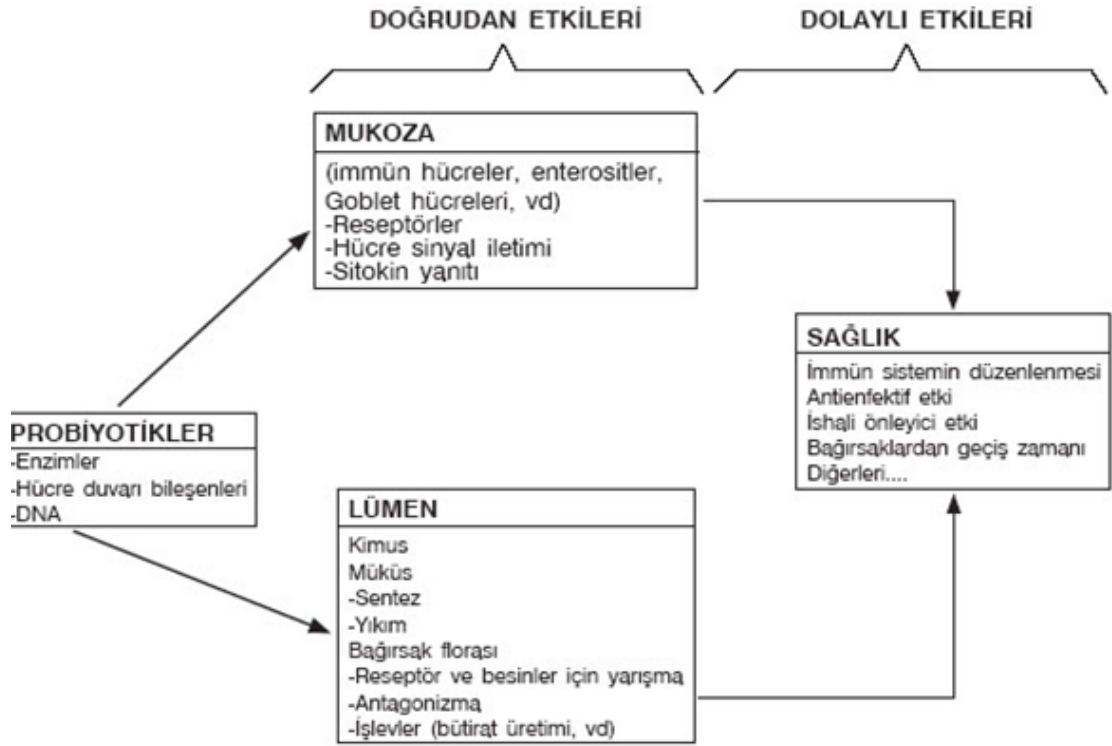
- NF-Kb (Nüklear Faktör Kappa B) ve AP-1 (Aktivatör Protein-1) yollarını düzenler

- PPAR-gama (Peroksizomal Proliferatörle Aktive Reseptör Gama) yı uyarır

- Apoptozu düzenler

e) Genetik mühendislik

- IL-10 ekspresyon ve salgılanmasını sağlar



Şekil 5. Probiyotiklerin etki mekanizması

2.10. Probiyotiklerin kullanım alanı

Probiyotikler gastrointestinal sistem hastalıklarının tedavisinde daha çok olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Akut ve/veya antibiyotik ilişkili ishal, nekrotizan enterokolit, enflamatuvar barsak hastalıkları, irritabl barsak sendromu ve kabızlık gibi GIS semptomlarının ön planda olduğu hastalıklarda probiyotik tedavisi oldukça etkindir. Bunların yanı sıra kolorektal kanserler, mesane maligniteleri, dislipidemi, hipertansiyon, atopik dermatit, bakteriyel vaginozis gibi vakalarda da probiyotik ile tedavi konusunda başarılı sonuçlar bildirilmiştir (1,2,3,4).

Tablo 2. Çocuklarda çift kör ve plasebo kontrollü etkinliği kanıtlanmış probiyotik suşları

Endikasyon	Probiyotik suşu
Akut ishal tedavisi	Lactobacillus GG, Lactobacillus reuteri, Lactobacillus acidophilus 1.b, Saccharomyces boulardii, Streptococcus thermophilus, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus bulgaricus
Akut ishal önlenmesi	Bifidobacterium bifidum, Streptococcus thermophilus, Lactobacillus GG
Klostridium difficile enfeksiyonu (tedavi/önleme)	Lactobacillus GG
Antibiyotik ilişkili ishal	Lactobacillus GG
Alerjik dermatit/kolit	Lactobacillus GG
İmmun sistem düzenlenmesi	Lactobacillus GG

2.11. Prematürelerde probiyotik kullanımı

Prematürelerdeki gastrointestinal mikroçevre term bebeklerle kıyaslandığında oldukça farklılık göstermektedir. Yetersiz anne sütü alımı, erken doğuma bağlı floranın ve immün sistemin immatür olması, uzun süre antibiyotik kullanımı, solunum sıkıntısı, tekrarlayan invaziv girişimler prematürelerdeki floranın patojen mikroorganizma maruziyetine bırakılmasına neden olan faktörler olarak sıralanabilir. Patojen mikroorganizmaların florada çoğalmasıyla başta NEK olmak üzere birçok enfeksiyon tablosu görülmektedir. Probiyotikler bu bebeklerde patojen mikroorganizmaların yerine geçerek hem enfeksiyon sıklığını azaltmakta hem de barsak mukozasının ve immün sisteminin güçlenmesine yardımcı olmaktadır (1,3,7,9,68).

Prematüre bebeklerde NEK den korunma amaçlı en çok kullanılan probiyotik lactobacillus rhamnosus tur. Bunu bifidobacterium ve saccharomyces takip etmektedir. Yapılan birçok çalışmada doğumdan itibaren probiyotik kullanan prematürelerde kontrol grubuna göre NEK sıklığının daha az olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda probiyotik kullanılan vakalarda enteral beslemeye karşı gastrointestinal toleransın daha iyi geliştiği saptanmıştır (5,7,68,70,).

2.12. Prematürelerde çinko kullanımı

Canlılarda proliferasyon, replikasyon ve farklılaşmanın sağlanması için aminoasit, glukoz ve yağ gibi temel moleküllerin yanı sıra minerallere de ihtiyaç duyulmaktadır. Çinko organizma için her gün belirli bir miktar alınması gereken önemli eser elementlerden birisidir (11). İki yüzden fazla enzim, protein, hormon ve nöropeptidin yapısında yer almaktadır. İntrasellüler düzenleyici olup moleküler etkileşimlerde proteinler için yapısal destek sağlar. Biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü korur. Nükleik asit ve ya diğer gen düzenleyici proteinlerde yapısal element olarak rol oynar. Oksidasyon-redüksiyon aktivitesinin olmaması nedeniyle bağlandığı proteini dayanıklı hale getirir. Karbonhidrat, lipit, protein, nükleik asit, hem sentezinde, gen ekspresyonunda, üreme ve embriyogeneziste görevleri bulunmaktadır (11-16).

Besinlerle alınan çinkonun %15-30 u duodenumdan emilmektedir. Atılımın %70 i ise karaciğerden olmaktadır.

Çinko eksikliği büyümenin hızlı olduğu prematürte, gebelik gibi fizyolojik nedenlerle olabileceği gibi; karaciğer hastalıkları, malabsorbsiyon sendromları, uzun süre parenteral beslenme gibi patolojik durumlarda da görülebilmektedir.

Antijene humoral yanıtta azalma, timus, lenf bezi ve dalak hipoplazisi çinko eksikliğinde ortaya çıkan immun sistem defektleridir. Aynı zamanda T lenfosit, IL-2 ve TNF- α üretiminde azalma görülmüştür. Büyüme gelişme geriliği, IUGR, konjenital anomaliler, parakeratoz, anemi, hepatosplenomegali, alopesi, hipogonadizm, enfeksiyona yatkınlık, yara iyileşmesinde gecikme çinko eksikliğinin diğer bulgularıdır (13-16).

İnfanlarda saptanan çinko eksikliğinin nedenleri; depoların boş olması, kısıtlı emilim, organ immatüritesine bağlı endojen kayıplar, hızlı büyümeye sekonder ihtiyaçtan fazlasının kullanılması ve yetersiz alım olarak sıralanabilir.

Prematürelerde bakılan kord kanında çinko düzeylerinde belirgin azalma saptanmıştır. Doğum ağırlığı ile serum çinko düzeyleri arasında korelasyon bulunmaktadır. Yine laktasyon döneminde çinko düzeyi infantlarda oldukça azdır. Bu da bize anne sütündeki

Çinko seviyesinin ihtiyaı karşılayamadığını göstermektedir. Çinko ihtiyaının %60 ı fetüsün büyümesinin en hızlı olduğu 3. trimesterde gerçekleşmektedir. Bu nedenle erken doğan bebeklerde çinko replasmanı bebeklerin büyüme ivmesini hızlandırmakta ve bağışıklık sisteminin erken oluşmasını sağlamaktadır. Böylelikle prematürelerde NEK, BPD gibi kronik ve yaşamı olumsuz etkileyen hastalıkların sıklığı azalmaktadır (12,16).

3. HASTALAR VE METOD

Hasta gruplarının oluşturulması ve verilerin toplanması

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine kabul edilen, prematürite dışında ek bir problemi olmayan, <34 hafta ve doğum ağırlığı 1000-1800 gr aralığında olan toplam 126 prematüre bebek alındı.

Konjenital anomalisi ve altta yatan hastalığı olanlar ile başka merkezde doğmuş olan bebekler çalışmaya alınmadı. Çalışma sırasında 7. gününden önce ex olan 8 hasta (4 ü probiyotik+çinko grubu 2 si çinko grubu diğer 2 si kontrol grubu) ile yatışının 15. gününden önce taburcu olan 26 hasta çalışmadan çıkarıldı. Toplamda 92 bebek çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalar randomize olarak dört gruba ayrıldı. Birinci gruba probiyotik desteği olarak *Lactobacillus rhamnosus* (1×10^9 cfu) ve *Bifidobacterium lactis* (1×10^9 cfu) içeren probiyotik kombinasyonu (BIFIFORM® Sachet, Pfizer İlaçları Ltd.Şti., İstanbul) verildi. İkinci gruba aynı miktar ve türde probiyotik desteği ve 1-2 mg/kg çinko (NUTRI-ZINC100 ml şurup Pfizer İlaçları Ltd.Şti., İstanbul) verildi. Üçüncü gruba ise sadece 1-2 mg/kg çinko verildi. Dördüncü grup ise kontrol grubu olarak belirlendi ve diğer gruplara verilen miktar kadar serum fizyolojik verildi.

Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı. Aileler yapılan çalışma hakkında bilgilendirilerek katılımları sağlandı. Fakülte Etik Kurulu tarafından belirlenen standartlara uygun “Gönüllü ve Hasta Bilgilendirme Formu” imzalatılarak onayları alındı.

Hastaların değerlendirilmesi

Hastaların kabul edildiklerinde cinsiyetleri, vücut ağırlıkları (VA) (kg), boy(cm) ve baş çevreleri (cm) ölçüldü. Gruplara uygun olarak yatışlarının ilk gününde probiyotik, probiyotik+çinko, çinko ve serum fizyolojik enteral olarak başlandı. Üçüncü gün, yedinci gün ve takip eden her hafta başında gaita örnekleme yapıldı. Gelen numuneler mikrobiyoloji laboratuvarında nalidiksik asit ve brome krezol moru eklenmiş sorbitollü MRS agar (Merck,), Chrom ID Carba agar (bioMerieux, Fransa) ve Chrom ID VRE agar (bioMerieux, Fransa) besiyerlerine ekildi. MRS agar plakları anaerob kavanozlarda 37°C de 48 saat inkübe edildi. Kromojenik besiyerleri aerobik şartlarda yine 37°C ve 48 saatte inkübe edildi. 48. Saat sonunda ve MRS agar besi yerindeki sarı renkli kolonilerden gram boyama yapıldı. Morfolojik açıdan laktobasille uyumlu olan koloniler anaerob bakteri identifikasyon kiti (API)(bioMerieux, Fransa) ile tiplendirildi. Kromojenik besiyerlerinde vankomisin dirençli enterokok ve karbapenem dirençli mikroorganizma üremeleri (*Pseudomonas* ve *Acinetobacter* dahil) değerlendirildi. Karbapenem dirençli mikroorganizmaların tiplendirilmesinde konvansiyonel ve otomatize yöntemler kullanıldı. Karbapenem direncinin doğrulanmasında disk difüzyon ve yöntemi kullanıldı. Zon çapları CLSI 2014 kriterlerine göre değerlendirildi.

Hastaların yatış süreleri boyunca günlük kilo alımı, gaita sayısı, oksijen ve/veya ventilatör ihtiyacı, beslenme miktarı, TPN kullanımı ve süresi, gaitada kan olup olmadığı kaydedildi. Üç günden uzun olmayan beslenmeye ara vermeler, beslenme intoleransı olarak değerlendirildi. Hastalardaki nekrotizan enterokolit evrelemesi ise Walsh ve Kliegman tarafından belirlenen NEK klinik evrelemesine göre yapılmıştır. Buna göre; kusma, beş günden fazla oral alımın olmaması batında hafif distansiyon, radyolojik olarak barsak anslarında hafif dilatasyon ve gaitada kan pozitifliği şüpheli NEK olarak tanımlanmıştır. Şüpheli NEK bulgularına ek olarak; belirgin abdominal hassasiyet, batında asit varlığı, ciddi metabolik asidoz, trombositopeni, radyolojik olarak intestinal dilatasyon ve ileus varlığı, pnömoperitoneum, pnömotozis intestinalis varlığı kesin NEK olarak tanımlanmıştır.

Genel durum bozulan hastalar Töllner sepsis skorlamasına göre değerlendirildi.

Hastaların günlük gözlem formlarında bulunan antibiyotik kullanım süreleri kaydedildi. Eritrosit süspansiyon desteği alanlar kaydedildi. Taburculuk sırasında ise bütün bebeklerin yatış süreleri hesaplandı ve çıkış vücut ağırlığı ölçüldü.

Hasta dosyalarının taranması

Hasta dosyaları incelenerek; anne yaşı, gebelik haftası, gebelik sayısı, çoğul gebelik varlığı, preeklampsi, maternal hastalık (diabet, hipotiroidi, erken membran rüptürü (EMR) v.s.) verileri kaydedildi. Yattıkları dönem boyunca uygulanan ROP muayeneleri ve girişimleri kaydedildi. ROP olmaması ve Evre 1 ROP varlığı bir grup olarak sınıflandırıldı. Evre 2 ve Evre 3 ROP ise başka bir grup olarak sınıflandırıldı.

İstatistiksel analizler

Veriler IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Armonk, New York, USA) istatistik paket programında değerlendirildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine Shapiro-Wilk Normallik Testi ile bakıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (*ort. $\pm$ SD*), normal dağılım göstermeyen değişkenler ise *ortanca (min-max)* olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerde gruplar karşılaştırıldığında Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı. Çoklu karşılaştırma testi olarak Tukey HSD testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. Kruskal-Wallis testi sonucu gruplar arası fark bulunması durumunda çoklu karşılaştırma testi olarak Dunn testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare testinin exact yöntemi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun genel özelliklerinin değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan hastaların 41'i (%44,6) kız, 51'i (%55,4) erkekti. Hasta dağılımı ise, probiyotik alan grupta 21 hasta, çinko alan grupta 18 hasta, probiyotik+çinko alan grupta 29, kontrol grubunda 24 hasta idi. Gruplar karşılaştırıldığında cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Cinsiyetin gruplara göre dağılımı

Değişkenler n (%)	Çalışma grupları				<i>p</i>
	Probiyotik	Çinko	Probiyotik+çinko	Kontrol	
Kız	10 (47,6)	6 (33,3)	12 (41,4)	13 (54,2)	0.571
Erkek	11 (52,4)	12 (66,7)	17 (58,6)	11 (45,8)	

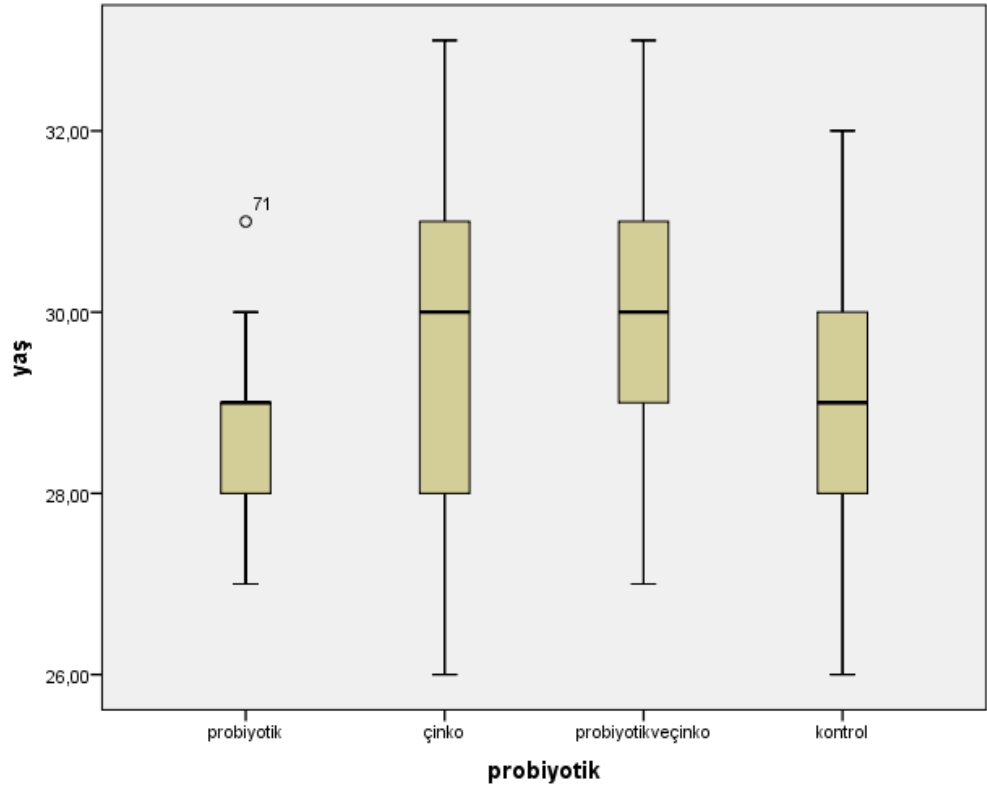
Gebelik haftasına bakıldığında; gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Vücut ağırlığının gruplar arası karşılaştırılmasında ise arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p > 0.05$)

Gruplar arasında anne yaşı kıyaslandığında sadece probiyotik ve çinko grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Gebelik haftası, anne yaşı ve vücut ağırlığı dağılımı

Değişkenler	Probiyotik	Çinko	Probiyotik ve çinko	Kontrol
Gebelik haftası [Ortalama $\pm$ SD]	28.8 $\pm$ 1.0	29.4 $\pm$ 2.0	29.7 $\pm$ 1.5	29 $\pm$ 1.6
Anne yaşı (yıl) [Ortalama $\pm$ SD]	25.6 $\pm$ 5 ^a	31.2 $\pm$ 5.7 ^a	28 $\pm$ 4,6	28.8 $\pm$ 6,1
Vücut ağırlığı (gr) [Ortalama $\pm$ SD]	1247 $\pm$ 152	1283 $\pm$ 316	1411 $\pm$ 197	1267 $\pm$ 217

a Probiyotik ve çinko grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var (P=0.01). Diğer gruplar arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı (P>0.05)



Grafik 1. Gebelik haftasının dağılımı

Gebelik sayısına bakıldığında gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Yatış süresi gruplar arasında kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p> 0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Gebelik sayısı ve yatış sürelerinin dağılımı

Değişkenler	Hasta grupları				
	Probiyotik	Çinko	Probiyotik ve çinko	Kontrol	P
Gebelik sayısı [ortanca (min-max)]	2 (1-4)	2 (1-8)	2 (1-10)	2 (1-6)	0,88
Yatış süresi (gün) [ortanca (min-max)]	36 (21-57)	40 (15-105)	31 (15-104)	33 (17-90)	0,45

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık yok ($P>0.05$).

Çalışmaya alınan tüm hastalara ilk 24 saat içerisinde total parenteral beslenme başlandı. Oral beslemeye geçiş sonrasında gruplar arasında beslenme intoleransı kıyaslandığında, probiyotik alan grupla kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Probiyotik ve çinko alan gruplarda kontrol grubuna göre daha az oranda beslenme intoleransı olduğu görüldü (Tablo 6).

Tablo 6. Beslenme intoleransı dağılımı

Değişkenler n (%)	Probiyotik	Çinko	Probiyotik ve çinko	Kontrol
Beslenme intoleransı	2 (9,5) ^a	4 (22,2)	9 (31)	11 (45,8) ^a

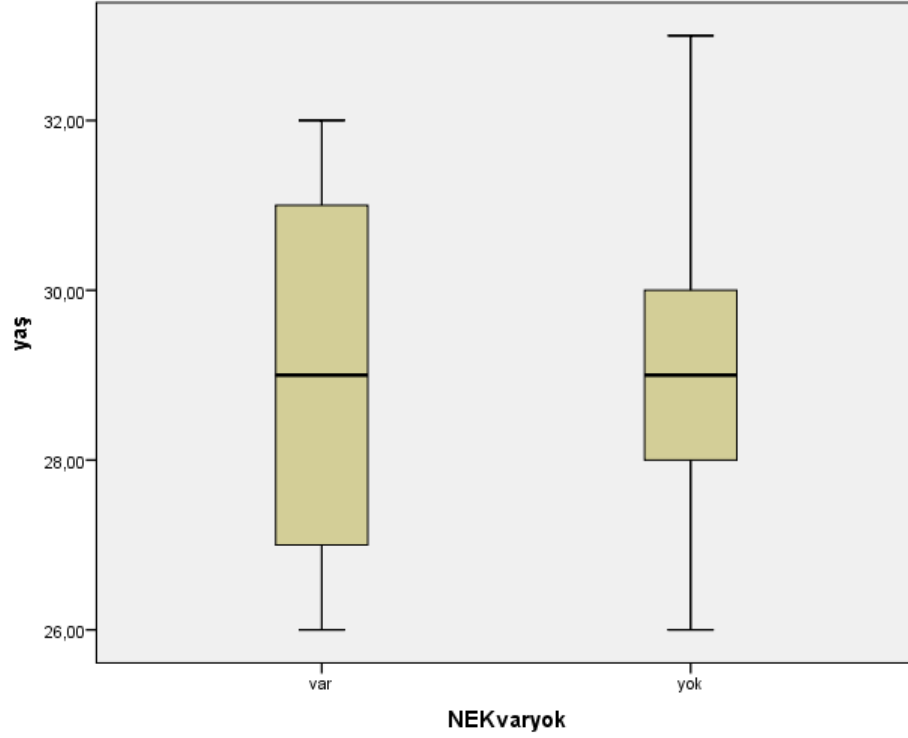
a Probiyotik ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var ($P=0.007$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık yok ($p>0.05$)

NEK sıklığı açısından gruplar karşılaştırıldıklarında probiyotik alan grupta hiç NEK vakası görülme de genele bakıldığında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 7).

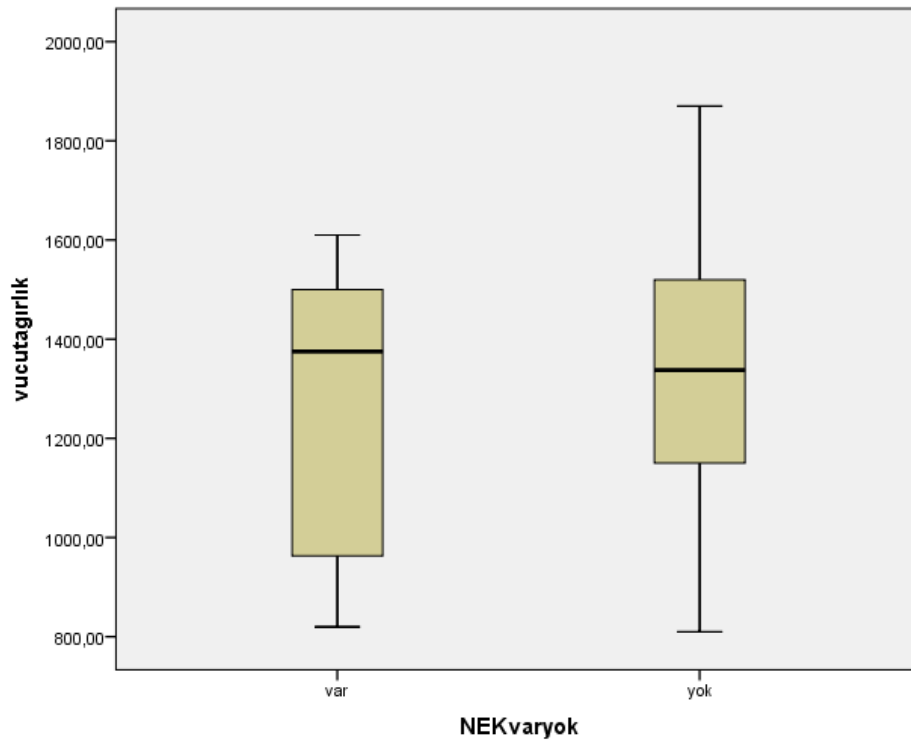
Tablo 7. NEK sıklığının karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta grupları			
	Probiyotik	Çinko	Probiyotik+çinko	Kontrol
NEK sıklığı n (%)	0 (0)	3 (16)	6 (20)	3 (12.5)

NEK sıklığı ile gebelik haftası ve vücut ağırlığı karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Grafik 2 ve 3).



Grafik 2. NEK sıklığı ve gebelik haftası arasındaki ilişki



Grafik 3. NEK sıklığı ve vücut ağırlığı arasındaki ilişki

Hastalar ventilatöre bağlanma açısından karşılaştırıldıklarında SIMV ve CPAP modunun kullanımı açısından her iki seçenekte de gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Ventilatör kullanım dağılımı

Değişkenler n (%)	Hasta grupları				
	Probiyotik	Çinko	Probiyotik ve çinko	Kontrol	<i>P</i>
Ventilatör kullanımı	7 (33,3)	9 (50)	6 (20,7)	10 (41,7)	0,177
SIMV	5 (23,8)	7 (38,9)	6 (20,7)	8 (33,3)	0.40
CPAP	2 (9,5)	2 (11,1)	0 (0)	2 (8,3)	0,40

Enfeksiyon sıklığı açısından bakıldığında; gruplar arasında sepsis sıklığı ve C reaktif protein (CRP) yüksekliği açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) .

Kan transfüzyon ihtiyacı karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p> 0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Enfeksiyon sıklığı ve kan transfüzyonu dağılımı

Değişkenler n (%)	Hasta grupları				
	Probiyotik	Çinko	Probiyotik ve çinko	Kontrol	<i>P</i>
Sepsis	8 (38,1)	12 (66,7)	13 (44,8)	16 (66,7)	0,128
CRP yüksekliği	8 (38,1)	12 (66,7)	10 (34,5)	15 (62,5)	0,06
ES desteği	13 (61,9)	12 (66,7)	14 (48,3)	14 (58,3)	0,63

Hastalardan alınan kan ve gaita kültürlerindeki üreme sıklığı karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Gaitada kan varlığı açısından da gruplar arasında fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Kültürlerde  reme ve gaitada kan dağılımı

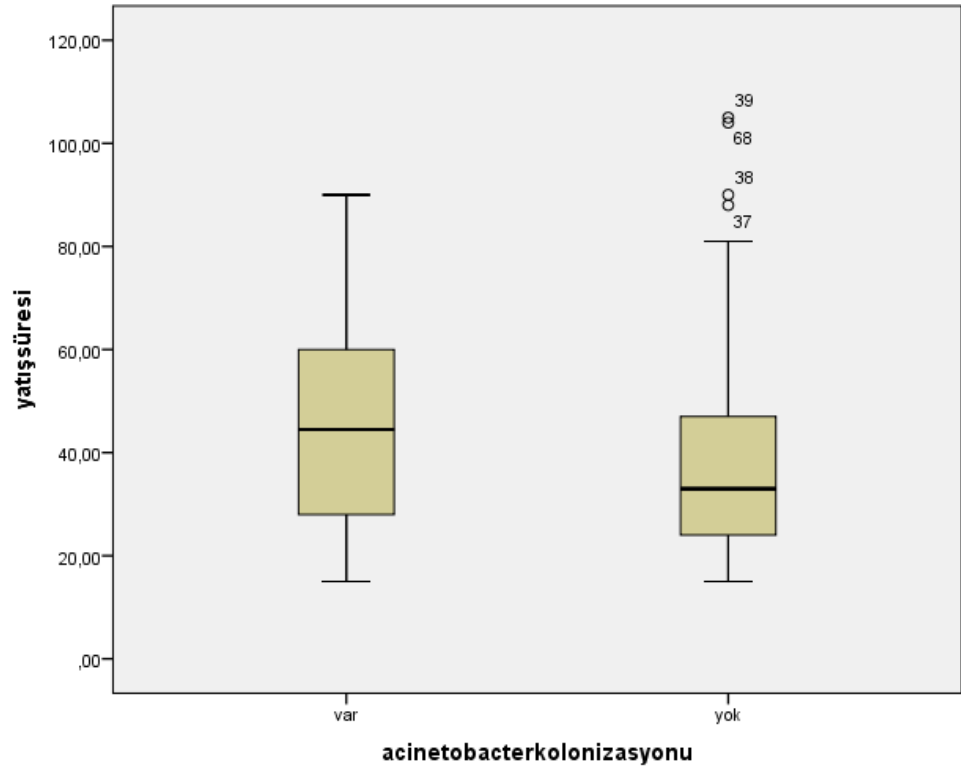
Değişkenler n (%)	Hasta grupları				
	Probiyotik	�inko	Probiyotik+�inko	Kontrol	<i>P</i>
Kan kültüründe �reme	3 (14,3)	8 (44,4)	6 (20,7)	8 (33,3)	0,139
Gaita kültüründe �reme	0 (0)	0 (0)	2 (6,9)	3 (12,5)	0,198
Gaitada kan	0 (0)	0 (0)	3 (10,3)	4 (16,7)	0,08

Çalışmadaki hiçbir hastada vankomisin dirençli enterokok üremesi saptanmadı. Kolonizasyonlar gruplar arasında kıyaslandığında ise psödomonas, acinetobacter ve kleibsella kolonizasyonu açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 11).

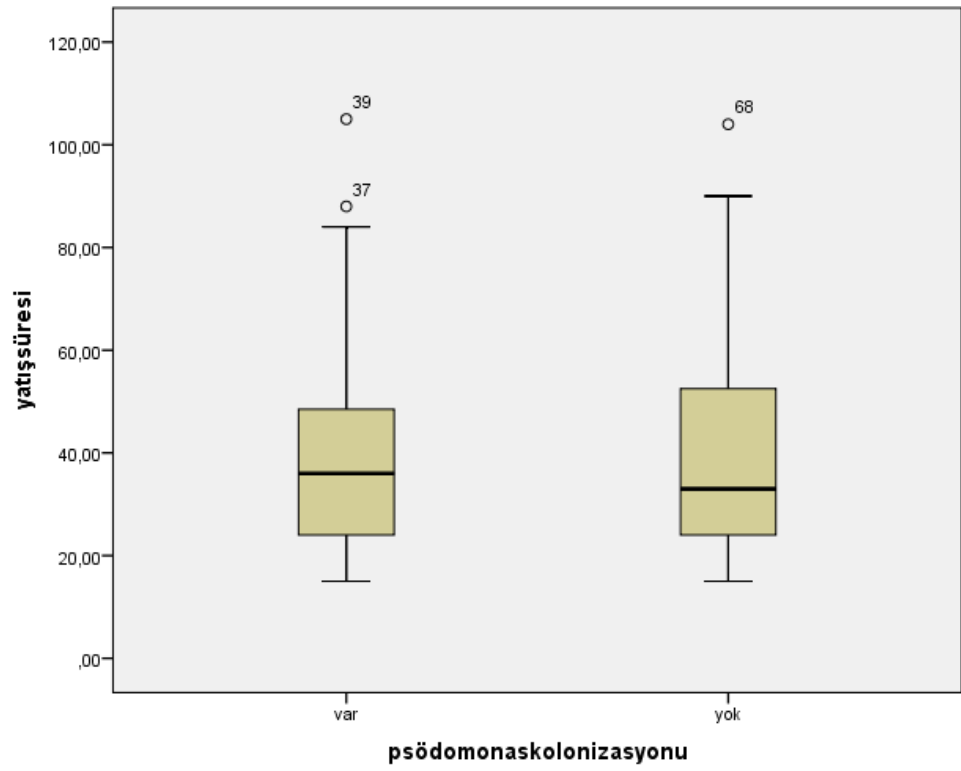
Tablo 11. Bakteri kolonizasyonunun gruplara göre dağılımı

Değişkenler n (%)	Hasta grupları				
	Probiyotik	�inko	Probiyotik ve �inko	Kontrol	<i>P</i>
Psödomonas kolonizasyonu	9 (42,9)	10 (55,6)	8 (27,6)	9 (37,5)	0,29
Acinetobacter kolonizasyonu	3 (14,3)	5 (27,8)	4 (13,8)	6 (25)	0,53
Kleibsella kolonizasyonu	6 (28,6)	3 (16,7)	3 (10,3)	4 (16,7)	0,42
Laktobasil kolonizasyonu	20 (95,2)	7 (38,9)	26 (89,7)	11 (45,8)	0,0

Yatış süresi ile mikroorganizma kolonizasyonu kıyaslandığında hem acinetobacter hem de psödomonas kolonizasyonu ile yatış süresi arasında ilişki saptanmamıştır (Grafik 4 ve 5).



Grafik 4. Yatış süresi ve acinetobacter kolonizasyonu ilişkisi



Grafik 5. Yatış süresi ve psödomonas kolonizasyonu ilişkisi

Anneye ait faktörlerde; maternal hastalık gruplar arasında farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Maternal diyabet ve preeklampsi varlığı karşılaştırıldığında yine gruplar arasında farklılık görülmemiştir ($p>0.05$). EMR sıklığı açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

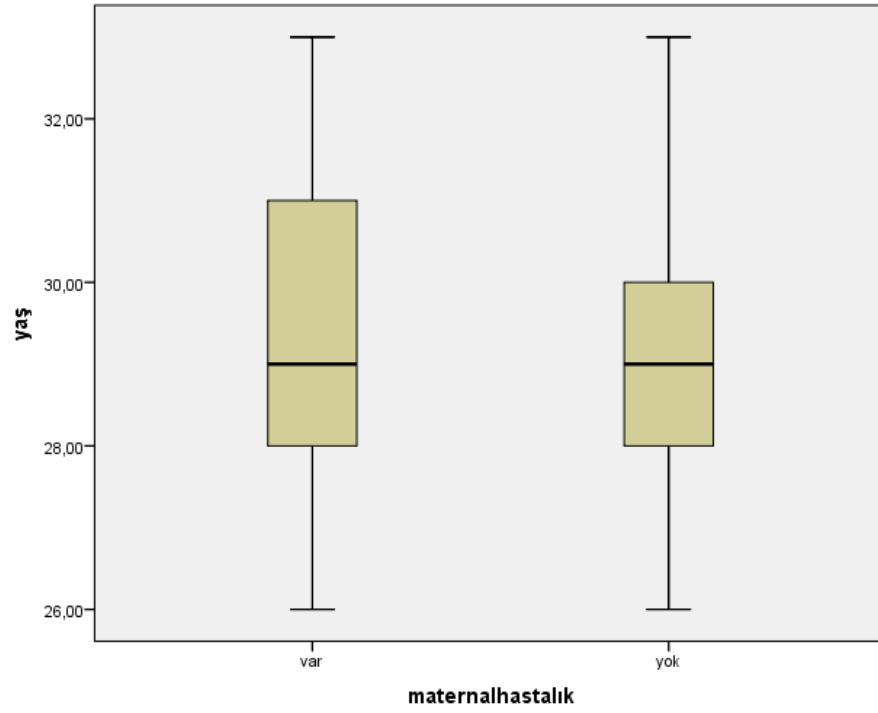
İkiz gebelik açısından dört grup karşılaştırıldı ve anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 12)

Tablo 12. Anneye ait faktörlerin dağılımı

Değişkenler n (%)	Hasta grupları				
	Probiyotik	Çinko	Probiyotik ve çinko	Kontrol	P
Diğer maternal hastalıklar	8 (38,1)	9 (50)	10 (34,5)	10 (41,7)	0,77
Maternal diyabet	0 (0)	1 (5,6)	2 (6,9)	1 (4,2)	0,8
Preeklampsi	6 (28,6)	8 (44,4)	5 (17,2)	6 (25)	0,24
Erken membran rüptürü (EMR)	1 (4,8)	1 (5,6)	5 (17,2)	3 (12,5)	0,46
Çoğul gebelik	9 (42,9)	3 (16,7)	14 (48,3)	7 (29,2)	0,125

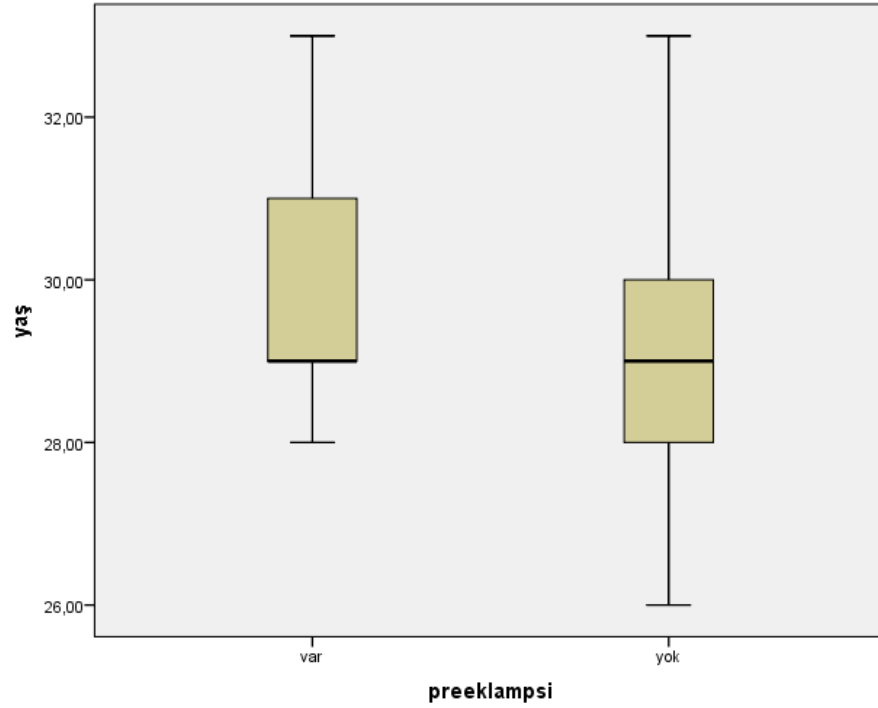
Hastaların yattıkları süre boyunca oksijen kullanım süresine (gün) bakıldığında çinko ile probiyotik ve çinko alan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$) (tablo 13).

Gebelik haftası ve maternal hastalıklar kıyaslandığında aralarında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (Grafik 6).

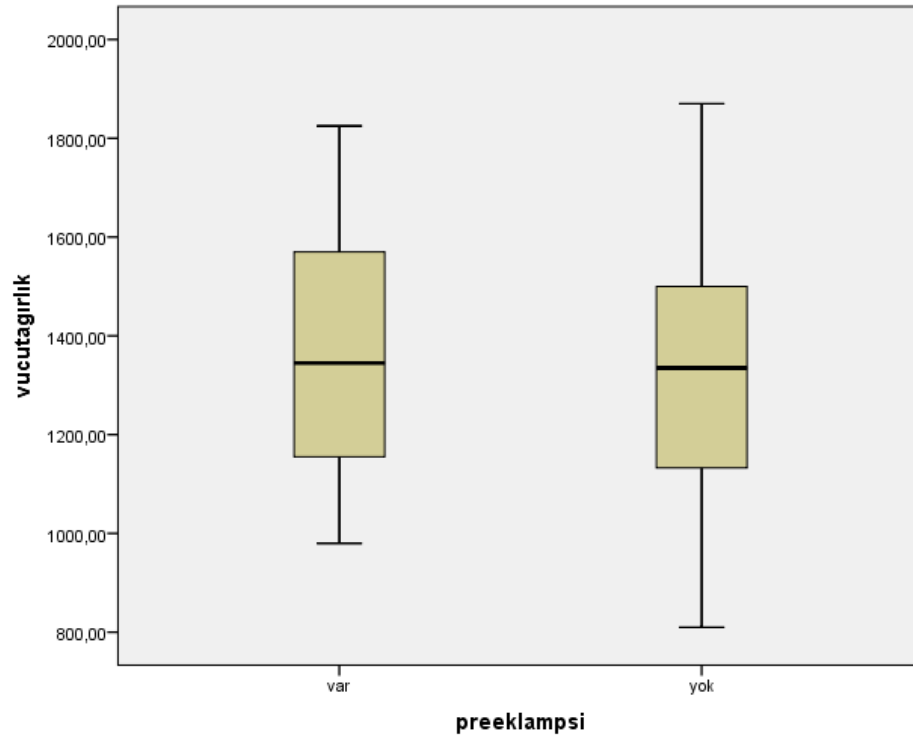


Grafik 6. Gebelik haftası maternal hastalık ilişkisi

Preeklampsisi ile gebelik haftası ve doğum ağırlığı kıyaslandığında preeklampsinin vücut ağırlığı ve gebelik haftası arasında negatif korelasyon saptanmamıştır (Grafik 7 ve 8)



Grafik 7. Preeklampsisi gebelik haftası ilişkisi



Grafik 8. Preeklampsisi ve vücut ağırlığı ilişkisi

Oksijen kullanım süresi kıyaslandığında; probiyotik ve çinkoyu birlikte alan grupta diğerlerine göre oksijen kullanım süresi daha kısa olarak bulunmuştur. Antibiyotik kullanım süresi (gün) ve çıkış vücut ağırlığı açısından ise gruplar arasında fark bulunmamıştır ($P>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. O₂ kullanım süresi, çıkış vücut ağırlığı ve antibiyotik kullanım süresi dağılımı

Değişkenler [ortanca (min-max)]	Hasta grupları				
	Probiyotik	Çinko	Probiyotik ve çinko	Kontrol	P
Oksijen kullanım süresi (gün)	13 (0-53) ^{ab}	21 (0-90) ^b	3 (0-85) ^a	9,5 (0-80) ^{ab}	0,02
Antibiyotik kullanım süresi (gün)	10 (0-41)	14 (0-45)	9 (0-40)	13,5 (0-65)	0,57
Çıkış vücut ağırlığı (gr)	1900 (1720-2500)	2170 (1710-2720)	1950 (1360-3200)	1942 (930-2500)	0,29

Aynı harfler gruplar arasında benzerliği ifade ederken farklı harfler gruplar arasındaki farklılığı göstermektedir.

Çalışmaya alınan 126 hastanın 8'i erken dönemde exitus olduğu için çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmaya devam eden vakalarda ise toplam dört exitus olmuştur ve bunların dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P>0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Exitus dağılımı

Değişkenler n (%)	Hasta grupları				
	Probiyotik	Çinko	Probiyotik+çinko	Kontrol	<i>P</i>
Exitus	0 (0)	0 (0)	1 (3,4)	3 (12,5)	0,132

Hastalara retinopati takibi açısından ROP muayenesi yapıldı. Probiyotik, probiyotik ve çinko alan grupta ROP sıklığının daha az olduğu görüldü ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. ROP muayene ve girişimlerinin dağılımı

Değişkenler n (%)	Hasta grupları				
	Probiyotik	Çinko	Probiyotik ve çinko	Kontrol	<i>P</i>
ROP varlığı	2 (9,5)	4 (22)	0 (0)	3 (12,5)	0,05

5. TARTIŞMA

Prematürite; perinatal, neonatal ve postnatal dönemlerde mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Prematüre doğumların yaklaşık %25-30'unu çok düşük doğum ağırlıklı infantlar oluşturmaktadır (17,25,26).

Erken doğumların bir bölümünde neden belirlenemez. Neden çok çeşitlidir. Fetal, plasental, uterin ve maternal faktörler arasında karmaşık etkileşim sonucu oluşur. Prematüre doğum, intrauterin gelişme geriliği ve düşük sosyoekonomik durum arasında güçlü bir korelasyon mevcuttur. Prematüre doğumlar ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerle ilişkili faktörleri birbirinden ayırmak genellikle zordur. Bunun yanında, anne yaşı (<16 yaş, >35 yaş), annede asemptomatik bakteriüri, daha önce prematüre veya LBW infant doğum öyküsü, gebeliklerin arasının kısa olması prematüre doğum için önemli risk faktörleridir (17,27). Çalışmamızda maternal faktörlere baktığımızda anne yaşı ile prematüre doğum arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Yine maternal hastalık açısından kıyaslandığında gebelik haftası ile maternal hastalık arasında herhangi bir ilişki olduğu saptanmamıştır.

Preeklampsi maternal hastalıklar arasında prematürite açısından ayrı bir yere sahiptir. Uteroplasental yetmezlik nedeniyle fetüsün beslenme ve gelişimi sekteye uğramakta IUGR ve prematürite kaçınılmaz hale gelmektedir. Bunun aksine çalışmamızda preeklampitik anne bebeklerinin vücut ağırlıkları ve gebelik haftaları karşılaştırıldığında preeklampitik anne bebeklerinin vücut ağırlıklarının preeklampsi olmayan annelerin

bebeklerine benzer olduğu bulunmuştur. Gebelik haftasına bakıldığında ise yine preeklampsinin erken prematüriteye yol açmadığı görülmüştür.

Doğumla beraber steril olan gastrointestinal sistem, annenin beslenmesi, probiyotik kullanımı, doğumun şekli, gebelik yaşı, bebeğin primer beslenme şekli, bebeğin immunolojik durumu ve gastrointestinal sistem geçiş zamanı gibi faktörler floranın belirlenmesinde oldukça etkilidir (1,3,4,7,8).

Sezaryenle doğan bebekler doğum kanalından geçmediklerinden flora daha geç oluşmaktadır. Bu yüzden bu grup gastrointestinal sistem (GIS) ve immunolojik sistem bozukluklarına daha yatkındır. Bebeğin anne sütü almaya başlamasıyla bifidobakteriler baskın rol oynarken mama alan bebeklerde baskın mikroorganizma genelde enterobakter türleridir. 1. ayın sonunda gelişmekte olan ülkelerde anne sütü alanlarda hakim mikroorganizma bifidobakter iken mama alanlarda bacteroides hakimdir (3,4,5,69).

Prematürelerde hastane yatış süresinin uzaması, oral alıma geçişte gecikme, invaziv girişimler gibi nedenlerle yararlı mikroorganizmalar yerine patojen mikroorganizmalar tarafından kolonize olmaktadır (71).

Prematür bebeklerde büyümenin yavaş olması, organ immatüritesine bağlı eser elementlerin eksikliği, immunfloranın ve gastrointestinal sistemin gelişmemesi, bunlara bağlı sık ve ciddi enfeksiyonlara yakalanma sıklığını arttırmaktadır (8). Bu enfeksiyonların başında nekrotizan enterokolit gelmektedir.

NEK, bağırsakların kısmi veya tam iskemisi ile karakterli önemli bir gastrointestinal hastalıktır.(44) NEK insidansı, azalan doğum ağırlığı ve azalan gestasyon yaşı ile orantılı olarak artmaktadır. Yapılan çalışmalarda 1000 gr ın altındaki bebeklerde NEK görülme insidansının daha fazla olduğu görülmüştür. Bu insidans vucut ağırlığı ile ters orantılıdır (45-49). Çalışmamızda vücut ağırlığı ile NEK arasında negatif korelasyon saptanmamıştır. Gebelik haftası ve NEK sıklığı karşılaştırıldığında da arada bir ilişki bulunamamıştır.

Enteral beslenmeye hızlı ve erken geçiş, enterik kan akımında ve mukozanın oksijen ihtiyacında artmaya neden olmaktadır. NEK gelişen bebeklerin %90-95'inde enteral

beslenmenin major rol oynadığı görülmüştür (52). Hem çalışmamıza alınan hem de yenidoğan servisinde yatan diğer prematüre bebeklere de yatışlarından itibaren minimal enteral beslenme başlanmıştır. Bebekler 1.günden itibaren 6 x 0.5 cc olacak şekilde orogastrik sonda ile beslenmeye başlanmış ve bu kademeli olarak arttırılmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda prematürelerin günlük beslenme miktarları artış hızı ortalama 12-24 cc/ kg/ gün olarak belirlenmiştir (74,75). Buna karşın Stark ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada pretermelerde erken dönemde oluşturulan mikrofloranın erken oral alıma geçişi kolaylaştırdığı görülmüştür (76).

Çalışmamızda NEK evrelemesi Bell ve ark. nın yaptığı evrelemeye göre yapılmıştır. Evre 1 şüpheli NEK, evre 2 ve 3 kesin NEK olarak sınıflandırılmıştır.

NEK epidemilerine rağmen etken olan spesifik bir mikroorganizma tespit edilememiştir. Bakteriler (*K. pneumoniae*, *E. coli*, koagülaz negatif stafilokoklar), viruslar (rotavirus, koronavirüs ve diğerleri), klostridiumlar etken olabilmektedir (8). Çalışmamızda toplam 12 vakaya kesin NEK tanısı konulmuştur. Bu vakaların 3 ünde acinetobacter ve kleibsell, 2 vakada acinetobacter ve psödomonas, 2 vakada sadece kleibsell, 1 vakada sadece psödomonas 1 vakada ise her üç patojen mikroorganizma da gösterilmiştir.

. Probiyotik, konakçının barsak florasını düzenleyerek ve immün sistemini uyarak yaşamını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizma desteği olarak tanımlanabilir. Günümüzde ‘doğal’ gıdaların tercih edilmeye başlanması, organik beslenmenin daha revaçta olması probiyotik kullanımını daha cazip hale getirmektedir (1,71). Bakterilerin zararlı ve hastalık yapıcı mikroorganizmalar olduğu fikri uzun süredir kabul görse de probiyotik gibi canlı mikroorganizmaların birçok hastalığın tedavisinde hatta oluşmasının önlenmesinde etkili olduğunu gösteren bilimsel çalışmalar her geçen gün artmaktadır (1,3,9,71).

Çalışmamızda *Lactobacillus rhamnosus* ve *Bifidobacterium lactis* içeren probiyotik kombinasyonu 10⁹cfu olarak verildi. Probiyotik alan grupta alım sonrası 3. gün alınan gaita örneklerinde laktobasil kolonizasyonu gösterilmiştir. Westerbeek ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede pretermelerde hiçbir çalışmada laktobasil kolonizasyonu doğumdan hemen sonra bulunamamıştır. Ortalama 2. haftada laktobasil kolonizasyonu olduğu görülmüştür. Butel ve ark. nın 52 preterm infantla yaptığı başka bir çalışmada ise 4-23.

gün arasında bifidobacterium kolonizasyonu olduğu gösterilmiştir (68). Mohan ve ark. nın yaptığı çalışmada bifidobacterium replasmanı ile GIS florasında enterobakter ve bacteroides kolonizasyonunun ters orantılı olarak azaldığı gösterilmiştir. Bunun aksine antibiyotik dirençli bakteri suşlarını azaltmada etkisiz olarak bulunmuş (5). Çalışmamızda ise patojen mikroorganizma kolonizasyonu (acinetobacter, psödomonas, kleibsell, vankomisin dirençli enterekok) açısından gruplar kıyaslandığında hasta bazlı bakıldığında probiyotik ve çinko kullanımı ile patojen maruziyeti arasında ters oranı olduğu görülse de genele bakıldığında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Laktobasil kolonizasyonu ile psödomonas kolonizasyonu kıyaslandığında arada anlamlı bir fark bulunmazken; acinetobacter kolonizasyonu ile lactobasil kolonizasyonu kıyaslandığında aralarında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu durumda barsak florasında laktobasil gibi yararlı patojenlerin hakim olmasıyla, acinetobacter gibi morbidite ve mortaliteyi oldukça etkileyen bir mikroorganizmanın florada engellenmesi, prematüre bebeklerde sepsisin ve buna bağlı gelişecek komplikasyonların minimuma indirilmesine imkan sağlayacaktır. Yatış süresi ve fırsatçı mikroorganizma kolonizasyonu kıyaslandığında hem acinetobacter hem de psödomonas kolonizasyonunda yatış süresi ile bir ilişki saptanmamıştır.

Probiyotiklerin NEK den korunma üzerine olumlu etkileri birçok çalışma ve meta analizde belirtilmiştir. Lin ve ark. nın yaptığı bir çalışmada <1500 gr infantlarda probiyotik replasmanının NEK insidansını azalttığı gösterilmiştir (70). Çalışmamızda ise gruplar NEK sıklığı açısından kıyaslandığında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Hasta bazlı bakıldığında probiyotik ve çinko alan hastalarda beslenme intoleransı ve NEK sıklığı daha az görülse de anlamlı sonuç elde etmek için daha geniş hasta popülasyonlarına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Rouge ve ark. nın çalışmasında prematürelerde özellikle 1000 gr üzerindeki vakalarda probiyotik kullanımının oral beslenmeye geçişi kısalttığı gösterilmiştir. Fakat aynı çalışmada probiyotik kullanımının TPN kullanımını azaltmadığı bulunmuştur. Çalışmamızda da bütün vakalara yatışları ile beraber TPN başlandı. TPN kullanım süresi ile gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Szajewska nın yaptığı bir derlemede, toplam 730 vakalık iki çalışmada NEK e bağlı mortaliteye etkisi olmadığı gösterilmiştir (7). Çalışmamızda NEK e bağlı mortalite görülmemiştir. Çalışmamızın mortalite sebepleri daha çok sepsis ve solunum yetmezliği kaynaklı idi.

Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde uzun süren yatışlar ve antibiyotik kullanımı mikrofloranın oluşmasını geciktiren diğer bir sebeptir. Rouge ve ark.nın çalışmasında <1000 gr bebeklerde antibiyotik kullanımı süresi ile probiyotik kolonizasyonunun ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (71). Çalışmamızda ise antibiyotik kullanım süresi gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Lactobacil kolonizasyonu görülen vakalarda uzun süre antibiyotiğe maruz kalma kolonizasyonun kesintiye uğramasına neden olmamıştır. Yatış süresi ile antibiyotik kullanım süresi paralellik göstermekle beraber yatış süresi gruplar arasında kıyaslandığında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Sepsis, prematüre bebeklerde mortaliteyi arttıran en önemli sebepler arasında sayılmaktadır. Prematüreler, anneden transplental Ig G geçişinin yetersiz olması, hücrel immün yanıtın azlığı, uzun süre hastanede kalma, beslenme bozukluğu, invaziv işlemlere maruz kalma gibi nedenlerden dolayı enfeksiyon riski yüksek bir gruptur. Neonatal sepsis her 1000 canlı doğumda 1-4 oranında görülmekte iken, prematürelerde bu oran uzun süre hospitalizasyonlar ve bahsedilen nedenlerden dolayı 1000 canlı doğumda 300'e kadar yükselebilmektedir.

Probiyotik kullanımı ile hem fırsatçı mikroorganizma kolonizasyonu önlenerek doğrudan, hem de immün modülatör sistemler uyarılarak dolaylı olarak sepsise karşı savunma sistemleri oluşturulur (2). Lin ve arkadaşlarının yaptığı iki ayrı çalışmada 1. çalışmada probiyotik kullanımının sepsis sıklığını azalttığı gösterilmişken, daha geniş popülasyonla yapılan ikinci çalışmada ise probiyotik kullanımının sepsis sıklığına etkisi gösterilememiştir (3). Taiwan da yapılan 434 vakalık bir çalışmada ise probiyotik alan grupta sepsisin daha sık görüldüğü saptanmıştır (7). Yine aynı çalışmada kan kültürlerinde probiyotik olan mikroorganizmaları içeren üreme olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda gruplar arasında sepsis sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. CRP yüksekliği, kan ve gaita kültürlerindeki üremeler de gruplar arasında farklılık göstermemiştir.

Prematüre retinopatisi çoğunlukla küçük prematüre yenidoğanların damarlanması henüz tamamlanmamış retinalarında görülen, erken dönemde tanınıp gerekli önlemler alınmazsa körlükle sonuçlanabilen bir oksidan hasar hastalığıdır. Gelişimsel süreçte retinanın damarlanması nazal retinada 36.temporal retinada 40. gestasyon haftasında tamamlanır (39).

Retinopati sıklık derecesi, gestasyon haftası ve doğum ağırlığıyla ters orantılıdır. Prematüre retinopatisi 1500 gr altındaki bebeklerin %25-35'nde görülürken, 1000 gr'ın altında sıklık %80'lere ulaşmaktadır (41).

Prematüre retinopatisinde en çok suçlanan etken oksijendir. Aşırı prematürite, apne, sepsis, hiper-hipokapni, vitamin E eksikliği, germinal matriks kanaması ve intraventriküler kanama, anemi, kan değişimi, hipoksi, asidoz, maternal komplikasyonlar ve parlak ışığın ROP riskini arttırdığı bildirilmiştir (41).

Literatüre bakıldığında probiyotik ve/veya çinko kullanımının ROP u önlemede olumlu etkisi olduğunu gösteren çalışma bulunmamaktadır. Porcelli ve ark. anne sütünün ROP cerrahi sıklığını azalttığını göstermişlerdir (77). Bunun yanı sıra docosaheptaenoic asit (DHA) ve uzun zincirli poliansatüre yağ asitlerinin (LCPUFA) ROP gelişimini engellediği gösterilmiştir (78). Çalışmamızda ise probiyotik kullanımının ROP u önlemede olumlu etkisi olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$).

Canlılarda proliferasyon, replikasyon ve farklılaşmanın sağlanması için aminoasit, glukoz ve yağ gibi temel moleküllerin yanı sıra minerallere de ihtiyaç duyulmaktadır. Çinko organizma için her gün belirli bir miktar alınması gereken önemli eser elementlerden birtanesidir (11).

İki yüzden fazla enzim, protein, hormon ve nöropeptidin yapısında yer almaktadır. İntrasellüler düzenleyici olup moleküler etkileşimlerde proteinler için yapısal destek sağlar. Biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü korur. Nükleik asit ve ya diğer gen düzenleyici proteinlerde yapısal element olarak rol oynar. Redoks aktivitesinin olmaması nedeniyle bağlandığı proteini dayanıklı hale getirir. Karbonhidrat, lipid, protein, nükleik asit, hem sentezinde, gen ekspresyonunda, üreme ve embriyogenezde görevleri bulunmaktadır (11-16).

Çinko eksikliği büyümenin hızlı olduğu prematürite, gebelik gibi fizyolojik nedenlerle olabileceği gibi; karaciğer hastalıkları, malabsorbsiyon sendromları, uzun süre parenteral beslenme gibi patolojik durumlarda da görülebilmektedir.

Vücuttaki çinko depoları 3. trimesterde olduğu için prematürelerde çinko eksikliği kaçınılmaz bir hal almaktadır. Sur ve ark nın yaptığı çalışmada sosyoekonomik gücü düşük olan ailelerin prematüre doğan çocuklarına doğumlarından 1. Yaşlarına kadar

Çinko desteği verilmiş ve takipte diare insidansının azaldığı gösterilmiş. Bu etkinin emmenin azaldığı dönemde daha belirgin olduğu görülmüş (79). Çalışmamızda beslenme intoleransı, NEK sıklığı gibi gastrointestinal pasajı etkileyen patolojilerin probiyotik ve çinko alan gruplarda daha az grldğu saptanmıştır.

Sazawal ve ark nın çalışmasında çinko replasmanının mortaliteye olan etkisi araştırılmış. Çinko replasmanının özellikle 4. ay civarında mortaliteyi azalttığı gösterilmiş (72). Çalışmamız süresince toplam 4 bebeği kaybettik. Bunların 1 i probiyotik ve çinko grubundan 3 ü ise kontrol grubundan idi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlılık yoktu.

Literatürde inkonun byme üzerine olan etkilerine bakıldığında Sur ve ark nın yaptığı çalışmada düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hem boy uzaması hem de kilo alımı kaydedilmiş (79). Fakat bu çalışmada çinko replasmanı 12 ay boyunca verilmiş ve bu süre boyunca hastalar takip edilmiştir. Islam ve ark nın yaptığı başka bir çalışmada ise prematüre bebeklere 21. Günlerinden itibaren çinko replasmanı yapılmış ve 12 hafta boyunca takip edilmiş. Çinko alan grupta diare sıklığının azaldığı, boy uzaması ve kilo alımının daha fazla olduğu grlmştir (15). Çalışmamızda ise hastalar yatış süreleri boyunca çinko aldılar ve taburculuk sonrası replasmana devam edilmedi. Hastaların ıkış ağırlıkları hesaplandı ve gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Yattıkları süre boyunca çinkonun tartı alımına olumlu bir etkisi saptanamadı.

Literatüre bakıldığında çok az vakada çinko desteğinin yaşamın ilk aylarında olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Genele bakıldığında çinkonun büyüme ve gelişme üzerine etkisi yaklaşık 23-27. haftalarda ortaya çıkmaktadır.

Çinko nun verilme şekli ile ilgili de çalışmalar bulunmaktadır. Sazawal (72) ve Sur un (79) yaptığı çalışmalarda likit formunun tablet formuna göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda da çinko süspansiyon şeklinde kullanılmıştır.

Çalışmada ventilatöre bağlanma konusunda gruplar arasında farklılık saptanmazken; oksijen kullanım süresi probiyotik ve çinko yu beraber alan grupta diğerlerine oranla daha az bulunmuştur. Bu sonuç, çinko ve probiyotik kullanımının uzun dönem yenidoğan servisinde yatan fakat entübasyon ihtiyaı olmayıp sadece oksijen desteği

alan hastalarda sinerjistik etki gösterebileceği konusunda bir kanıt olabilir. Bunu desteklemek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Şimdiye kadar literatürde yapılan birçok çalışmada probiyotiklerin prematürelerde ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde beslenme, yatış süresi ve sepsis sıklığını azalttığı vurgulansa da bu mikroorganizmaların güvenli kullanımı konusunda halen birçok soru işareti bulunmaktadır. Kullanım sıklığı, dozu, kullanılacak hasta profili probiyotikler açısından cevap bekleyen sorulardır (70). Rouge ve ark nın yaptığı çalışmada <1000 gr altındaki infantlarda probiyotiklerin enteral beslenmeye karşı gastrointestinal toleransın gelişmesine katkı sağlamadığı gösterilmiştir (71).

Probiyotik replasmanının çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde komplikasyona yol açtığını gösteren yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır. Bunun aksine 1425 infanttıan oluşan 9 çalışmalı bir review da ise < 2500 gr prematürelerde probiyotik kullanımına ilişkin bir yan etki saptanmamıştır (3). Bunun aksine Boyle ve ark nın yaptığı çalışmada prematüre ve immun yetmezliği olan bebeklerde probiyotiklerin dikkatli kullanılması gerektiği bildirilmiştir (4). Besselink ve ark nın çalışmasında naso-enterik tüple probiyotik kokteyli alan prematürelerde ciddi pankreatite bağılı ölümler bildirilmiştir (80). Çalışmamızda da probiyotik ve çinko kullanımı sonrası herhangi bir yan etki oluşmamıştır.

American Food and Drug Administration (FDA) tarafından henüz onay verilme de probiyotikler Japonya, Finlandiya, İtalya gibi ülkelerin yenidoğan ünitelerinde uzun zamandır kullanılmaktadır ve belirgin bir yan etki bildirilmemiştir.

6. SONUÇLAR

Prematürite yenidoğan döneminde birçok komplikasyonun ortaya çıktığı ve bebeğin yaşamını olumsuz etkileyecek risk faktörlerinin bir arada bulunduğu bir durumdur. Oral beslenmeye geçişin uzaması, NEK gelişim riski, uzun süre yatışa bağlı dirençli enfeksiyonlara maruz kalma, ventilatör ihtiyacı olması gibi morbidite ve mortaliteyi arttıran koşulları ortadan kaldırmak birincil amaç olmalıdır. Çalışmamızda probiyotik ve çinko replasmanı ile patojen floranın oluşumunu engellemek ve yerine hem apatojen hem de immün sistemi düzenleyici probiyotik desteği koymak amaçlanmıştır. Beslenme intoleransının probiyotik desteği alan grupta daha az olduğu görülmüştür. Çinkonun beslenme intoleransına olumlu bir etkisi bulunamamıştır. Bunun aksine oksijen kullanım süresine bakıldığında çinko ve probiyotik alanlarda bu sürenin daha kısa olduğu görülmüştür. Her iki durum da yatış süresini kısaltarak komplikasyon gelişme riskini azaltabilir. Flora kolonizasyonuna bakıldığında lactobasil gibi apatojen mikroorganizma varlığı ile patojen mikroorganizma varlığı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Apatojen bakteri hakimiyeti ile sepsis, NEK gibi enfeksiyonların sıklığı azalacak, bunlara sekonder gelişen uzun süre yatış öyküsü, ventilatör kullanımı, beslenme intoleransı gibi olumsuz faktörler ortadan kalkmış olacaktır. Çalışmamızda ROP sıklığının probiyotik alan grupta daha az olduğu da bulunmuştur. Literatürde bununla ilgili kıyas yapılacak çok çalışma bulunmamaktadır. O yüzden daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Coşkun T. Pro-, pre ve sinbiyotikler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 128-148.
2. Kültürsay N. Bebeklikte Barsak Florası Gelişimi ve İmmun Sisteme Etkileri. Çocuk Enfeksiyon Dergisi 2009; 3: 75-78.
3. Dan W. Thomas, Frank R, et al. Greer and Committee on Nutrition: Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition: Probiotics and Prebiotics in Pediatrics. Pediatrics 2010; 126: 1217.
4. Quigley E. Prebiotics and probiotics; modifying and mining the microbiota. Pharmacol Res. 2010; 61(3): 213-8.
5. Mohan R, Koebnick C, Janko S, et al. Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 Supplementation on Intestinal Microbiota of Preterm Infants: a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study. J Clin Microbiol 2006; 44: 4025-31.
6. Hammerman C, Bin-nun A, Kaplan M, et al. Safety of probiotics: comparison of two popular strains. BMJ 2006 11; 333(7576): 1006–1008.
7. Szajewska H. Probiotics and prebiotics in preterm infants: Where are we? Where are we going? Early Hum Dev 2010; 86: 81-6.
8. Westerbeek E.A.M, Berg A, Harrie N, et al. The Intestinal Bacterial Colonisation in Preterm Infants: A review of the literature. Clinical Nutrition 2006; 25: 361-8.
9. Senok A.C, Ismaeel A.Y, Botta G.A, et al. Probiotics:facts and myths. Clin Microbiol Infect 2005; 11(12): 958-66.
10. Tıraş Ü, Yalaki Z, Öztürk Ç, et al. Tekrarlayan Nekrotizan Enterokolitte Oral Saccharomyces. Bakırköy Tıp Dergisi 2010; 6: 121-124.
11. Belgemen T, Akar N, et al. Çinkonun yaşamsal fonksiyonları ve çinko metabolizması ile ilişkili genler. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2004; 57: 3: 161-166.

12. Duran C, Weisstaub G, et al. Zinc Supplementation and Growth of Fetus and Low Birth Weight Infant. *J Nutr* 2003; 133: 1494-1497.
13. Jose G, Dora PhD, FACN et al. Zinc Deficiency in Nursing Infants. *J Am Coll Nutr* 2002; 84-87.
14. Barbarot S, Chantier E, Kuster A, et al. Symptomatic acquired zinc deficiency in at-risk premature infants: High dose preventive supplementation is necessary. *Pediatr Dermatol* 2010; 27(4): 380-3.
15. Islam MN, Chowdhury M, et al. Effect of Zinc Supplementation on the Growth of Preterm Infants. *Indian Pediatr* 2010; 47(10): 845-9.
16. Taneja S, Bhandari N, Fontaine O, et al. Effect of Zinc Supplementation on Morbidity and Growth in Hospital-born, Low- Birth-Weight Infants. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 385-91.
17. Stoll B.J, Kliegman R.M. The Fetus and the Neonatal Infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics* (17th ed). W.B. Saunders Company, Philadelphia London New York St Louis Sydney Toronto 2004, pp.519-640.
18. Avery G.B, Fletchr M.A, Mac Donald M.G. *Neonatology: pathophysiology and management of the newborn*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 1999
19. Yurdakök M. Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerin Taburcu Olduktan Sonra İzlemi. *Katkı Pediatri Dergisi* 2003; 25(1): 71-115.
20. Lubchenco L.O, Hansman C, Dressler M, et al. Intrauterin growth as estimated from live born birth weight data at 24-42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32: 793-800.
21. Öztürk M.A. (edt), Güneş T. Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerin Erken Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Yenidoğan Acilleri Özel Sayısı* 2004; 2(7): 684-689.

22. Dubowitz L.M, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assesment of gestational age in the newborn infant. J Pediatr 1970; 77(1): 10-9.
23. Ballard JL, Novak KK, Driver M. A simplified score for assesment of fetal malnutrition of newly born infants. J Pediatr 1979; 95: 769-774.
24. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatr 1991; 119: 417-423.
25. Yurdakök M, Erdem G. (edt) Türk Neonatoloji Derneği. Neonatoloji 2003.
26. Horbar J.D, Badger G.J, Carpenter J.H, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants. Pediatrics 2002; 110: 143-151.
27. Neyzi O, Ertuğrul T. Yenidoğan Hastalıkları. Ertuğrul T. (eds), Pediatri (3.baskı). Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. İstanbul 2000; 295-444.
28. Adam A, Rosenberg M.D, Elizabeth H, et al. The preterm infant. In: Current Pediatric Diagnosis&Treatment (6th ed). Mosby, St. Louis-U.S.A 1997, pp. 3-12.
29. Seri I, Evans J. Acid-base, fluid and electrolyte management. In: Avery's Dieases of the Newborn (7th ed). W.B. Saunders Company, Philadelphia 1998, pp. 372-393.
30. Whitsett J.A, Pryhuber G.S, Rice W.R, et al. Acute respiratory disorders. In: Avery GB, Fletcher AM, Macdonald MG (eds), Neonatology: Pathophysiology and management of the Newborn (5th ed). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 1999, pp. 485-508.
31. Rodriguez R.J, Martin R.J, Fanaroff A.A. Respiratory Distres Syndrome and its management. In: Fanaroff A.A, Martin R.J (eds), Neonatal –Perinatal Medicine (7th ed). Mosby, St. Louis 2002, pp. 1001-1011.
32. Greenough A, Robertson N.R.C. Respiratory Distres Syndrome. In: Greenough A, Milner A.D, Robertson N.R.C, (eds), Neonatal Respiratory Disorders (1st ed). Arnold, The Hodder Headline Group, London 1996, pp. 238-279.

33. Northway W.H, Rosan R.C, Porter D.Y. Pulmonary disease following respiratory threpy of hyaline membrane disease: Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1967; 276: 357-368.
34. Lal M.K, Manktelow B.N, Draper E.S. et al. Chronic Lung Disease of Prematurity and Intrauterine Growth Retardation: A Population-Based Study. Pediatrics 2003; 111(3): 483-487.
35. Davis M.J, Rosenfeld W.N. Chronic Lung Disease. In: Avery G.B, Fletcher A.M., Macdonald M.G (eds), Neonatology: Pathophysiology and management of the Newborn (5th ed). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 1999, pp. 509-531.
36. Greenough A. Chronic Lung Disease. In: Greenough A, Milner A.D, Robertson N.R.C, (eds), Neonatal Respiratory Disorders (1st ed). Arnold, The Hodder Headline Group, London 1996, pp. 393-425.
37. Bancalari E.H. Neonatal Chronic Lung Disease. In: Fanaroff AA, Martin R.J (eds), Neonatal –Perinatal Medicine (7th ed). Mosby, St. Louis 2002, pp. 1057-1070.
38. Chaplin E.R, Goldstein G.W, Myerberg D.Z, et al. Post hemorrhagic hydrocephalus in the preterm infant. Pediatrics 1980; 65: 5: 59.
39. Aslan S. Prematüre Retinopatisi. Türkiye Klinikleri Fetal ve Neonatal Tıp Özel Sayısı 2004; 2(4): 382-386.
40. Ginovart G, Gich I, Verd S. Human milk protects very low birth infants from retinopathy of preterm infants: pre-post cohort analysis. J Matern Fetal Neonatal 2016; 26: 1-6.
41. Kır N. Prematüre retinopatisi. Dağoglu T, Ovalı F, Samancı N (eds), Neonatoloji . Nobel Tıp Kitabevi Ltd., İstanbul. 2000; 768-769.
42. Stoll J, Gordon B, Korones T, et al. Early onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National İnstitute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. J Pediatr 1996; 129: 72-80.

43. Edwards M.S, Baker C.J. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds), *Krugman's Infectious Diseases of Children* (11th ed). Mosby, Philadelphia 2004, pp.545-561.
44. Oygür N. Nekrotizan Enterokolit. Yurdakök M, Erdem G (eds), *Neonatoloji*.(2nd ed). Alp Ofset, İstanbul 2004, pp.552-6.
45. Vanderhoof J.A, Zach T.L, Adrian T.E. Gastrointestinal disease. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (eds), *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn* (5th ed). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 1999 pp.739-63.
46. Hartman G.E, Boyajian M.J, Choi S.S, et al. General surgery. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (eds), *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn* (5th ed). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 1999, pp.1005-44.
47. Kaul A, Balistreri W.F. Necrotising enterocolitis. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant* (7th ed). Mosby, St. Louis 2002, pp.1297-1307.
48. Newell S.J. Gastrointestinal disorders. In: Rennie JM, Robertson NRC (eds), *Textbook of Neonatology* (3th ed). Churchill Livingstone, Edinburg 1999, pp.744-93.
49. Neu J. Necrotizing enterocolitis: The search for a unifying pathogenetic theory leading to prevention. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 409-32.
50. Ledbetter D.J, Juul S.E. Necrotizing enterocolitis and hemotopoietic cytokines. *Clin Perinatol* 2000; 27: 697-716.
51. Covert R.F, Neu J, Elliott M.J, et al. Factors associated with age of onset of necrotizing enterocolitis. *Am J Perinatol* 1989; 6: 455-60.
52. Stoll B.J. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994; 21: 205-18.

53. Gonzalez-Crussi F, Hsueh W. Experimental model of ischemic bowel necrosis. The role of platelet-activating factor and endotoxin. *Am J Pathol* 1983; 112: 127-35.
54. Grosfeld J.L, Chaet M, Molinari F, et al. Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent ductus arteriosus treated with indomethacin. *Ann Surg* 1996; 224: 350-5.
55. Tatli M, Kumral A, Duman N, et al. Spontaneous intestinal perforation after oral ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus in two very-low-birth weight infants. *Acta Paediatr* 2004; 93: 999-1001.
56. Hanna N, Graboski S, Laskin D.L, et al. Effects of Ibuprofen and Hypoxia on Neutrophil Apoptosis in Neonates. *Biol Neonate* 2004; 86: 235-9.
57. Sehdev H.M, Abbasi S, Robertson P, et al. The effects of the time interval from antenatal corticosteroid exposure to delivery on neonatal outcome of very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1409-13.
58. Bar-Lev M.R, Maayan-Metzger A, Matok I, et al. Short-term outcomes in low birth weight infants following antenatal exposure to betamethasone versus dexamethasone. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 484-8.
59. Smrcek J.M, Schwartau N, Kohl M, et al. Antenatal corticosteroid therapy in premature infants. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271(1): 26-32.
60. Bell M.J, Ternberg J. L, Feigin R.D, Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978; 187: 1-7.
61. Walsh M.C, Kliegman R.M. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Ped Clin North Am* 1986; 33: 179-201.
62. Lee J, Polin R. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Seminars in Neonatology* 2003; 8: 449-59.
63. Foglia R.P. Necrotizing enterocolitis. *Curr Probl Surg* 1995; 32: 757-823.
64. <http://www.neonatology.org/syllabus/nec.html>

65. Dimmit R.A, Lawrance R. Clinical management of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2001; 2: 110-7.
66. Cass D.L, Wesson D.E. Advances in fetal and neonatal surgery for gastrointestinal anomalies and disease. *Clin Perinatol* 2002; 29: 23-39.
67. Butter A, Flageole H, Laberge J.M. The changing face of surgical indications for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 496-9.
68. Butel M.J, Suau A, Campeotto F, et al. Conditions of Bifidobacterial Colonization in Preterm Infants: A Prospective Analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 577-82.
69. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy. *Pediatrics* 2006; 118; 511.
70. Lin H.C, Su B.H, Chen A.C, et al. Oral Probiotics Reduce the Incidence and Severity of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 2005; 115:1-4.
71. Rougé C, Piloquet H, Butel M.J, et al. Oral supplementation with probiotics in very-low-birth-weight preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89(6): 1828-35.
72. Sazawal S, Black R. et al. Effect of Oral Zinc Supplementation on the Growth of Preterm Infants. *Indian Pediatrics* 2010; 47: 841-842.
73. Hsiao C, Tsai M, Lin H. et al. Early Optimal Nutrition Improves Neurodevelopmental Outcomes for Very Preterm Infants. *Nutr Rev* 2014; Vol72(8): 532-540
74. McClure R.J. Trophic feeding of the preterm infant. *Acta Paediatr Suppl*. 2001; 90: 19–21
75. Morgan J, Bombell S, McGuire W. et al. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (3):

76. Van den Berg A, vanElburg R.M, Teerlink T, et al. A randomized controlled trial of enteral glutamine supplementation in VLBW infants: plasma amino acid concentrations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41: 66–71.
77. Porcelli P.J, Weaver R.G. The influence of early postnatal nutrition on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Early Hum Dev.* 2010; 86: 391–396.
78. Sapieha P, Stahl A, Chen J. et al. 5-Lipoxygenase metabolite 4-HDHA is a mediator of the antiangiogenic effect of ω -3 polyunsaturated fattyacids. *Sci Transl Med.* 2011; 3: 69.
79. Sur D, Gupta D.N, Mondal S.K, et al. Impact of zinc supplementation on diarrheal morbidity and growth pattern of low birth weight infants in Kolkata, India: a randomized double-blind, placebo controlled, community based study. *Pediatrics* 2003; 112: 1327–32.
80. Besselink M.G, van Santvoort H.C, Buskens E, et al. Probiotic Prophylaxis in Predicted Severe Acute Pancreatitis: a Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Lancet* 2008; 371: 651-9

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Melahat YENİ'ye ait “**Prematürelerdeprobiyotik ve Çinko Kullanımının; Enfeksiyon Sıklığı, Hastanede Yatış Süresi, Oral Beslenmeye Geçiş ve Nek Den Korunma Üzerine Etkisi**” adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tarih: / / 2016

İmza

Başkan :.....

Üye :.....

Üye :.....