

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

Tez Yöneticisi

Doç. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK

**PRETERM YENİDOĞANLARDA NEKROTİZAN
ENTEROKOLİTİN ÖNCÜ BİR GÖSTERGESİ VE
TEDAVİYE YANITIN BİR BELİRTECİ OLARAK
FEKAL "CALPROTECTİN" DÜZEYİNİN
ARAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Didem Ayşe MENTEŞ

EDİRNE - 2007

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi artırmamda büyük destek, ilgi ve yardımını gördüğüm, ayrıca tezimin planlanması ve yürütülmesi sırasında bana yol gösteren çok değerli hocam Doç. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK'e, ayrıca değerli hocalarım Prof. Dr. Betül A. ACUNAŐ, Prof. Dr. Serap KARASALİHOğLU, Prof. Dr. Mehtap YAZICIOğLU, Prof. Dr. Betül ORHANER, Prof. Dr. Özer PALA, Doç. Dr. Filiz TÖTÖNCÜLER, Doç. Dr. Naci ÖNER, Yrd. Doç. Dr. Coşkun ÇELTİK, Yrd. Doç. Dr. Neőe ÖZKAYIN, Yrd. Doç. Dr. Rıdvan DURAN, Yrd. Doç. Dr. Yasemin KÜÇÜKUğURLUOğLU, Dr. Hakan KUNDURACILAR'a ve çalışma arkadaşlarıma saygı, sevgi ve teşekkürlerimle.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
PRETERM YENİDOĞANLAR.....	3
PRETERM SORUNLARI	4
NEKROTİZAN ENTEROKOLİT	10
"CALPROTECTIN"	50
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	54
BULGULAR	57
TARTIŞMA	135
SONUÇLAR	148
ÖZET.....	151
SUMMARY.....	153
KAYNAKLAR.....	155
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

CRP	: C-reaktif protein
ÇDDA	: Çok düşük doğum ağırlıklı
EBH	: Enflamatuar bağırsak hastalığı
EGF	: Epidermal growth factor, epidermal büyüme faktörü
İL	: İnterlökin
İVK	: İntraventriküler kanama
KAH	: Kronik akciğer hastalığı
MBS	: Mide bağırsak sistemi
MMP	: Matriks metalloproteinazlar
NEK	: Nekrotizan enterokolit
NF-κB	: Nükleer faktör kappa B
NO	: Nitrik oksit
PAF	: Platelet aktive edici faktör, trombosit aktive edici faktör
PAF-AH	: Platelet aktive edici faktör-asetilhidrolaz, trombosit aktive edici faktör-asetilhidrolaz
PDA	: Patent duktus arteriyozus
RDS	: Respiratuar distres sendromu
ROP	: Retinopathy of prematurity, preterm retinopatisi
TLR	: Toll-like receptor, toll-like reseptör
TNF-α	: Tümör nekrozu faktörü-alfa
YYBÜ	: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

GİRİŞ VE AMAÇ

Nekrotizan enterokolit (NEK) sıklıkla preterm yenidoğanları etkileyen ağır bir mide bağırsak sistemi (MBS) hastalığıdır (1). Her 1000 canlı yenidoğandan 1 ile 3'ünü etkilemektedir (2). Bu önemli hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte çok etmenli bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Patogenezi de rol oynayan başlıca önemli etmenler; hipoksi, iskemi ve yeniden kanlanma hasarı, olgunlaşmamış MBS, iltahabi aracılar, hastalık yaratan mikroorganizmaların varlığı ve ağızdan beslenmenin başlamasıdır (3). Etkilenen bebeklerin bazılarında ciddi karın ameliyatı ve bunların da önemli bir kısmında bağırsağın geçici olarak karın cildine ağızlaştırılması ihtiyacı doğmaktadır (1).

Günümüzde destek tedavi ve cerrahi tedavilerin gelişimi sonucunda ölüm oranı düşme eğiliminde olmasına rağmen halen %28 civarındadır (3).

Hastalığın erken tanısı ve önlenmesi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (3). NEK'te erken dönemde klinik, radyolojik, laboratuvar bulgular hastalığa özel olmadığından tanı koymak zordur. NEK'in, çok daha sık rastlanan sepsisten ve daha hafif seyreden preterm yenidoğanın bağırsak dismatüritesinden ayrılması gerekmektedir. Laboratuvar yöntemleri ile ayırıcı tanının erken dönemde gerçekleştirilmesi açısından elastaz, lökosit esteraz, miyeloperoksidaz, tümör nekrozu faktörü-alfa (TNF- α) gibi birçok parametre bakılması öne sürülmüş olmasına rağmen bu göstergelerin büyük kısmının hastalığa özgü olmadığı görülmüştür (4). Halen NEK'in erken tanısında hastalığa özgü güvenilir bir göstergeye ihtiyaç vardır (5).

“Calprotectin” 36.5 kDa ağırlığında, nötrofillerin sitozolik proteinlerinin %60'nı oluşturan kalsiyum ve çinko bağlayıcı özelliği olan bir proteindir (6). “Calprotectin”, aktive nötrofil ve monositlerden salınarak, çinkoyu bağlar, çinko bağımlı mikroorganizmaların çoğalmasını engeller ve çinko bağımlı enzimleri inaktive eder (7). Dışkı “calprotectin” düzeyi birçok organik bağırsak

hastalığında artmış olup, bu konudaki çalışmalar daha çok yetişkinlerde yapılmış ve Crohn hastalığı ve ülseratif kolit hastalıklarının tanısında ve remisyonunda olup olmadığının takibinde rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır (4). Çocuklarda da enflamatuvar bağırsak hastalıklarının tanısında kullanılmaktadır. Bu hastalıklarda dışkı “calprotectin” düzeyinin artması, fazla miktarda nötrofilin bağırsak mukozasına göçü ve değişmiş mukozadan bağırsak boşluğuna geçişi ile açıklanmaktadır (8). “Calprotectin” bağırsak iltahabının doğru ve ölçülebilir bir belirteçidir (4). “Calprotectin” kalsiyum ile bağlandığında proteolize dirençli olur ve oda ısısında 1 hafta boyunca değişmeden kalabilir (9).

Literatürde dışkı “calprotectin” düzeyinin NEK tanısında kullanılması konusunda birkaç çalışma bulunmaktadır (5,6,9-11). Bu çalışmalarda klinik olarak NEK tanısı almış olan hastaların aynı doğum sonrası yaştaki kontrollere göre dışkı “calprotectin” düzeylerinin çok yükselmiş olduğu gösterilmiştir (5,10,11). NEK riskinin artmış olduğu perinatal asfiksi, intrauterin büyüme geriliği, pretermlik gibi durumlarda mekonyumda ölçülen dışkı “calprotectin” düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum bağırsak mukozasındaki olası iskemik hasara ve buna bağlı nötrofillerin bağırsak boşluğuna kolaylaşmış geçişine bağlanmıştır (6).

Ancak NEK’te tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde dışkı “calprotectin” düzeylerinin bir gösterge olarak kullanılması hususunda literatürde çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın amacı preterm yenidoğanlarda dışkı “calprotectin” düzeylerinin NEK’in erken tanısında ve tedaviye yanıtta tedavi eden uzman için öncü bir belirteç olup olmadığının belirlenmesidir.

GENEL BİLGİLER

PRETERM YENİDOĞANLAR

Normal gebelik süresi annenin son adet kanamasının ilk gününden doğuma kadar geçen süredir. Bu süre 40 hafta olup, 38 ile 42 hafta arasında değişebilir. Yenidoğan bebekler gebelik haftasına göre preterm, term ve postterm olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Term ya da miadında doğan yenidoğanlar, bu süreyi tamamlayarak dünyaya gelmiş bebeklerdir (12).

38 gebelik haftasından (<37 hafta +6 gün) erken doğanlar preterm veya prematüre olarak, 42 haftayı tamamlayıp doğanlar ise postterm veya postmatür olarak kabul edilirler. Pretermiler gebelik yaşlarına ve doğum ağırlıklarına göre gruplara ayrılmaktadırlar: 24 ile 31 hafta arasında doğanlar, ileri derecede preterm; 32 ile 36 hafta arasında doğanlar, orta derecede preterm; 36 ile 37 hafta arasında doğanlar, sınırda pretermdir. Doğum ağırlığının 2500 gramın altında olması, düşük doğum ağırlığı; doğum ağırlığının 1500 gramın altında olması, çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA); doğum ağırlığının 1000 gramın altında olması, aşırı düşük doğum ağırlığı şeklinde tanımlanır (12).

Son yarım yüzyılda tıbbi ve teknolojik alanlardaki gelişmeler yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin (YYBÜ) kalitelerini artırmış ve yaşayabilirlik sınırlarının tartışıldığı pek çok preterm bebek yaşatılmaya başlanmıştır. Bu süre içinde tüm gebeliklerin %7-11'i olarak bildirilen preterm doğum oranlarında kayda değer bir azalma görülmemiştir. Hatta yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler nedeniyle çoğul gebelikler ve preterm bebeklerin doğum oranı daha da artmıştır (13).

Bu gelişmeler, pretermliğin getirdiği ölüm ve hastalıkların daha dikkatli incelenmesini gerektirmektedir. Neonatoloji'deki hızlı gelişmelere rağmen preterm bebekler ölüm ve

hastalıklar açısından halen term bebeklere göre çok daha risklidir. Tüm perinatal komplikasyon ve ölümlerin %85'inden preterm yenidoğanlarda gelişir (12,13). Türk Neonatoloji Derneği'nin 1999 yılında yapmış olduğu araştırmada ülkemizde perinatal ölüm hızı %39 bulunmuş ve bunun nedenleri arasında 2. sıklıkta (%26) pretermlik yer almıştır (14).

Preterm doğumun saptanabilen nedenleri arasında; fetal nedenler (fetal distres, çoğul gebelik, eritroblastosis fetalis, değişik nedenlerle hidrops), plasental nedenler (plasenta previa, abruptio plasenta), uterus ile ilgili nedenler (uterus anomalisi, serviks yetersizliği), anne ile ilgili nedenler (preeklampsi, kronik hastalık, infeksiyon (*L.monocytogenes*, B Grubu streptokoklar, idrar yolu infeksiyonu, koryoamniyonit), madde kullanımı (kokain, sigara), sık doğum, anne yaşı <16, anne yaşı >35, düşük sosyoekonomik kültür düzeyi) yer alır. Diğer nedenler ise erken membran rüptürü, polihidroamniyos ve bazı ilaçlardır (12).

Mevcut risklere rağmen erken doğumların tümüyle önlenmesi mümkün olmasa da, daha iyi beslenme, sık doğumların önlenmesi, anne sağlığının düzeltilmesi, sosyoekonomik ve sosyokültürel yapının iyileştirilmesi, gebelik süresince yakın izlem ile preterm doğumların oranı azaltılabilir (13).

Erken doğumların bir kısmında ise neden belirlenemez. Bu nedenle riskli gebelerin belirlenmesi önemlidir (12).

Preterm Yenidoğanların Fiziksel Özellikleri

Pretermelerde fizyolojik hipotoni vardır. Başın gövdeye oranı normal yenidoğana kıyasla büyüktür, fontanel geniş, göğüs duvarı yumuşak, karın gergindir. Cilt ince, jelatinöz görünümde ve bol verniks kazeoza ile örtülüdür. Kahverengi yağ dokusu ve kas kitlesinin azlığı yanında vücut ağırlığına oranla cilt yüzeyi fazladır. Bu nedenle ısı kaybı ve gizli su kayıpları fazla olur. Kulak kıkırdağının yapısı yumuşaktır. Küçük pretermelerde meme başında pigmentasyon genellikle yoktur veya azdır, meme başı palpe edilemez veya çapı 0.5 cm'den küçüktür. Genellikle sırtta omuz başlarında ve yüzde bol lanuga tüyleri vardır. Ayak tabanındaki enine çizgiler ve bunlar arasındaki çukurluklar gelişmemiştir. Genital organlar az gelişmiştir. Erkek çocukta testisler skrotuma inmemiş, kızlarda labia majörler minörleri örtmemiştir (12).

PRETERM SORUNLARI

Preterm bebeğin sorunları, gelişmemişliği oranında daha sık olarak görülen ve tüm sistemleri içeren sorunlardır. Bunların en önde gelenleri; anemi, apne, asfiksi, hipoglisemi,

hipotermi, hiperbilirubinemi, intraventricüler kanama (İVK), kronik akciğer hastalığı (KAH), patent duktus arteriosus (PDA), preterm retinopatisi (ROP), respiratuar distres sendromu (RDS), infeksiyonlar ve NEK'tir (12).

Hipoglisemi

Tüm gebelik yaşlarında plazma glikoz düzeyinin 40 mg/dl'nin altında olması hipoglisemi olarak tanımlanır. Preterm yenidoğanlarda glikojen depolarının, kas kitlesinin, yağ tabakasının az olması, glikoneogenez ve glikoliz kapasitelerinin sınırlı olması nedeniyle term yenidoğanlara göre hipoglisemi daha sıktır (13).

Hipotermi

Preterm yenidoğanlar, vücut ağırlıklarına oranla vücut yüzeyinin geniş olması, kahverengi yağ dokusu ve glikojen depolarının yetersiz olması nedeniyle term bebeklere göre hipotermiye daha çok eğilimlidirler. Hipotermiye sekonder olarak; hipoglisemi, metabolik asidoz, hipoksi, şok, apne, pıhtılaşma mekanizmasında bozulma ve İVK kanama gelişebilir. Bu nedenle vücut ısılarını korumak için pretermelerin kuvözde bakılmaları gerekebilir (13).

Respiratuar Distres Sendromu

Preterm yenidoğanlarda RDS Tip 1 doğumdan sonraki solunum yetersizliğinin önemli nedenidir. Tüm yenidoğanlarda %1-2 oranında saptanırken, gebelik haftası küçüldükçe oran artmaktadır. Gebelik haftası 29 hafta olanlarda %60 oranında saptanmaktadır (13). Otuz yıl öncesine kadar RDS nedeniyle %50'lere varan ölüm oranları yeni tedavi metodlarının gelişmesi ile azalmıştır. Günümüzde gebelik yaşı 32 haftadan büyük preterm yenidoğanlarda %85-95'lere varan sağkalım bildirilmektedir. RDS etiyolojisinde akciğerlerin gelişmemiş olması ve surfaktan eksikliği önemli faktörlerdir. Erkeklerde, beyaz ırkta, sezaryen ile doğumlarda ve diyabetik anne bebeklerinde daha fazla görülür (12).

Respiratuar distres sendromunun klinik tanı ölçütleri; ilk 4-6 saatte ortaya çıkan ve 24 saatten uzun süre taşipne, inlemeli solunum, çekilmeler (interkostal, suprasternal) ve oksijen verilmediğinde siyanoz gelişmesi olarak sıralanır (13). Akciğerlerin mikroskopik görünümünde diffüz atelektazi, ödem, epitel hasarı, nekroz ve hiyalen membran oluşumuna rastlanmaktadır. Akciğer grafisinde yaygın ince granüler görünüm ve hava bronkogramı vardır (12).

Tedavi; hipoksi, hiperkapni, asidoz, hipotermi gibi surfaktan yoğunluğunu daha da azaltacak durumları önlemeyi amaçlayan semptomatik tedavi ve özgün bir tedavi şekli olan

surfaktanın yerine konmasıdır (12,13). Surfaktan tedavisinin kullanımı ile son yıllarda RDS nedeniyle gelişen solunum yetmezliğine bağlı ölüm oranı önemli oranda azalmıştır (13).

Respiratuar distres sendromlu bebeklerin bir kısmında pretermliğe, bazılarında hastalığa, bazılarında ise tedaviye bağlı komplikasyonlar görülmektedir. Uzun süreli ventilatör ve oksijen tedavisinin KAH, ROP, nörogelişimsel sorunlara neden olduğu bildirilmiştir (12).

Apne ve Bradikardi

Apne 15-20 saniyeden daha uzun süren ve çoğu kez bradikardi (kalp tepe atımı 100/dakikanın altında) ile birlikte olan solunum durmasıdır. Santral, obstrüktif ve karışık tip olmak üzere üç tipi vardır. Obstrüktif apne %10-20, santral tip %40 oranında görülür. Karışık tip ise en sık görülen şeklidir (13). Ciddi bir sorun olan apne, preterm bebeklerin %30-40'ında görülen ve 10-15 dakika ara ile 6-7 saniye süren solunum durması şeklinde tanımlanan periyodik solunumdan ayırt edilmelidir (12). Apnenin sıklığı gebelik yaşı ile ters orantılı olarak artmaktadır. 32 haftadan küçük olan preterm bebeklerde %50'nin üzerinde anlamlı apne görülmektedir (13).

Pretermelerde apne gelişmesine neden olan risk faktörleri; bölgesel infeksiyonlar, bakteriyemi, sepsis, NEK, İVK, hipoksik iskemik ensefalopati, PDA ve sağdan sola şant, gastroözefajiyal reflü, hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi, asidoz, anemi, ilaçlar ve anestetik maddeler, hipotermi, hipertermi, hipoksi ve hipovolemi yapan nedenler, üst havayolu obstrüksiyonu ve konvülziyondur (12,13).

Preterm bebeklerde belirli bir nedene bağlı olmayan apne atakları da görülebilir. Pretermelerin idiyopatik apnesi olarak adlandırılan bu apne tipi genellikle yaşamın 2-7. günleri arasında ortaya çıkar. Apneye yol açan tüm risk faktörleri dışlandıktan sonra idiyopatik preterm apnesinden söz edilebilir (12). Beyindeki solunum düzenleme merkezinin olgunlaşmamışlığına ikincil olarak gelişir. Tedavide ilk seçenek aminofilin/teofilin veya kafein gibi ilaçlardır (13).

İntraventriküler Kanama

Doğum ağırlığı 1000 gr altındaki bebeklerde sıklığı %24-44 arasında değişmektedir (13). İVK subependimal germinal matrikste meydana gelir (12). Germinal matriks sonradan serebral kortekse göç eden nöron ve glial hücrelerin olduğu yerdir, destek dokusu az, damarsal yapıdan zengin kapiller bir yumaktır. Gebelik haftası ilerledikçe büyüklüğü azalır ve

yaklaşık 32. haftada geriler. İVK genellikle doğumdan sonra ilk 3-4 günde ortaya çıkar. Germinal matriks kanaması doğum ağırlığı ve gebelik haftası ile ters orantılıdır (13).

İntraventriküler kanama radyolojik olarak dört evrede değerlendirilir (13). Evre I'de germinal matriks kanaması görülür. Çok az intraventriküler kanama var veya yoktur. Evre II'de intraventriküler kanama vardır. Evre III'de intraventriküler kanama ve lateral ventriküllerde genişleme görülür. Evre IV'te parankim içine kanama mevcuttur (12).

Evre I ve II'de kanama genellikle resorbe olur ve hipoksi, menenjit, tekrarlayan apne, konvülsiyon gibi başka risk faktörleri yoksa prognoz iyidir (12).

Hipoksi, hiperkarbi ve hipokarbiden kaçınmak, normogliseminin sağlanması, aşırı sıvı kaybı ve hipernatreminin önlenmesi ve hipotermiden korumak İVK sıklığını azaltır. Ancak yaşayan ÇDDA'lı preterm yenidoğanların sayısı arttığından halen önemli bir sorun olamaya devam etmektedir.

Yenidoğanın Kronik Akciğer Hastalığı

Surfaktan ve mekanik ventilasyon tedavisinin kullanıma girmesi ve YYBÜ'nün bakım kalitesinin artmasıyla birlikte çok küçük preterm bebeklerin sağkalım oranı artmış ancak beraberinde başka sorunları ortaya çıkarmıştır. Bu sorunlardan biri olan KAH ilk kez 1967 yılında Northway ve arkadaşları tarafından gebelik yaşı ortalaması 34 hafta olan çok hasta, ventilasyon ve oksijen ihtiyacı olan RDS'li bebeklerde tanımlanmıştır (15).

Surfaktan tedavisi ve ventilasyon tekniklerinin gelişmesiyle KAH tanımında da değişiklik olmuştur. Buna göre 32. gebelik haftasından önce veya sonra doğan bebekler erken dönemde oksijen ihtiyacı olduğu halde postkonsepsiyonel 36. haftada veya doğumdan sonra 28-56. günde oksijen bağımlılığı göstermiyorlarsa hafif bronkopulmoner displazi, oksijen ihtiyacı %30'un altındaysa orta şiddetli bronkopulmoner displazi, oksijen ihtiyacı sürekli burundan pozitif havayolu basıncı veya pozitif basınçlı ventilasyon şeklindeyse ağır bronkopulmoner displazi olarak tanımlanmıştır (13).

Kronik akciğer hastalığı sıklığı doğum ağırlığı azaldıkça artar. Doğum ağırlığı 500-600 gr. olan preterm yenidoğanlarda sıklık %60'ın üzerinde bildirilmiştir. Doğum ağırlığı 1251-1500 gr. arasında olanlarda ise sıklık %13'tür. Etiyolojide pretermlik, genetik yatkınlık, akciğerlerin gelişmemiş olması, oksijen toksisitesi, barotravma, volutravma, aşırı sıvı yüklenmesi, beslenme bozukluğu, infeksiyon, enflamasyon, PDA, A vitamini eksikliği ve selenyum eksikliği gibi birçok faktör rol oynamaktadır (13,15).

Tedavide mekanik ventilasyon, oksijen tedavisi, beslenme desteği, sıvı kısıtlaması ve diüretikler, bronkodilatör tedavi, steroid tedavileri ve infeksiyonların tedavisi önerilmektedir (13).

Patent Duktus Arteriyozus

Çocuklarda konjenital kalp hastalıkları içinde PDA %10-15 oranında ikinci sıklıkta yer almaktadır (12). Preterm yenidoğanlarda en sık karşılaşılan kalp damar hastalıkları sorunu da PDA'dır (13).

Duktus arteriyosusun devamlılığına neden olan faktörler; hipoksi, genel durumun ani olarak bozulması, kardiyovasküler dengesizlik, hücreğışı sıvı artışı ve duktustan prostaglandin salınımıdır (13).

Klinik belirti ve bulgular genellikle doğum sonrası 2-7. günlerde ortaya çıkar. PDA'lı hastanın kliniği, tümüyle bulgusuz veya kardiyovasküler kollaps tablosu arasında değişir. Klinik bulguların değişkenliği ve çoğu zaman eşlik eden akciğer hastalığı tanıda karışıklığa ve gecikmeye neden olur. Klinik tablodan sistemik hipotansiyon ve pulmoner konjesyon sorumludur. Telekardiyografide, kardiyomegali ve pulmoner damarlanma artışı eşliğinde pulmoner ödem saptanır. RDS'den iyileşmekte olan bir bebekte bu bulguların ortaya çıkması PDA'yı düşündürmelidir. Tanı ekokardiyografik olarak konmalıdır (12).

Patent duktus arteriyozus; pretermelerde ROP, NEK, İVK, KAH riskini arttırmaktadır. Tedavide sıvı kısıtlaması, kardiyovasküler dengenin sağlanması, prostaglandin sentetaz inhibitörleri ve bunlarla başarılı olunmazsa cerrahi tedavi denenmelidir (12).

Preterm Retinopatisi

Preterm retinopatisi, preterm yenidoğanın gelişmemiş retinal kan damarlarının anormal çoğalması ile giden ciddi bir göz hastalığıdır. Preterm ve ÇDDA'lı yenidoğanların hastalığı olan ROP'un sıklığı gebelik haftası ve doğum ağırlığı düşükçe artar (13).

Preterm retinopatisi etiyolojisinde en çok suçlanan etkenler; retinanın gelişmemiş olması, oksijen, apne, sepsis, hipo-hiperkapni, hipoksi, asidoz, vitamin E eksikliği, İVK, anemi ve tekrarlayan kan transfüzyonlarıdır. Damarlanmanın henüz tamamlanmadığı preterm yenidoğanın retinasında yaşamsal nedenlerle uygulanan oksijen tedavisi vazokonstriksiyon ve kalıcı kapiller tıkanıklığa yol açar. Vazokonstriksiyon uzun sürerse geri dönüşümsüz hale gelir. Hipoksiye cevap olarak "vascular endothelial growth factor" salgılanır ve vaskülarizasyon artar. Artan damarlanmayla oluşan yeni damarlar vitreusa ulaşır ve bu süreç sonunda retinal ayrışma ve körlük gelişir (12,13).

Uluslararası ROP sınıflamasına göre aktif ROP evrelendirilmesinde; Evre I'de demarkasyon hattı vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayırır, Evre II'de demarkasyon hattının vitreus içine doğru hafif bir kabarıklık gösterir, Evre III'de kabartıyla birlikte retina dışı fibrovasküler çoğalma görülür, Evre IV'te yeniden damarlanma vitreus içine ilerler, fibrozis ve skar oluşur ve tüme yakın retina dekolmanı gelişir, Evre V'te ise tam retina dekolmanı görülür (12).

Preterm retinopatisi tarama muayeneleri doğum ağırlığı 1500 gr'dan düşük, gebelik haftası 28 haftadan küçük ve 28 haftadan büyük ancak riskli pretermlere postkonsepsiyonel 31-33. hafta veya doğum sonrası 4-6 haftalar arasında (hangisi daha erken gelirse) ROP konusunda uzmanlaşmış bir göz hastalıkları uzmanı tarafından, hasta başında indirekt funduskopi uygulanarak yapılmalıdır (13).

Asfiksi

Asfiksi; organizmanın oksijenizasyon bozukluğu olup, klinikte hipoksi, iskemi sonucunda gelişen hiperkarbi ve asidoz ile karakterize klinik tablodur. Sıklığı %2-4 olarak bildirilmektedir. Pretermlerde sıklığı artmaktadır. Doğum öncesi veya doğum sırasında birçok olay asfiksiye neden olur, çoklu organ etkilenmesi söz konusu olabilir (12).

Hiperbilirubinemi

Düşük doğum ağırlıklı pretermlerde eritrosit ömrünün kısalığı, kanamalar, karaciğer enzim yetersizlikleri, enterohepatik dolaşımın artması ve kan grubu uyumsuzlukları nedenleriyle serum bilirubin düzeyi sıklıkla yükselir. Serum albumin düzeyinin düşüklüğü ve bilirubin bağlama kapasitesinin azlığı da preterm yenidoğanlarda serum bilirubin düzeyini yükseltir. Son yıllarda pretermlerde fizyolojik sarılık terimi kullanılması pek tercih edilmemektedir. Bunun nedeni küçük pretermlerde bilirubin değeri 10 mg/dl olduğunda bile ensefalopati gelişebilmesidir (13).

İnfeksiyonlar

Preterm yenidoğanlar, plasenta yoluyla IgG geçişinin olmayışı veya yetersiz oluşu, bağışıklık sisteminin yetersizliği, uzun süre hastanede kalma, beslenme bozukluğu ve damar yoluyla beslenme, invazif işlemlere maruz kalma gibi nedenlerden dolayı infeksiyon riski yüksek bir gruptur (12,13).

Preterm doğumların etiyolojisinde infeksiyonlar önemli bir risk faktörüdür. Uzamış membran rüptür zamanı ve koryoamniyonit infeksiyonlarının en sık nedenleridir (13).

Yenidoğanlarda infeksiyonların değerlendirilmesinde doğum öncesi ve doğum sırasında etken olabilecek nedenler mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (13). İnfeksiyon etkeni doğum öncesinde ya da doğum sırasında anneden alınabilir ya da hastane ortamından ve sağlık görevlilerinden bulaşabilir (nozokomiyal infeksiyon). Bakımda çok önemli temel bir ilke de yenidoğanda olabildiğince “az dokunma, çok gözlem” kuralına uyulmasıdır (12).

Preterm Anemisi

Preterm anemisi; eritrosit yaşam süresinin term bebeklere göre daha kısa olması, düşük demir depoları, laboratuvar testleri için sık kan alınması, hemoliz ve kanamalar, hızlı büyüme ve eritropoetin eksikliği nedeniyle gelişmektedir (13). Düşük retikülosit sayısı, kan ve kemik iliğinde eritrosit öncüllerinin normal sayılarda olması ve düşük eritropoetin düzeyleri preterm anemisinin özelliklerini oluşturur. Eritropoetin yanıtını baskılayacağından transfüzyon kısıtlı yapılmalıdır (12). Aneminin önlenmesi için eritropoetin, demir tedavisi ile birlikte kullanılabilir veya demir profilaksisi verilir. Böylece transfüzyon gereksinimi anlamlı derecede azaltılabilir (13).

NEKROTİZAN ENTEROKOLİT

Nekrotizan enterokolit, bağırsağın tek bir bölümünü veya birden fazla bölümünü tutabilen, en sık ileumun son kısmı ile ardından kalın bağırsakta görülen, bağırsak duvarının mukoza, mukoza altı veya tüm katlarında nekrotik hasar, bölgesel ülserasyon ve nekrozla giden yenidoğan döneminin sebebi bilinmeyen ciddi bir MBS hastalığıdır (16-20). YYBÜ’nde preterm yenidoğanlarda MBS’nin en sık karşılaşılan acil sorunudur (21-26).

Nekrotizan enterokolit ilk kez 19. yüzyılın sonlarına doğru tanımlanmaya başlamıştır. Bu hastalığın pretermeleri etkilediği 1950-1960’lı yıllara kadar fark edilememiştir (21). Berdon ve ark. (27) ve daha sonra da Mizrahi ve ark. (28), 1960’lı yıllarda bu hastalığı klinik ve radyolojik bulguları ile tanımlamışlardır. Önceleri tedavide erken cerrahi girişim uygulanmış, 1970’li yılların sonlarından itibaren ise ameliyat dışı tedavilere daha fazla ağırlık verilmeye başlanmıştır. Bell ve ark. (29) tarafından 1978 yılında NEK’in ilk klinik sınıflandırılması yapılmıştır. Bu sınıflandırma Walsh ve Kliegman (30) tarafından 1986’da yeniden düzenlenmiştir. Sınıflandırma sisteminin kullanılması ile klinisyenler vakaları karşılaştırabilmiş ve araştırmacılar da çalışmalarında ortak bir dil kullanmaya başlamışlardır (31).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin imkanlarının artması ve daha çok preterm yenidoğanın sağkalımı sonucunda NEK sıklığı artmıştır (31). Preterm yenidoğanlarda önemli

bir hastalık ve ölüm nedeni olmasına karşın, günümüzde etiyojisi ve patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Tedavisi zor olan bu hastalığın önlenmesi konusunda henüz benimsenmiş etkin bir yöntem yoktur. Hastalık özellikle yaşamlarının erken döneminde birçok sorunla karşı karşıya gelmiş ve bu sorunları atlattığı preterm yenidoğanlar için üzücü bir durum oluşturmaktadır (22).

Epidemiyoloji

Demografik, klinik veya her iki alanda NEK gelişimine neden olan risk faktörlerini belirlemek için birçok vaka-kontrol çalışması yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda NEK ile en fazla ilişkili bulunan risk faktörleri; pretermlik ve düşük doğum ağırlığıdır. Bu hastalığı geliştiren hastaların %90'ından fazlası preterm doğmuşlardır ve risk doğum ağırlığı ve gebelik yaşı ile ters orantılıdır. Doğum ve yenidoğan bakımındaki ilerlemeler, surfaktan tedavisi uygulaması ve akciğer hastalıklarının tedavi oranı arttıkça daha fazla sayıda ÇDDA'lı yenidoğan hayatta kalmakta ve bu da NEK riski altında olan topluluğun artmasına neden olmaktadır (20,22,26,30,32-35).

Bu hastalık doğum sonrası dönemde gelişmektedir. Başlangıcı doğumdan sonra 3-10 gün arasında olmakla birlikte, 24 saat ve 3 ay gibi geniş bir zaman dilimi içinde de gelişebilir. Ölü doğmuş bebeklerde görülmez ve hiç beslenmemiş yenidoğanlarda daha az sıklıkta görülür. NEK'li hastaların %90'ından fazlası ağızdan beslenmişlerdir. Anne sütü ile beslenme ise koruyucudur. Anne sütü ile beslenmenin mama ile beslenmeye göre NEK riskini 3-10 kat azalttığı gösterilmiştir (22).

Nekrotizan enterokolitin gerçek görülme sıklığını tahmin etmek zordur (20). NEK sıklığı, ülkeden ülkeye, hastaneden hastaneye değişmektedir (17). Bunun nedenleri arasında; bölgelere göre farklılıklar olması, kurumdaki kayıtların güvenilirliği, kurumlardaki uzmanların yaklaşım farklılıkları ve hastaya bağlı faktörler rol almaktadır (20,30). Tek tek merkezlerin NEK sıklıklarını rapor ettikleri birçok çalışma olmasına rağmen, çok merkezli yapılmış NEK sıklığına ait çalışma sayısı sınırlıdır. Bazı seçilmiş serilerde YYBÜ'e başvuran bebeklerde sıklık %1-5 ve 1000 canlı yenidoğanda 0,5-5 hasta arasında değişmektedir (22,30,36). Hem NEK'in sıklığı hem de ölüm oranları doğum ağırlığı ve gebelik yaşı ile ters orantılıdır (22). Olguların %65-94'ünü preterm, yaklaşık %10'nunu term yenidoğanlar oluşturur. Sıklık, gebelik yaşı azaldıkça belirgin artmaktadır. Yapılmış olan çok merkezli çalışmalarda NEK sıklıkla doğum ağırlığı ile ters orantılı olarak bulunmuştur; doğum ağırlığı 401-750 g arasındaki yenidoğanlarda %11.5, doğum ağırlığı 751-1000 g arasındaki yenidoğanlarda %9, doğum ağırlığı 1000-1250 g arasındaki yenidoğanlarda %6, doğum ağırlığı 1250-1500 g

arasındaki yenidoğanlarda %4 olarak bulunmuştur. İngiltere kaynaklı YYBÜ'leri içeren çok merkezli bir çalışmada ise gebelik yaşı 29 haftanın altında olan yenidoğanlarda NEK sıklığının 1992-1993 yılları arasında %12'den, 1998-1999 yılları arasında %6'a azaldığı sonucu elde edilmiştir (37). Araştırmacılar bu sonucun artan hasta sayısına rağmen elde edilmiş olduğunu vurgulamışlardır. Ümit verici olmasına rağmen NEK sıklığının azalmış olduğunun bulunduğu tek çalışma budur (22).

Cinsiyet, ırk ve NEK arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ancak ÇDDA'lı ve erkek yenidoğanlar daha fazla ölüm riski altındadır. Bazı çalışmaların sonucunda siyah ırktan yenidoğanlarda NEK riskinin artmış olduğu tespit edilse de bunun bu gruptaki yüksek pretermlik oranına bağlı olduğu düşünülmüştür. Ayrıca NEK'e bağlı mortalite siyah ırktan yenidoğanlarda diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. Hastalığa bağlı ölümlerdeki bu ırksal fark, doğum ağırlığı ve diğer değişkenlere göre hastalar eşleştirildikten sonra da hala yüksek bulunmuştur ve bu ırksal farkın nedenlerinin araştırılması gerektiği vurgulanmaktadır (20,22,25,30).

Nekrotizan enterokolite bağlı ölüm oranları %15-30 arasında değişmektedir. Bazı çalışmalarda daha yüksek ölüm oranları bildirilmiştir ve bunun düşük doğum ağırlığı ve gebelik haftasına bağlı olduğu saptanmıştır (20,22,25,26,30,35). Genel olarak yenidoğan sağkalımı artmış olmasına rağmen NEK'te ölüm oranı değişmemiştir (22,30,38).

Nekrotizan enterokolitli birçok hasta tıbbi olarak tedavi edildiği halde, hastaların yaklaşık %20-40'ında cerrahi tedavi ihtiyacı doğmaktadır. Cerrahi girişimlerde olgu ölüm riski %50'ye kadar yükselmektedir ve risk hastanın gelişmemişliği arttıkça artmaktadır. Bu grubun ölüm oranı altta yatan klinik duruma ve cerrahi tedaviye bağlıdır. Ayrıca cerrahi tedavi gerektiren yenidoğanların %25'inde ameliyat sonrası uzun dönemde sorunlar görülmektedir (25). Bunlardan bazıları; yara dudaklarının ayrılması, karın içi abse ve bağırsak yapışıklıklarıdır. NEK nedeniyle cerrahi tedavi olmuş yenidoğanlarda en ciddi ve uzun süre devam eden sorun ise "kısa bağırsak sendromu"dur (26).

Nekrotizan enterokolit vakaları genellikle tek tek görülür, belirli bir mevsimsel tercihi yoktur ve bazen de salgınlar şeklinde gelişebilir. Bu salgınlar sırasında yapılmış olan gözlemler sonucunda bu salgınların infeksiyöz salgınlar olduğu saptanmıştır. Bu NEK epidemileri sırasında, tek bir etken değil, birçok infeksiyöz etken kan, dışkı ve periton sıvısından izole edilmiştir. Salgınlar daha çok kalabalık servislerde ve bakım veren kişilerin mide bağırsak rahatsızlıkları olduğu dönemlerde görülmüştür (17,22).

Term yenidoğanlarda NEK nadiren gelişir. Term yenidoğanlarda hastalık pretermlerden farklıdır. Klinik ve patolojik bulgular benzer olsa da başlatıcı faktörler farklıdır.

Term yenidoğanlarda NEK, genellikle altta yatan ve başlatıcı rol oynayan bir hastalığa bağlıdır. Bunlar arasında; perinatal asfiksi, polisitemi, respiratuar distres sendromu ve konjenital anomaliler (miyelomeningosel, konjenital kalp hastalıkları v.b.) yer alır. Eğer hastalık erken döneminde tanı alıp tedavi edilmezse, NEK term yenidoğanlarda da preterm yenidoğanlara benzer ölüm oranı ile seyreder (39).

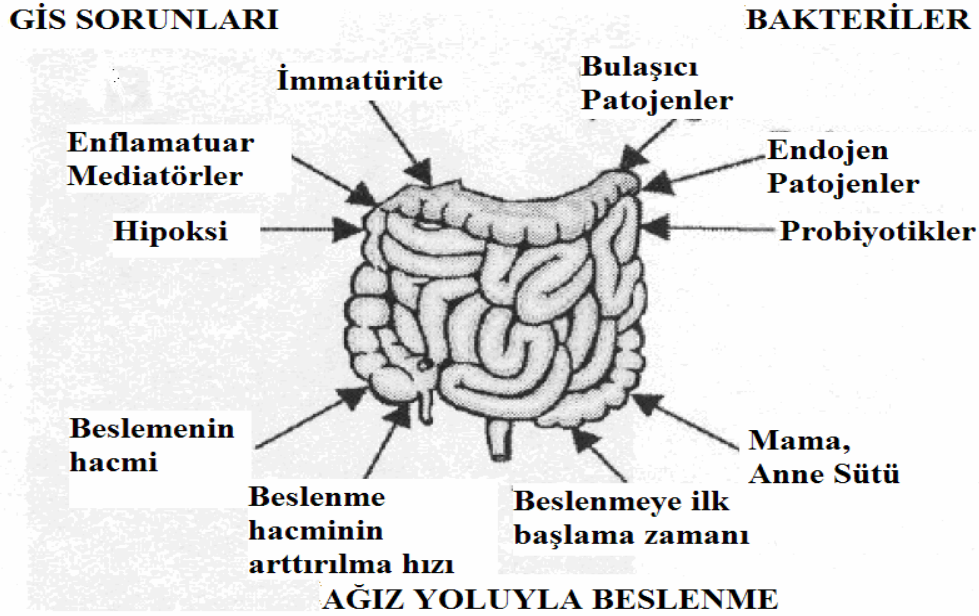
Nekrotizan enterokolit olup iyileşen ÇDDA'lı yenidoğanlar, nörogelişimsel ve işlevsel olumsuzluklara maruz kalırlar. Araştırmaların sonucunda, sepsis ve NEK atlatmış yenidoğanların düzeltilmiş 18-22 aylık olduklarında büyümememe, gelişmememe, serebral palsi, görme ve işitme özürüllüğü açısından daha büyük risk altında oldukları ortaya çıkmıştır (40). Cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyma durumu hastalığın şiddetini tahmin etmede bir belirteç olarak kullanılmıştır. Yaklaşık 3000 aşırı düşük doğum ağırlıklı hastayı içeren bir çalışmada cerrahi tedavi görmüş olan hastaların, düzeltilmiş 18-22 aylık olduklarında cerrahi tedavi görmemiş olanlara göre daha fazla büyüme geriliği ve nörogelişimsel hasara sahip oldukları tespit edilmiştir (41).

Patofizyoloji

Nekrotizan enterokolit sıklığı ve ölüm oranı yüksek bir hastalık olduğundan hastalıkla ilgili birçok olgu sunumu, laboratuvar ve klinik araştırma yapılmıştır. Tüm bu çalışmalara rağmen etiyolojik etkenler ve hastalığın patofizyolojisi halen tam olarak anlaşılamamıştır (20,22,24,26,30,35,36) (Şekil 1). Patofizyolojisi ile ilgili şu anki bilgi ve görüşlerin çoğu epidemiyolojik çalışmalar ve hayvan çalışmaları sonucunda elde edilmiştir. NEK'in patogenezinde birçok etkenin rol oynadığı görüşü kabul görmektedir (20). Tetiği çeken etkenden bağımsız olarak, bu etkenlerin tek başlarına veya birlikte aynı yol üzerinden etki ederek NEK'e yol açtıkları düşünülmektedir (26,38).

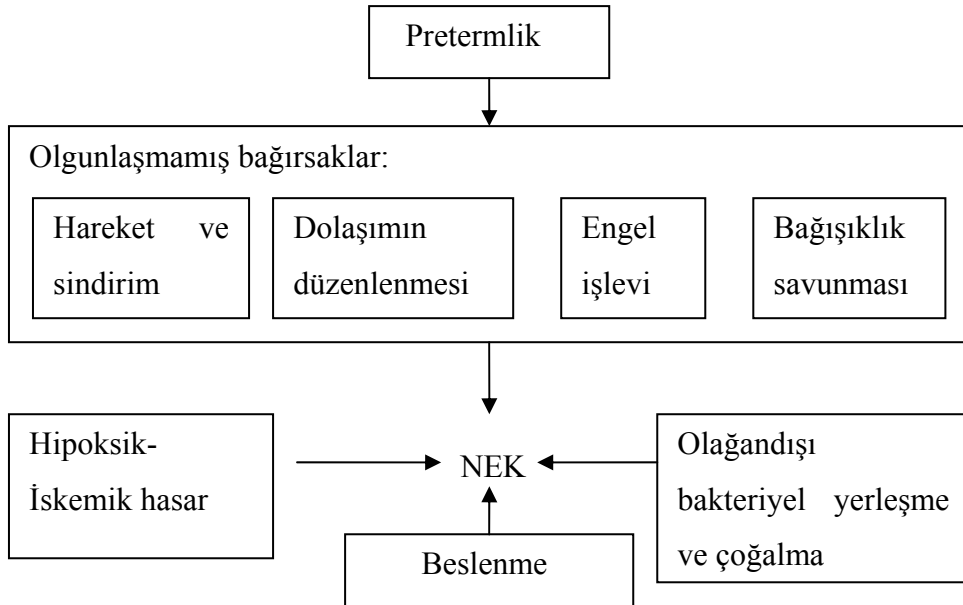
1980'li yılların başlarından beri birçok potansiyel etiyolojik etken ortaya atılmış ve reddedilmiştir. Ancak genel olarak kabul görmüş 4 önemli etken vardır. Bunlar; 1-pretermlik/gelişmemiş MBS, 2-hipoksi, iskemi ve yeniden kanlanma hasarı, 3-hastalığa yol açan mikroorganizmaların varlığı, 4-ağızdan beslenmenin başlamasıdır (22,26,31,34,35) (Şekil 2). Bu etkenlerden bir veya daha fazlasının koruyucu işlevde yetersizliğe yol açarak, NEK'e ilerleyebilen mukozal hasara neden olduğu düşünülmektedir (26). Hipoksi veya infeksiyona ikincil oluşan sessiz bir hasarın NEK oluşumunu başlattığı, bağırsakların mikroorganizmalar ile kolonize olmasından sonra bakterilerin hasar görmüş mukozaya bağlanarak bir iltahap cevabı oluşturabilecekleri öne sürülmektedir. Savunma sistemlerinin yetersiz, mukozal hücrelerin geçirgenliğinin artmış olması nedeniyle de bakteriyel geçişlerin gerçekleştiği ve

iltahabın ilerlediği düşünülmektedir. Bölgeye gelen aktive nötrofiller, ikincil araçlar ve serbest oksijen radikalleri salarak hasarı daha da artırırlar, sonuç olarak tam nekroz ve bağırsağın delinmesine katkıda bulunurlar (24).



Şekil 1. Nekrotizan enterokolit gelişiminde rol oynadığı düşünülen etiyolojik faktörler (30).

GİS: gastrointestinal sistem.



Şekil 2. Nekrotizan enterokolit gelişiminde patofizyoloji (22)

NEK: nekrotizan enterokolit.

A-Pretermlik: NEK, neredeyse sadece preterm yenidoğanların hastalığıdır (20,22,24,26,34,35). Bu nedenle hastalığın olgunlaşmamış MBS işlevleri nedeniyle geliştiğinin düşünülmesi akılcıdır (35). Hastaların %90'dan fazlası pretermdir ve bunların da %90'dan fazlasının doğum ağırlığı 2000 gramın altındadır (24). Doğum ağırlığı arttıkça NEK gelişme riski azalır. Yapılan çalışmalar sonucunda NEK patogeneğinde düşük doğum ağırlığı önemli bir rol oynamakla birlikte hastalığın asıl olarak preterm yenidoğanlarda görüldüğü ve doğum haftasına göre düşük doğum ağırlığı olan yenidoğanların daha az risk taşıdıkları gösterilmiştir (20). Hasta ne kadar preterm ise NEK gelişme riski o kadar yüksektir ve hastalığın başlangıcı o kadar gecikir (34). Term yenidoğanlarda hastalığın başlaması ilk 3-4 günde olurken, gebelik yaşı 28 haftanın altında olanlarda ise hastalığın başlaması 3-4 hafta sürer (25). Pretermlik en önemli risktir (24,30). Gebelik yaşının, düşük doğum ağırlığından daha önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Ortalama 33.4 haftadan önce doğanlar, en sık ise 30-32 haftalık arasında doğan yenidoğanlar NEK gelişimi açısından yüksek riske sahiptir (20,24). Gebelik yaşı 35-36 haftayı geçince riskte önemli bir azalma olur. Bu da NEK gelişiminde MBS olgunlaşmasının birincil rol oynadığını düşündürmektedir (20,30). Fetal akciğer olgunlaşmasını sağlamak amacıyla ile annesine steroid verilen bebeklerde yapılan çalışmalarda bu bebeklerde NEK sıklığının da azalmış olduğu bulunmuştur. Verilen steroidin akciğer ile beraber bağırsak olgunlaşmasını arttırarak, NEK oluşma riskini azalttığı düşünülmektedir (20).

Preterm yenidoğanları yüksek risk altına sokan olgunlaşmamış MBS işlevlerinin başlıcaları arasında; mide bağırsak hareketleri ve sindirme yeteneği, dolaşım dinamikleri (vasküler ve mikrovasküler dolaşım), bağırsak bariyer işlevi (mukozal bütünlük) ve bağışıklık savunma mekanizmaları gelir (22) (Şekil 2).

1. Olgunlaşmamış bağırsak hareketleri ve sindirimi: Pretermelerde ince bağırsağın hareketleri ve bağırsakta iletimi sağlayıcı motor aktivite termlere göre daha az gelişmiştir (34). Bağırsak hareketleri gebeliğin 30. haftasından önce yetersiz, bağırsaklardaki itici dalgaların yayılımı daha azdır. Bağırsak duvarındaki kas tabakalarının yetersizliği, peristaltik dalgalarda uyum bozukluğu, antiperistaltik dalga sayısının yüksek oluşu, bağırsaktaki hormonal salgıların azlığı pretermelerde bağırsak geçiş zamanını uzatır (20). Bunu gecikmiş gastroanal geçiş zamanından anlayabiliriz (26). Tüm bu nedenlerden dolayı pretermelerin yarısı ilk mekonyumunu doğum sonrası 48. saatten sonra çıkarır (20). Bağırsak hareketleri ile ilgili çalışmalarda preterm yenidoğanların gelişmemiş hareket kalıplarına sahip oldukları ancak ağızdan beslenmenin bu cevapları olgunlaştırabildiği saptanmıştır (42,43). Motilin ve pankreatik polipeptid bağırsakta iletimi sağlayıcı motor aktiviteyi uyaran faktörlerdir. Fetusta

bağırsağın nöroendokrin gelişimi 25. haftada tamamlandığı halde preterm yenidoğanlarda motilin ve pankreatik polipeptidin salgı şeklinin olgunlaşmamış olmasından dolayı iletimi sağlayıcı motor aktivite 32-36. haftalardan önce görülmez (22,26). Ağızdan beslenme ile motilin seviyesinin 3 katına kadar arttığı gösterilmiştir. Dolayısıyla preterm bebeklerin ilk günlerden itibaren çok az da olsa ağızdan beslenmelerinin bakteriyel çoğalma ve göçü azaltarak NEK gelişme riskini azalttığı tespit edilmiştir (26). Eritromisin 32 haftadan büyük yenidoğanlarda motilin reseptörlerine bağlanarak iletimi sağlayıcı motor aktiviteyi artırır. Ancak NEK açısından daha riskli olan 32 haftadan küçük pretermelerde etkisiz olduğu gösterilmiştir (44). Anne-bebek hastalık durumları ve özellikle de intrauterin büyüme geriliğine neden olan durumlar, pretermelerde olgunlaşmamış bağırsak hareketlerine katkıda bulunurlar. Araştırmalar fetal hipoksi veya perinatal asfiksinin doğum sonrası bağırsak hareketlerini daha da azalttığını göstermişlerdir (45). Azalmış bağırsak hareketleri, mikroorganizma ve toksik ürünlerinin olgunlaşmamış mukozal engelden geçişini ve NEK'e yol açan iltahabi olaylar zincirinin aktivasyonunu kolaylaştırmaktadır (22).

Bozuk bağırsak hareketlerine ek olarak preterm yenidoğanların besinleri sindirme ve emme yetenekleri de henüz gelişmemiştir. Dolayısıyla tam olarak sindirilemeyen moleküller bağırsak hasarına katkıda bulunurlar. Bakteriler bağırsak boşluğunda çoğalırlar ve mayalanma sonucunda yan ürün olarak hidrojen gazları oluştururlar, bunlar da karın gerginliğine neden olurlar. Gram negatif enterik basillerin çoğalması, bozulmuş konak savunma cevabı ve bağırsak mukozal hasarı nedenleriyle bağırsak geçirgenliği artar, böylece bakterilerin veya endotoksinlerinin bağırsak hücrelerine göçü meydana gelmiş olur (22,24,26).

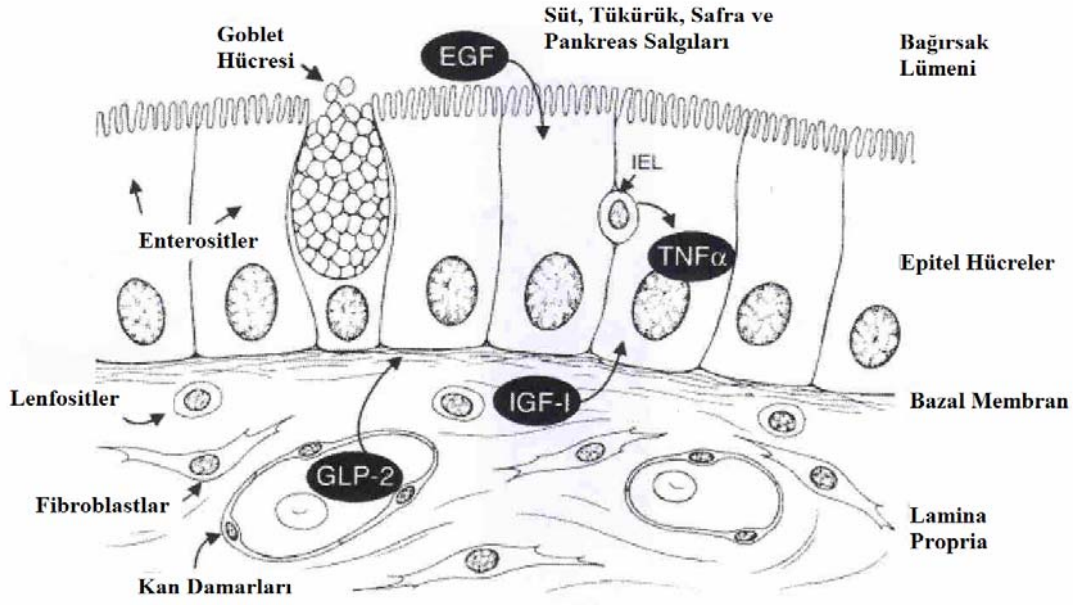
2. Bağırsağın olgunlaşmamış kan dolaşım cevabı: Olgunlaşmamış bağırsağın hipoksiye cevabı ile ilgili yapılan hayvan çalışmalarında hipoksiye cevabın, uygun olmayan, uzamış vazokonstriksiyon olduğu görülmüştür (46). Her ne kadar bazı çalışmalarda olgunlaşmamış hayvanların iskemi veya kanamaya verdikleri dolaşım cevabının değişmiş olduğu öne sürülmüşse de bunun aksini savunan çalışmalar da mevcuttur (47). Nitrik oksidin (NO) endotel hücrelerinde az üretilmesi sonucunda pretermelerde bağırsak dolaşımının doğum öncesi dönemden, doğum sonrası döneme geçişinin bozulduğu ve bunun da iskemik hasara eğilimi artırdığı öne sürülmüştür. Bağırsak dolaşımının olgunlaşmamış cevabı ile birlikte veya beslenme sonrası bağırsakta hipoksi-iskemi meydana gelebilir (48).

Preterm yenidoğanların sıklıkla vazokonstriksiyon, hipotansiyon ve tromboz atakları yaşamaları MBS kan akımını azaltır ve bağırsak mukozasının hasar görme olasılığını artırır (19,48). Göbek arter kateteri de ayrıca kan damarı çapını ve kan akımını azaltarak bağırsaklarda iskemiye neden olabilir (32). Göbek arteri kateterine bağlı arteriyel spazm veya

mikroemboli gelişimi riski de tedavinin diğer önemli sorunlarıdır. Küçük emboliler, yenidoğanın alt ekstremitelerinde renk değişikliği veya siyanoza neden olabilir. Azalmış MBS kanlanması ise NEK'in klinik belirtisi ortaya çıkana kadar sessiz kalır (30). PDA da preterm yenidoğanlarda daha sık görülür ve soldan sağa şanta neden olarak mezenterik damar yatağına giden kan akımını azaltır. PDA'nın güçlü bir vazokonstriktör olan indometazin ile tedavisi sonucunda ise MBS kanaması, yalnız ileal delinme ve NEK'in de içinde olduğu pek çok sorun gelişebilir (19).

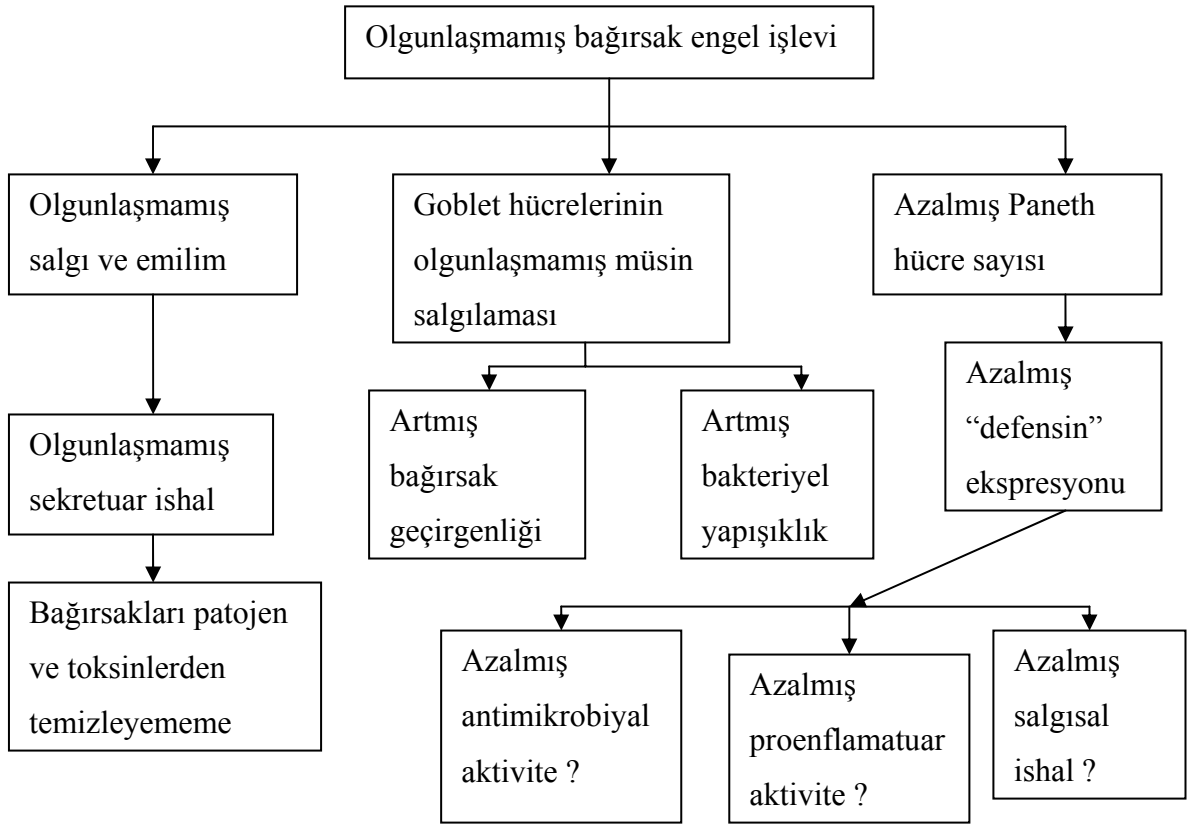
3. Bağırsağın olgunlaşmamış bariyer işlevi: Preterm yenidoğanların bağırsak bariyeri hem fizyolojik hem de immunolojik olarak olgunlaşmamıştır. Bozulmuş bağırsak bariyeri NEK oluşumunda önemli bir faktördür. Bağırsak bariyeri, vücudun enterik bakteriler tarafından istila edilmesini önleyen işlevsel ve anatomik bir savunma sistemidir (20). Eğer bağırsak epitel bariyerin yapısal veya biyokimyasal bileşenleri tam olarak olgunlaşmamışsa bakteriler daha derin dokulara ilerleyebilir ve iltahaba neden olabilirler. Bağırsak epiteli yararlı bakteriler ile birlikte ortak olarak var olmalı ve olası patojenlere karşı koruma sağlamalıdır. Bağırsak epitel hücreleri gebeliğin 10. haftasından itibaren şekillenen sıkı bağlantı yapıları tarafından birbirlerine bağlanırlar. Bu bağların tam olarak gelişmesi ile bağırsak epitel bariyeri; küçük iyonlara karşı seçici geçirgenliği, besinlerin emilimini ve iki yönlü sıvı akışını kontrol edebilir. Küçük iyonların epitelial tabakadan seçici geçirgenliğinin kontrolünü sağlayan enterositler Cl^- iyonlarının ve suyun salgılanmasını (salgısal ishal) istenmeyen patojen ve toksinleri uzaklaştırmak için kullanırlar. Fetal bağırsak salgı ve emilim işlevleri amniyon sıvısının etkisi altında 26. haftadan terme kadar geçen sürede kademeli olarak olgunlaşmaya başladığından preterm yenidoğanlarda bu işlevler tam olarak gelişmemiştir. Preterm yenidoğan bağırsağı, gelişmemiş bariyer işlevleri nedeniyle patojen ve toksinleri bağırsak boşluğundan etkili bir şekilde uzaklaştıramaz (22) (Şekil 3-4).

Preterm yenidoğanların goblet hücreleri de olgunlaşmamış olabilir (20,22). Bu özelleşmiş enterositler müsin salgırlar ve bağırsak mukozası üstünde kalın koruyucu bir tabaka oluştururlar. Bu mukus tabakası bakterilerin epitel hücrelerine doğrudan bağlanmasına engel olur, yapışan bakterileri bir araya toplar ve uzaklaştırılmalarını artırır. Gelişim sırasında müsin genlerinin bağırsakta ekspresyonu değişir ve erişkin tipte ekspresyonun gebeliğin 23-27. haftaları arasında olduğu düşünülmektedir. Olgunlaşmamış bir müsin engeli, artmış bağırsak geçirgenliğine ve bakteri bağlanmasına neden olur. Bu durumda da bağırsak epitel engelinde bir gedik oluşur ve bu da patojen ve bazen patojen olmayan uyarılar sonucu bağırsakların hasara daha yatkın olmasını sağlar (22).



Şekil 3. Bağırsak hücreleri ve iltihabi araçlar (49).

EGF: epidermal growth factor; TNF- α : tümör nekrozis faktor-alfa; IGF-I: insulin like growth factor I; GLP-2: glucagon like peptide-2.



Şekil 4. Olgunlaşmamış bağırsak engel işlevi (22)

Pretermelerde tam olarak işlev görmeyen bağırsak epitel bariyer işlevlerinden bir diğeri de biyokimyasal savunma işlevidir. Küçük bağırsak kriptlerinin tabanına yerleşmiş ve özelleşmiş salgılayıcı enterositler olan Paneth hücreleri; lizozim, fosfolipaz A2 ve küçük antimikrobiyal peptidler salgırlar. Bu salgılar bakteriyel toplulukların yapısını ve dağılımını etkilemektedir. Bağırsak hücrelerince üretilen 2 önemli antimikrobiyal peptid sınıfı vardır. Bunlar “defensin”ler (α ve β) ve “cathelicidin”lerdir. Mikrobik uyarıya yanıt olarak Paneth hücreleri “ α defensin” salgırlar. Bağırsak epitel hücreleri ise genel olarak “ β defensin”ler salgırlar. Bazı hücreler de proenflamatuar uyarılar sonrası “defensin”lerin ekspresyonunu artırırlar. Bu antimikrobiyal peptidler; bakteriler, virüsler, mantarlar, protozoalar ve spiroketler de dahil olmak üzere geniş bir mikroorganizma grubuna karşı biyoaktivite gösterirler. Olgunlaşmamış bağırsak bu patojenlere karşı hassastır (22).

İnvitro çalışmalar antimikrobiyal peptidlerin; antimikrobiyal sitokinlerin salınması ve bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu gibi proenflamatuar ve kriptlerin istenmeyen patojen ve toksinlerden yıkanmasına yol açan Cl^- salgılatma rolleri olduğunu tespit etmiştir (50). Gelecekteki çalışmalar ile “defensin” ve “cathelicidin”in konak bağışıklık sisteminde yol açtığı in vivo değışliklerin daha iyi gösterilmesinin NEK patofizyolojisinin anlaşılmasına katkıda bulunacağı düşünölmektedir (22).

Fare ve insanlarda yapılmış olan çalışmalar fetusun gelişim dönemleri boyunca Paneth hücrelerince yapılan “ α defensin” ekspresyonunun değıştiğini göstermiştir. Paneth hücre sayısı ve “ α defensin” ekspresyonu preterm yenidoğanların (gebelik yaşı ≤ 24 hafta) bağırsaklarında erişkinlere göre daha düşük düzeyde saptanmıştır (19,22). Ayrıca NEK nedeniyle opere olmuş yenidoğanların bağırsak doku örneklerinde çok sayıda Paneth hücresi ve “ α defensin” kopyası bulunmuş olmasına rağmen Paneth hücrelerindeki “ α defensin” miktarı kontrollere göre düşük bulunmuştur (22).

Preterm yenidoğanların bağırsak geçirgenliğı büyük çocuklar ve erişkinlere göre artmıştır (51). Bir çalışmada gebelik yaşı 33 haftadan küçük olan yenidoğanlar, term yenidoğanlarla aynı süt ile beslendiklerinde serum β -laktoglobulin konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu bulunmuş, bunun da preterm yenidoğanların bağırsak geçirgenliğinin artışına kanıt olabileceğı belirtilmiştir (34). Prostaglandinler, hücreler arası alanda sıkı bağların direncini artırarak bağırsak bariyerinin tamirinde görev almaktadırlar. İndometazin kullanımı ile bağırsağın kendiğığinden delinmesi arasında ilişki tespit edilmesi, prostaglandin inhibitörü olan indometazinin bağırsak bariyerini bozmasına bağlanmıştır (22). Bir başka çalışmada ise özellikle NEK’li olgularda NO’nun enterositler tarafından aşırı miktarda üretildiğı, aşırı NO’nun da bağırsak bariyerini bozduğu gösterilmiştir (52).

Preterm yenidoğanlarda MBS'e girmiş patojen ve toksinlerin başlıca sebebi; mideden az miktarda hidrojen salınımı ve düşük pankreatik proteolitik enzim aktivitesi olarak sayılabilen olgunlaşmamış fizyokimyasal bağırsak içi faktörlerdir (20,22,34,53,54). Düşük enterokinaz ve triptik aktivite sonucunda bağırsak hasarı yapma ihtimali olan toksinlerin hidrolizi yapılamaz. Böylece olgunlaşmamış sindirim, çevresel patojenlerin enterosite ulaşmasına ve patojenler tarafından kolonizasyonuna neden olur (20,22). Bağırsak epitel bariyerinin oluşması, işlevsel ve biyokimyasal düzenlemelerin olgunlaşma süreçleri konusundaki ileri dönük çalışmalar NEK patogenezinin anlaşılmasına katkıda bulunacaktır (22).

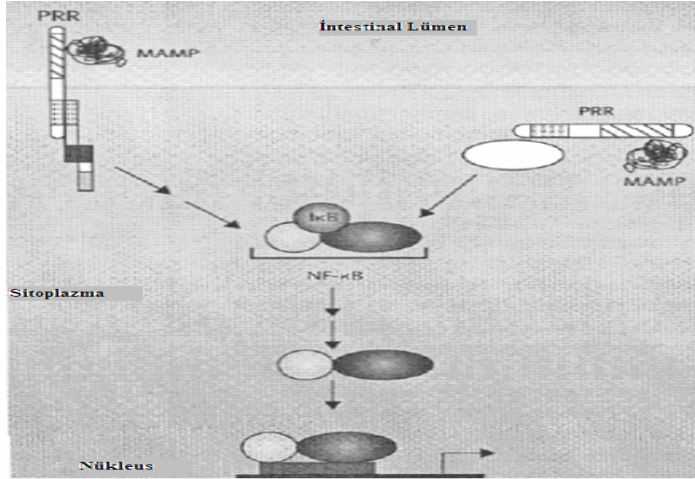
4. Anormal bakteriyel kolonizasyon: Yararlı bakteriler memeli bağırsağı ile simbiyotik olarak etkileşir ve bariyer işlevi, sindirim ve damarlanmanın düzenlenmesinde önemli olan genlerin ekspresyonunda rol oynarlar (Şekil 5). Yakın zamanda patojenik bakteri-konak etkileşimleri daha net bir şekilde anlaşılmıştır. Konak hücrelerine patojenik bakteri uyarısının "microbial-associated molecular patterns" (MAMPs) yolundan alınan sinyallerin "pattern recognition receptors" (PRRs) ailesi tarafından nükleer faktör kappa B (NF-κB) ileti yolu gibi proenflamatuar, proapoptotik ve antiapoptotik cevapları uyararak için çeşitli yollara iletilmesi ile olduğu saptanmıştır (22).



Şekil 5. Anormal bakteriyel kolonizasyon (22)

Normalde yenidoğan bağırsağı, intrauterin dönemde MAMPs ile karşılaşmaz. Doğumla birlikte normal floranın bağırsağına yerleşmesi sonucu MAMPs ile karşı karşıya gelir. NEK'in intrauterin dönemde oluşmaması NEK patogenezinde anormal bakteri kolonizasyonunun rolü olabileceğini düşündürmektedir. İn vivo olarak doğum öncesi ve

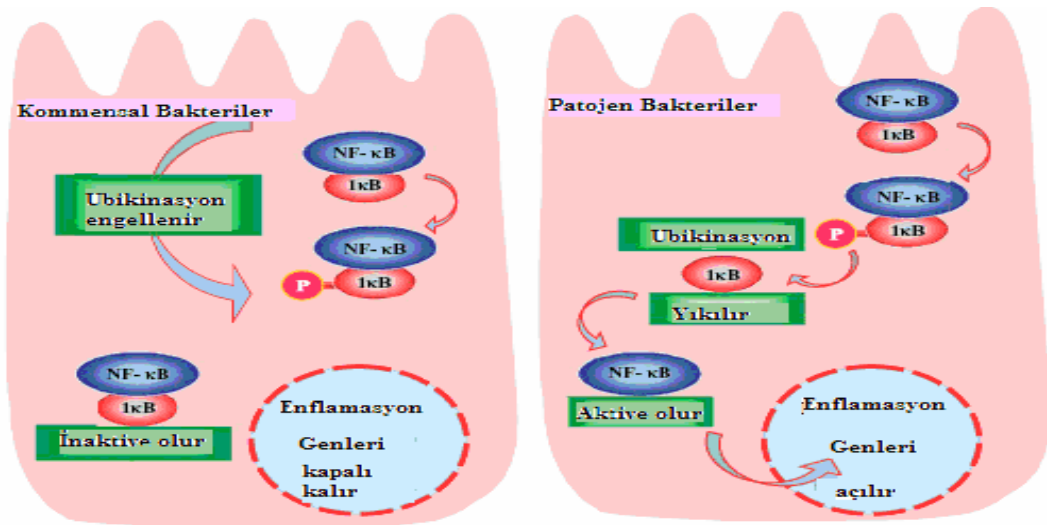
sonrası gelişimde özgül olmayan bağışıklık sisteminin ileti yollarının işlevsel durumu hakkında kısıtlı veri vardır. Ancak bağırsakta bakterilerin yerleşmesi ve çoğalması özgül olmayan bağışıklık sisteminin olgunlaşmasını etkileyebilir (22) (Şekil 6).



Şekil 6. Bağırsak epitel hücrelerinde nükleer faktör kappa B sinyalasyonu yolu (22). “Pattern recognition” reseptörleri, nükleer faktör kappa B’yi inhibitöründen ayırma yoluyla aktive edici sinyalleri iletirler. Nükleer faktör kappa B, nükleusa girerek proenflamatuar ve antiapoptotik genleri aktive eder.

PRRs: pattern recognition receptors; MAMPs: microbial- associated molecular patterns.

Yararlı bakterilerin iltahabi yolları baskılayıp homeostazın devamını sağladıkları sanılmaktadır. İn vitro çalışmalarda birçok yararlı bakterinin NF-κB ileti sistemini baskılayarak bağırsak epitelindeki iltahabi iletleri azalttığı gösterilmiştir (Şekil 7).

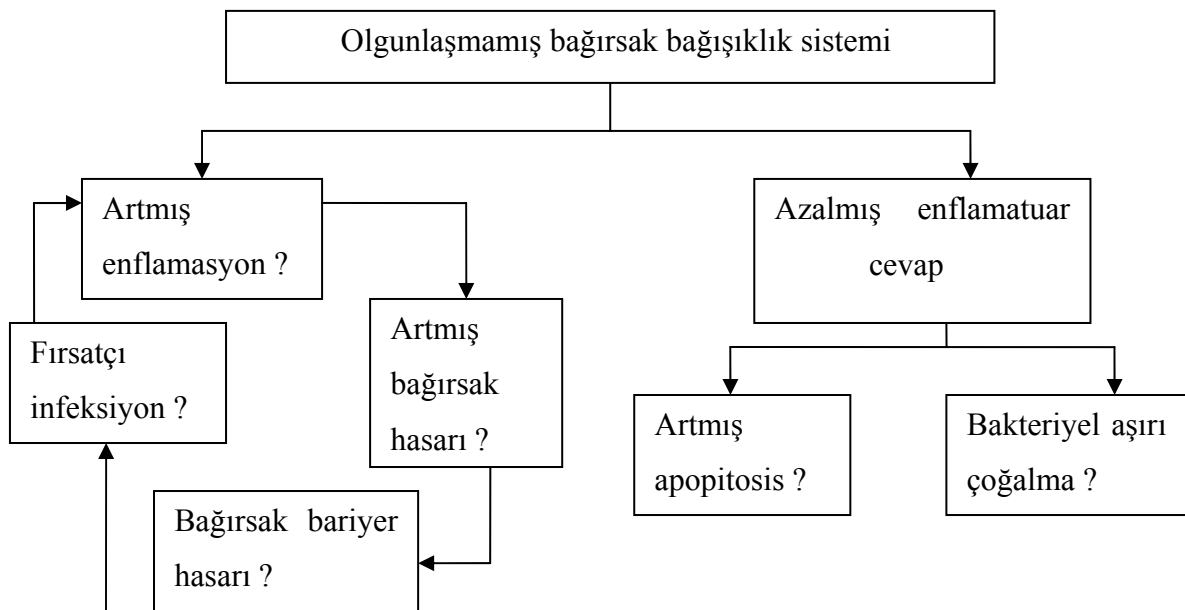


Şekil 7: Yararlı ve patojenik mikroorganizmaların bağırsak iltahabında oynadıkları rollerin mekanizması (16)

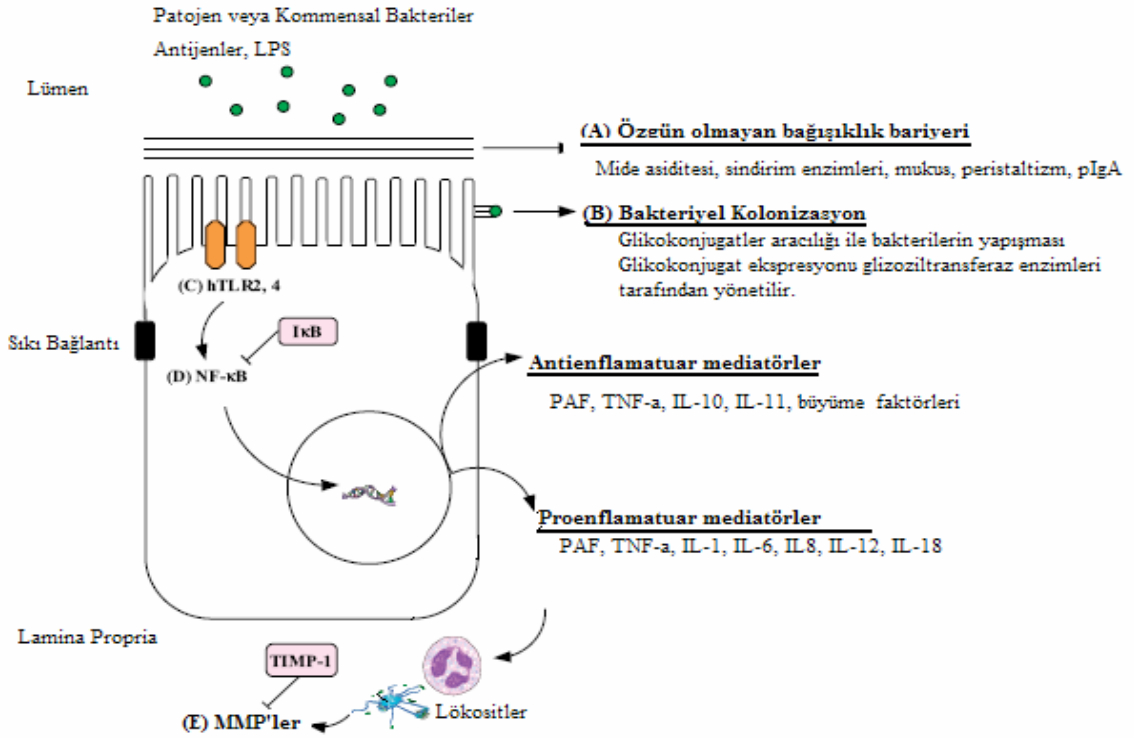
NF-κB: nükleer faktör kappa B; IκB: inhibitör faktör kappa B; P: fosforilasyon.

Sonuç olarak preterm yenidoğanlarda görülen aşırı enflamasyonun, yararlı bakterilerin yetersiz veya değişmiş kolonizasyonu ve iltahabi yolların bakterilerce baskılanmasının azalması nedenleriyle oluştuğu düşünülmektedir. Çalışmalar ÇDDA'lı yenidoğanlarda *Enterobacteriaceae* ile kolonizasyonunun olağandışı olduğunu ve dışkıların erken dönemde *Clostridium perfringens* ile kolonizasyonunun da daha sonraki dönemlerde NEK gelişmesiyle ilişkili olabileceğini tespit etmişlerdir (55). Preterm yenidoğanlar YYBÜ'e yatırıldıktan hemen sonra antibiyotik tedavisi aldıkları ve sürekli nozokomiyal flora ile temasta oldukları için patojen bakterilerle karşılaşma ve bağırsak kolonizasyon riskleri artmıştır. Ayrıca *Salmonella*, *Escherichia coli* gibi patojenik uyarıların, olgunlaşmamış bağırsak epitel hücrelerinde aşırı proenflamatuar cevap oluşturdukları saptanmıştır (56-58). Bazı algılama reseptörlerinin olağandışı ekspresyonunun da preterm yenidoğanların bağırsaklarının bakteriyel kolonizasyona cevap verme şeklini etkiliyor olabileceği düşünülmektedir. Sıçanlarda bağırsak epitel hücreleri strese bağlı artan platelet aktive edici faktör (PAF) etkisiyle "toll-like reseptör 4"ün (TLR-4) ekspresyonunu artırır. Çalışmacılar gelecekte TLR-4'ün ekspresyonunun artmasının hayvan modellerinde NEK'in nasıl geliştiğini açıklayabileceğini ummaktadır (59).

5. Bağırsağın doğal bağışıklığının olgunlaşmamış olması: NEK'in kendine özgü özellikleri olan ödem, koagulasyon nekrozu ve kanama iltahabi bir cevap sonucunda meydana gelir (Şekil 8). NEK'in patogenezinde rol oynadığı düşünülen iltahabi araçlar arasında PAF, TNF- α ve interlökinler (İL-1, İL-6, İL-10, İL-12 ve İL-18) yer almaktadır (Şekil 9).



Şekil 8. Olgunlaşmamış bağırsak bağışıklık sistemi (22)

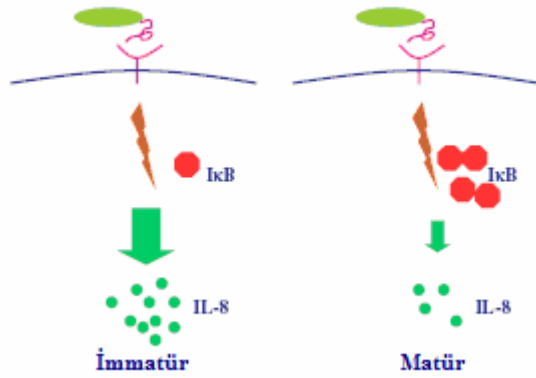


Şekil 9. Bağırsak savunma sistemleri ve iltahabi cevabın gözden geçirilmesi (16).

LPS: lipopolisakkarid; **pIgA:** polimerik IgA; **hTLR2:** insan toll-like reseptör 2; **NFκB:** nükleer faktör kappa B; **IκB:** inhibitör faktör kappa B; **PAF-AH:** trombosit aktive edici faktör-asetilhidrolaz; **İL:** interlökin; **TNF-α:** tümör nekrozu faktörü-alfa; **TIMP:** doku metalloproteinaz inhibitörü; **MMP'ler:** matriks metalloproteinazlar.

İltahab, çok iyi yönetilen ve çok sıkı kontrol edilen programlanmış bir konak cevabıdır. Amacı; patojenlere karşı savunma ve hasarlı dokuda ilk cevabı oluşturmak için lökositleri hasarlı dokuya çağırmasıdır. Tehlike iletileri, iltahabi hücreleri çekmek için damarsal geçirgenliği arttıran kemotaktik ajanların ve iltahabi aracılardan salınımına yol açtığı iltahab süreci başlar (22). İltahab bağırsağın mikroorganizma yönünden zengin ortamında organizmanın hayatta kalması için çok önemli bir savunma mekanizmasıdır. Ancak iltahabi yanıt aynı zamanda nötrofillerden proteaz ve oksidan maddelerin salınımına yol açtığına da neden olur. Bu moleküller bağırsak epitel engelinde hasara ve olağan durumlarda bu engeli geçemeyecek mikroorganizmaların savunmayı aşmasına yol açarlar. Böylece epiteli aşan mikroorganizmalar daha ileri proenflamatuar aktivasyona ve doku hasarına neden olabilirler. Bazı in vitro çalışmalar sonucunda olgunlaşmamış bağırsak hücrelerinin patojenik uyarılara aşırı iltahabi cevap göstermeye meyilli oldukları gösterilmiştir. Araştırmacılar bunun nedeninin gelişimsel olarak henüz yeterli düzeye erişmemiş olan nükleer faktör kappa B (NF-κB) inhibitörü, IκB'nin eksikliğinin daha fazla NF-κB aktivitesi oluşturması sonucu olduğunu öne sürmüşlerdir (Şekil 10). Bu modelde artmış iltahabi cevap artmış hücresel enflamasyona ve kontrolsüz hücre hasarına neden

olabilir. Diğer bir hipotez ise TLR-4'ün olağandışı ekspresyonunun bağırsak hücrelerinde aşırı artmış proenflamatuar cevaplara yol açabileceğidir. Yapılan hayvan çalışmalarında bağırsak epitel TLR-4'lerinin hipoksi, mama ile beslenme gibi stres faktörlerinden dolayı olağandışı artması sonucunda var olan normal bakteriyel kolonizasyona rağmen artmış iltahabi sinyalizasyon olduğu saptanmıştır (59). İnsan çalışmalarıyla TLR-4'ün bağırsak iltahabi cevapları nasıl etkilediğinin gösterilmesi gerekmektedir (22).



Şekil 10. İnhibitör kappa B'nin azalmış ekspresyonu olgunlaşmamış bebek bağırsak hücresinde artmış iltahabi cevaba neden olur (16). İL: interlökin.

Hastalığın patofizyolojisi ile ilgili bir başka iddia edilen mekanizmaya göre ise diğer mekanizmanın aksine, azalmış iltahabi sinyalizasyonun aşırı bakteriyel çoğalmaya neden olduğudur. Preterm yenidoğanlarda iltahabi yolakların aktive edilememesi sonucu hücre öümünü önleyen (antiapoptotik), hücre koruyucu (sitoprotektif) faktörlerin arttığı düşünülebilir. Ancak bağırsak enterositlerindeki NF-κB aktivasyonu sıfırlanmış farelerde geçici hipoksiye cevap epiteliyal apoptoz olduğu görülmüştür. İltahabi cevabın gelişmemiş olması nedeniyle hücreler çevresel stresle karşılaştıklarında apoptozise uğramaları oranları artabilir. Dolayısıyla konağın sağlığı; aşırı proenflamatuar aktivasyon ve yetersiz enflamasyon arasındaki dengeye bağlıdır. Sıçanlarda NEK geliştirilerek yapılmış bir çalışmada erken apoptozun hastalığın patogenezinde bir faktör olduğu öne sürülmüştür (60). Günümüzde NEK patogenezinde cevaplanmayı bekleyen başlıca soru artmış enflamasyonun mu yoksa azalmış enflamasyonun mu daha fazla rol oynadığıdır. Bu yolların her ikisi de farklı klinik senaryolarda, patogenezin farklı bölümlerinde rol oynayabilmektedir. Bir kez epitel hasarı başlamış ve ilerlemişse bu NEK olarak adlandırdığımız sendroma yol açmaktadır (22).

B. Hipoksik iskemik hasar ve iltahabi araçlar: İnsanlarda NEK'te görülen patolojik değişikliklere benzer patolojik değişiklikler hayvan NEK modellerinde hipoksik-

iskemik hasar yoluyla oluşturulmaktadır. Mide bağırsak kan akımının bozulması, NEK'te en çok suçlanan etiyolojik faktörlerden biri olan mukozal kan akımının azalmasına yol açar. Önemli ve güçlü bir başlatıcı faktör olduğu kabul edilen bu durumun mukozanın hipoksik kalması, hücrelerin hasar görmesi ve nekroze olması ile sonuçlandığı düşünölmektedir (22). 1975'ten beri birçok araştırmacı NEK'in düşük kan akımının sebep olduğu bağırsak mukozal hasarı ve buna bağlı ikincil bakteriyel yapışma ile birlikte hipoksi sonucunda olduğunu ileri sürmüşlerdir (20,30).

Perinatal dönemde çeşitli nedenlerle fetusun oksijen ihtiyacının yerine getirilememesi perinatal asfiksi ile sonuçlanır. Llyod'un "Dalma teorisi"ne göre belirli bir süre devam eden hipoksik durumlara tolerans gösterebilen splenik dolaşım, bu sürenin uzaması halinde yeterli kan akımını sağlayamamakta ve bağırsak mukozasında kalıcı zedelenmeler, iskemik hasar gelişmektedir (20-22). Yapılan çalışmalarda hipertansif, preeklampsili veya kokain kullanan anne bebeği gibi doğum öncesi dönemde azalmış plasental kan akımına maruz kalmış yenidoğanlarda NEK sıklığının artmış olduğu tespit edilmiştir (30). Annenin kokain kullanımı sonucunda kokainin α -adrenerjik etkisine bağlı olarak vazokonstriksiyon ve MBS iskemisi ortaya çıkabilir (24). Kokaine maruz kalmış yenidoğanlarda cerrahi tedavi gerektiren NEK, yaygın MBS gangreni ve ölüm sıklığında artış bulunmuştur. Annede preeklampsi ve NEK arasındaki ilişki ile ilgili veriler arasında çelişki vardır. Preeklamptik anne bebeklerinin yenidoğan döneminde süregen uteroplental kan akımı azlığına bağlı olarak MBS kanlanmasının azalması beklenmektedir. Ancak yapılmış olan bazı çalışmaların sonucunda NEK gelişmiş yenidoğanların fetal dönemde yapılmış olan end-diastolik akımlarına bakıldığında hastalar arasında anlamlı derecede fark saptanmamıştır (30). PDA veya konjenital kalp hastalığı gibi azalmış doğum sonrası sistemik kan akımına neden olan durumlarda NEK sıklığının artmış olduğu tespit edilmiştir (20). Doğum sonrası sistemik kan akımını azaltan durumlar; uzamış membran rüptürü, annede infeksiyon, fetal distres, doğum odasında canlandırma ihtiyacı gösterme ve düşük Apgar skoruna sahip olma gibi doğum öncesi ve doğum sırasında ortaya çıkan sorunlardan sonra meydana gelebilir. Doğum sonrası sorunlardan tekrarlayan apne, hipotansiyon atakları, umbilikal vasküler kateterlerin takılması, kan değişimi ve PDA da sistemik kan akımını ve dolayısıyla da mezenterik kan akımını azaltır. Bazı alışmalar yukarıdaki bilgilerin tersine perinatal olayların kontrol gruplarında da benzer sonuçlara yol açtığını ve kontrol gruplarında NEK gelişiminin benzer oranlarda olduğunu saptamışlardır (20). NEK'in histolojik bulgularında MBS mukozal ülserasyonu, ödem, kanama, damarsal genişleme, ilerlemiş olgularda tam kat koagölasyon nekrozu ve bağırsak delinmesi vardır. Tüm bu bulgular iskemi ile uyumludurlar (30,32,33,61,62).

Mukozal nekroz ve anatomik bütünlüğün bozulması ile bakteriyel invazyon için uygun şartlar oluşur (20). NEK'te iskemik nekrozun en fazla ileumun son kısmında ve kalın bağırsağın başlangıcında olması ve bu alanların diğer bağırsak bölümlerine göre daha az damarlanmaya sahip olması da dikkat çekicidir (38).

Son yıllarda NEK patogeneğinde iskemik mukozal hasarın moleküler düzeydeki bulguları yayınlanmaya başlamıştır (30). Bu çalışmalar iskemik zedelenme sonrası tekrar kanlanma ve oksijenizasyon ile ortamda serbest oksijen radikallerinin varlığını ve çeşitli enflamatuar mediatörlerin ortaya çıktığını göstermiştir (16,21). Serbest oksijen radikalleri içinde hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit (O_2^-) ve hidroksil anyonu (OH^-) en önemli ve hasardan sorumlu olan radikallerdir. Serbest oksijen radikalleri; lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu, nötrofil aktivasyonu ve DNA hasarı oluşturarak hücre ölümüne, bölgesel hasar gelişimine ve sistemik bulgulara yol açarlar. Deneysel çalışmalarda serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ya da etkisini önleyen maddeler verildiğinde intestinal hasarın ve NEK gelişiminin azaldığı saptanmıştır (21).

Hasarlanan bağırsak epitel hücreleri ve aktive nötrofillerden salınan enflamatuar mediatörlerin başlıcaları; PAF, TNF- α , NO, İL-1, İL-6, İL-12, İL-18 olarak sayılabilir (18,21,38). Birçok çalışmada NEK'te bu sitokinlerin lokal ve sistemik olarak arttığı ve doku hasarında birincil rol oynadıkları saptanmıştır (16,21). Bu mediatörlerin intestinal mukozal zedelenmeyi daha da artırarak ülserasyon ve nekroz oluşturdukları düşünülmektedir (17).

Trombosit aktive edici faktör, NEK'te önemli rol oynayan proenflamatuar bir fosfolipid aracıdır (16,21,26). Fosfolipaz A2 aracılığı ile membran fosfolipidlerinden, endotel, makrofaj, nötrofil, hepatosit, glial hücre, keratinosit, bağırsak epitel hücreleri de dahil birçok hücreden ve *E.coli* gibi bağırsak florasındaki mikroorganizmalar tarafından yapılır ve salınır. İnaktif metaboliti olan lyso-PAF şekline dönüşümü PAF-asetil-hidrolaz (PAF-AH) enzimi ile olur. PAF'ın NEK patogeneğinde etkili temel iltahabi aracı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (16,20,21,63). PAF bilinen en güçlü mesenterik vazokonstriktör maddedir ve yarı ömrü çok kısadır (64). Ayrıca vazokonstriksiyon, kapiller geçirgenliğin artması, pulmoner hipertansiyon, nötrofil-trombosit agregasyonu, degranülasyon, bronkokonstrüksiyon ve iskemik bağırsak nekrozu gibi birçok biyolojik etkilere de sahiptir (16,21). PAF, bu güçlü vazokonstriktör etkisi ile intestinal iskemi sonucu mukozal hasar ve NEK'e neden olabilirken; bu etkisini ikincil olarak üretimini artırdığı serbest oksijen radikalleri, TNF- α , lökotrien B4 (LTB4), lökotrien C4 (LTC4) gibi iltahabi araçlar aracılığı ile de yapar. Deneysel çalışmalarda PAF uygulaması sonrası TNF- α , LTB4, LTC4, noradrenalin, prostaglandin ve serbest oksijen radikallerinin artışı gösterilmiştir (21).

Hayvanlara PAF uygulandıktan sonra oluşan şok, kapiller sızıntı ve iskemik bağırsak nekrozu gibi sistemik etkiler yenidoğanlardaki ciddi NEK kliniği ile benzerlikler taşımaktadır (20,22).

İlk olarak 1980'li yıllarda farelerde yapılan çalışmalarda aortaya verilen PAF sonrası hipotansiyon, nötropeni, hemokonsantrasyon ve ince bağırsak nekrozu geliştiği gözlenmiştir (65). Benzer çalışmalarda farelere PAF antagonisti verildiğinde, intestinal nekrozun azaldığı gözlenmiştir (66). Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda NEK'li hastalarda plazma PAF düzeylerinin kontrollere göre anlamlı şekilde arttığı, NEK şiddeti arttıkça PAF düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Ayrıca yenidoğanın beslenmesi ile birlikte NEK gelişiminde önemli bir öncül olan PAF'ın düzeyi plazma ve dışkıda artar (16,21). NEK klinik olarak ortaya çıkarsa dışkıdaki bu artış daha belirgin olur (16). Bu nedenle ağızdan beslenmenin PAF üzerinden etki ederek NEK'e neden olabileceği düşünülmüştür. Oluşturulan hipoksi ile de plazma PAF düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Sonuçta; sepsis, hipoksemi, mama ile kontrolsüz beslenme, plazma PAF düzeylerini arttırarak NEK'e neden olabilir. Ayrıca preterm yenidoğanlarda PAF yıkımından sorumlu enzim olan PAF-AH düzeyleri düşüktür. Normal düzeylerine ancak 6. haftada ulaştığı ve deneysel olarak PAF-AH verildiğinde bağırsak hasarının azaldığı saptanmıştır (21). Dekametazon uygulamasının PAF-AH enzim aktivitesini ve makrofajlardan PAF-AH salınımını da arttırmaktadır. TNF α , lipopolisakkarit ve interlökinlerin, makrofajlardan PAF-AH salınımını baskılayarak PAF seviyesini artırdıkları düşünülmektedir (26). Akısü ve ark. (67) yaptıkları çalışmada term ve preterm yenidoğanlarda anne sütünde PAF düzeylerini araştırmışlar ve sonuçta; preterm ve term yenidoğanların annelerinin kolostrumdaki PAF düzeylerinin term yenidoğanların olgun sütlerine göre düşük olduğunu ortaya koymuşlardır. Kolostrumun NEK'ten koruyucu etkisinin düşük düzeyde PAF içermesi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (21,64,68).

Hayvanlarda yapılmış çalışmalarda rekombinan PAF-asetilhidrolaz ve PAF reseptör antagonisti olan WEB2170 ile NEK sıklığının azaldığı görülmüştür (26).

1. Tümör nekrozu faktörü-alfa, diğer sitokin ve kemokinler: NEK'li yenidoğanlarda yükselmiş plazma TNF- α düzeyleri saptanmıştır (68). Ayrıca NEK tedavisi uygulanan yenidoğanların asit sıvısında IL-1, TNF- α ve IL-6 düzeylerinde yükseklik gözlenmiştir (69). Doku düzeylerine bakıldığında, NEK'li yenidoğanlardan çıkarılan bağırsak örneklerinde İL-1 ve TNF- α mRNA düzeylerinin yükselmiş olduğu bulunmuş ve cerrahi yeniden anostomoz sonrası bu sitokin düzeyleri belirgin olarak düşüş göstermiştir (16).

Nekrotizan enterokolitli ve/veya sepsisli yenidoğanlarda plazma İL-6 düzeyleri kontrollere göre belirgin olarak yüksektir (70). En yüksek düzeyler sepsis ve NEK'in birlikte olduğu hastalarda görülürken, klinik durumlardan yalnızca biri varsa yükseklik orta

derecededir. İL-6 düzeyleri ciddi hastalığı olanlarda ve sonradan ölenlerde belirgin olarak yüksek bulunmuştur (71,72). Benzer şekilde ileri evredeki NEK'li yenidoğanların dışkı örneklerinde İL-6 saptanmıştır (16).

Nekrotizan enterokolit gelişiminde diğer etkili sitokinler; İL-12 ve İL-18'dir. İL-12 ve İL-18, T helper-1 ve doğal öldürücü (natürel killer) hücrelerin gelişimini artırarak interferon- γ üretimini uyarır. Bu sitokinlerin mRNA ekspresyonu NEK geliştirilen sıçan bağırsağında yükselmiş olup, bu artış doku hasarının derecesiyle doğru orantılı saptanmıştır (16).

Kemokinler, sitokin ailesi içinde özel moleküler yapıya sahip araçlardır. İşlevleri iltahabi cevap sırasında lökosit yapımı ve yapışmasına katkıda bulunmaktır. NEK'li hastaların bağırsak örneklerinde, İL-8 mRNA ekspresyonu artmıştır ve bunun derecesi hastalığın ciddiyeti ile doğru orantılıdır. Benzer şekilde NEK'li yenidoğanlarda plazma İL-8 düzeyleri yükselmiştir ve düzeyler klinik ciddiyetle doğru orantılıdır (73). Herhangi bir iltahabi uyarı (LPS ve/veya İL-1 β) ile karşılaşma sonrası fetal bağırsak epitel hücreleri, term yenidoğanın bağırsak epitel hücrelerine göre daha büyük İL-8 cevabı oluşturlar (74,75). Bu abartılmış cevap kısmen NF- κ B'nin inhibitörü olan I κ B ve TLR yolağı gibi negatif sinyal ileticilerinin gelişimsel azlığı ile açıklanabilir (16).

Matriks metalloproteinazlar (MMP), çinko bağımlı endopeptidazlar olup hücre dışı matriksi yıkabilirler. MMP'lerin doku harabiyetinde baskın rol oynadığı gösterilmiştir. NEK'li hastaların bağırsak dokuda örneklerinde kontrollere göre MMP mRNA ekspresyonu, MMP-1, MMP-3 (stromelisin-1), MMP-7, MMP-12, MMP-24 içeren MMP ailesinin birçok üyesinde artma saptanmıştır. Bundan başka NEK'de önemli araçlar olan İL-1 β ve TNF- α 'nın MMP'ın üretimini uyardığı tespit edilmiştir (16).

Lökotrien B₄'ün nötrofil kemotaksisi ve yapışmasını sağlayarak, LTC₄'ün ise bağırsakta iskemi ve sonuçta bağırsak iltahabına yol açarak NEK patogenezinde etkili oldukları gösterilmiştir (75). LTB₄ nötrofil kemotaksisi ve yapışması için en güçlü iltahabi araçtır. PAF ve lipopolisakkarid ile oluşturulan deneysel NEK modelinde nötrofil aktivasyonunun patogeneizde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bağırsaklarda gelişen iskemi sırasında LTB₄ ve kompleman sistemi aracılığı ile nötrofillerin hasarlı bölgeye göçü ve yapışması gerçekleşir. Ayrıca bağırsaklarda iskemi sırasında ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin etkisi ile de nötrofiller aktive olur, hasarlı bölgeye göç etmeleri sağlanır. Çeşitli nedenlerle gelişen nötrofil aktivasyonu sonucu miyeloperoksidaz gibi enzimlerin üretimi ve salınımı da artar (21).

2. Antienflamatuar cevap ve bağırsak epitel hücrelerinin korunması: Antienflamatuar sitokinler ve lokal endojen inhibitörler konağın enflamatuar cevabını düzenler. Eğer etkisiz

kalırlarsa proenflamatuar mediatörlerin artışı kontrolden çıkabilir ve doku hasarıyla sonuçlanır (16).

3. Trombosit aktive edici faktör-asetilhidrolaz (PAF-AH): PAF-AH asıl olarak PAF'ın yıkımından sorumlu olan enzimdir. Hayvan modellerinde rekombinan PAF-AH uygulanması iskemik bağırsak hasarına karşı koruyucudur. PAF-AH aktivitesi deksametazon ile indüklenir, bu da doğum öncesi uygulanan glikokortikoidlerin NEK gelişimine karşı koruyucu etkisinin sebebi olabilir. Ayrıca anne sütünde PAF-AH'ın bulunması bunun NEK'e karşı koruyucu etkisini açıklayabilir. Plazma PAF-AH düzeyleri, erken yenidoğan döneminde en düşük seviyelerdedir ve yaşamın 6. haftasında erişkin düzeyine yaklaşır. Bu dönem yenidoğanlarda NEK gelişimi için en riskli dönemdir (16).

4. İnterlökin-10 ve interlökin-11: İL-10 gibi antienflamatuar araçların mononükleer üretimi yenidoğanda erişkine kıyasla azalmıştır. Preterm yenidoğanlarda yapımı term yenidoğanlara göre daha azdır. Antienflamatuar cevaptaki yetersizliğin proenflamatuar cevabın kontrolsüz artışına neden olabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca bu nedenle preterm yenidoğanlar akut enflamatuar durumdan sonra uzun süre doku hasarına yatkındırlar (16).

Antienflamatuar cevap olarak İL-10 ve İL-11 artışının bağırsak hasarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Enflamatuar bağırsak hastalığı olan fare modellerinde, İL-10 üreten *Laktobasillus laktis*'in mide içine uygulanmasının enflamatuar bağırsak hastalığına karşı koruyucu olarak tespit edilmiştir (76). Benzer şekilde hipoksiye maruz kalan kemirgenlerde, sonradan rekombinan insan İL-10 ve proflaktik İL-11 uygulanmasıyla sınırlı bağırsak hasarı ve azalmış hastalık ve ölüm oranı gözlenmiştir (77). Bağırsak doku örneklerinde artmış İL-11 mRNA ekspresyonu, azalmış doku hasarı ile birlikte (16).

Anne sütünün NEK gelişimine karşı koruyucu etkisinin diğer bir nedeni İL-10'un varlığı olabilir. Sıçan sütü ile beslenen sıçanlarda bunun yerine yapay inek sütüyle beslenenlere göre NEK sıklığı ve şiddeti azalmıştır ve doku analizlerinde İL-10 ekspresyonu artmış olarak bildirilmiştir (78). Anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda NEK gelişimi verilen sütteki düşük İL-10 içeriği ile ilişkili saptanmıştır (16).

5. Büyüme faktörleri: Hücre büyümesinin düzenlenmesinde etkili olan büyüme faktörleri, apoptoz oluşumunu azaltır, hücreyi hasardan korur ve onarır. "Transforming growth factor- β " (TGF- β) ile ön tedavi uygulanan bağırsak epitel hücrelerinde İL-8 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (79). Buna rağmen, NEK'li yenidoğanların bağırsak dokusunda TGF- β kontrollere göre farklı bulunmamıştır (16). Mukozal bütünlüğü korumada en önemli büyüme faktörünün "epidermal growth factor" (EGF) olduğu gösterilmiştir. EGF'nin en iyi kanıtlanmış etkilerinden biri GIS'te DNA sentezini uyarmaktır. Ayrıca

mukozal bütünlüğün korunması ve besinlerin mukozal büyüme üzerindeki dolaylı etkilerine de aracı olduğu düşünülmektedir (26). EGF intestinal mukoza hücreleri üstünde trofik ve gelişimi artırıcı etkiler yapar (80,81). EGF mamalarda yoktur ancak kolostrumda ve anne sütünde mevcuttur. Bu nedenle de anne sütü ile beslenmenin pretermelerde NEK'e karşı koruyucu olabileceği ileri sürülmektedir (24). Farelerde EGF reseptör inaktivasyonu NEK'e benzeyen bağırsak lezyonlarına neden olur. EGF katkılı sıçan sütüyle beslenen sıçanlarda NEK sıklığı ve şiddetinde azalma görülmüştür. Bu koruyucu etki İL-10'un artmış ve İL-18'in azalmış ekspresyonu ile ilişkili gibi gözükmemektedir. NEK'li preterm yenidoğanların plazma ve tükürük EGF düzeyleri NEK olmayan preterm yenidoğanlara göre düşüktür (16).

“Insulin like growth factor-I” (IGF-I) de önemli bir büyüme faktörüdür. Anne sütünde de bulunur. İnce bağırsak disakkaridaz aktivitesini ve ileusta bulunan villusların yüksekliğini artırır. NEK gelişimine karşı koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir (26).

Nitrik oksit; küçük, stabil olmayan bir serbest radikaldir. Hücrelerde enzimatik olarak L- argininden sentezlenir. NO birçok fizyolojik olayda önemli bir sinyal molekülüdür. GIS'te kan akımı düzenleyicisi, motilite düzenleyici ve endotel hücrelerin fonksiyonunda görev yapar. Trombosit agregasyonunu önleyici, mast hücrelerinden mediatörlerin salınımını engelleyici ve makrofajlar üzerinde enflamatuvar ve savunma cevaplarını değiştiren etkileri vardır. NO'nun mukozal bütünlüğün korunması ve bağırsak bariyer fonksiyonunun devamı açısından kritik bir öneme sahip olduğu düşünülmektedir (26,82). Ancak son zamanlarda yapılmış olan çalışmalar sonucunda NO'nun mukoza hücrelerini koruyucu etkisinden şüphe duyulmaya başlanmış, NEK patogenezinde eskiden düşünülen daha paradoksal bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (24). NO, nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından üretilir. NOS aktivitesinin iskemi-reperfüzyon, endotoksin ve PAF tarafından azaltıldığı gösterilmiştir (83).

Glutamin enterositler için en önemli besleyici aminoasittir. Büyüme faktörlerinin etkisini artırır ve hücrelerin büyüme ve tamir kapasitelerini olumlu yönde etkiler. Anne sütünde, formula ve inek sütünden daha fazla miktarda bulunur. Vücutta endojen olarak sentezlenebildiğinden esansiyel bir aminoasit olarak sınıflandırılmamışsa da, stres altındaki preterm yenidoğanlarda; yetersiz depolar, artmış katabolizma, parenteral beslenme solüsyonlarının glutamin içermemesi nedeniyle düşük olabileceği tahmin edilmektedir. Yapılan çalışmalarda ÇDDA'lı yenidoğanlarda enteral glutamin uygulaması sonucunda sepsis sıklığının azaldığı ve besinlerin daha iyi tolere edildiği gösterilmişse de 2006 yılında yapılmış olan Cochrane çalışmasında glutamin ilavesinin etkisiz olduğu saptanmıştır (26,84). NEK'li yenidoğanlarda plazma glutamin seviyelerini düşük bulmuş çalışmalar yanında, plazma glutamin seviyelerinin normal olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (26,85).

C. Ağızdan beslenme ve anne sütü: NEK patogenezinde enteral beslenme kritik öneme sahiptir (86). 1978 yılında Brown ve Sweet'in agresif enteral beslenme protokollerinin NEK patogenezinde katkıda bulunduğunu öne sürmelerinden beri birçok neonatolog, NEK gelişiminde beslenmeyi en önemli etken olarak kabul eder (20,35). NEK'li olguların %90-95'i enteral olarak beslenen bebeklerdir (20,21). Günlük enteral hacim artışları makul olduğu halde enteral beslenmeye karşı en ufak bir entolerans şüphesi geliştiğinde beslenmenin kesilmesi ile NEK sıklığının azaldığı gözlemlenmiştir (35). NEK, beslenmiş yenidoğanlarda beslenmemişlere göre 10 kat daha fazla görülür (25,26). Yapılan çalışmalarda hiç beslenmemiş yenidoğanlarda NEK sıklığı %6-10 arasında bulunmuştur (20). Bu çalışmalar hiç beslenmemiş veya anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda da NEK geliştiğini göstermiştir (20,25). Ancak NEK'in daha sık olarak beslenmesi hızlı artırılan preterm yenidoğanlarda geliştiği görülmüştür (21,35,87). Minimal enteral beslenenler ve hacim artışı yavaş yapılanlarda, hızlı hacim artırılanlara göre daha az NEK geliştiği gösterilmiştir (21). Beslenmenin 20 ml/kg/gün'den hızlı artırılmasının NEK sıklığını artırdığı tespit edilmiştir (25, 87). Minimal enteral beslenme veya az miktarda besini trofik etken olarak kullanıp GİS mukozasının gelişiminin sağlanması preterm yenidoğanlarda uygun bir çözüm olarak görülmektedir (88). Böylece beslenmeye tolerans artmakta, kolestaz riski azalmakta ve bağırsak trofik hormon seviyeleri artmaktadır (89).

Beslenmenin başladığı zaman ve ne ile beslenmeye başlandığı da çok önemlidir. Eğer bazı komplikasyonlar nedeniyle bağırsak bütünlüğü bozulmuşsa ve bu olaylardan kısa süre sonra beslenme başlarsa NEK gelişme riski yüksektir (20). Özellikle formula mama ile beslenme, yüksek osmolariteli besin alımı pretermelerde bağırsak hareketlerinin azlığı ve laktoz malabsorpsiyonu ile birlikte bağırsaklarda iskemi ve hasar gelişimine neden olabilir (21). Anne sütü ile beslenmenin tüm infeksiyonlara ve NEK'e karşı koruyucu olduğu kanıtlanmıştır (20,21,25). Anne sütü ile beslenmenin NEK sıklığının 32 hafta altı yenidoğanlarda 6 kat, 30 hafta altında ise 20 kat azalttığı ortaya konmuştur (21). Anne sütü içeriğindeki büyüme faktörleri, müsin, antimikrobia, antienflamatuar ve immümodülatör faktörler NEK'e karşı koruyucu etki göstermektedir (26). Koruyucu immünglobulinler özellikle salgısal IgA (sIgA) preterm bağırsakta yetersizdir (20). Bebek anne sütü ile beslenmiyorsa, anne sütünde bulunan sIgA, oligosakkarid, laktoferrin, lizozim, EGF ve immün hücrelerden yararlanamaz. Ayrıca anne sütünün osmolar yükü de düşüktür. Yoğun probiyotik içeren anne sütü *Lactobacillus* florası oluşumunu sağlayarak patojen bakterilerin kolonizasyonunu ve translokasyonunu önler (20,21). Anne sütünün önemli oranda içerdiği çoklu doymamış yağ asitleri, glutamin ve arjinin ile bağırsak mukozası üzerine trofik etki

göstermesi yanı sıra, serbest oksijen radikalleri ile ilişkili bağırsak hasarını da azaltır. L-glutamin enterositler için temel enerji kaynağıdır. Yapılmış çalışmalar sonucunda L-glutaminin deneysel NEK'de koruyucu etkisinin olduğu ve bu etkinin enflamatuvar mediatörlerin aktivitesinin önlenmesi ile yapıldığı ileri sürülmüştür. Ayrıca preterm yenidoğanların anne sütündeki PAF-AH düzeylerinin term yenidoğanların anne sütlerine göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir (21). Anne sütü ile beslenen bazı yenidoğanlarda da NEK gelişmekte ise de tüm yenidoğanlar anne sütünün bu yararından faydalanmalı ve anne sütü ile beslenmelidirler (26).

Mama alanlarda anne sütü alanlara göre 6 kat daha fazla NEK oluşmaktadır (46). Mama bakteriyel çoğalma için bir substrat görevi görmektedir. Besinlerde, özellikle lipidlerin mukozal hasara yol açarak NEK gelişimini artırdığı düşünülmektedir. Lipidlere bağlı mukozal hasarın oluşum mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte yağ asitlerinin hücre membran yapısını ve akışkanlığını değiştirdikleri düşünülmektedir (26).

D. Bakteriyel kolonizasyon ve sepsis: NEK'li hastalar genelde sepsis ile seyrederken, sepsis sırasında NEK de sıklıkla gözlenir. NEK patogenezinde bakteriyel kolonizasyon ve sepsisin majör rol oynadığına ilişkin birçok çalışma vardır. Savunma mekanizmaları yetersiz preterm bebekte, YYBÜ'de patojen bakterilerle gelişen intestinal floradan dolayı bağırsak mukoza hasarı, bakteriyel kolonizasyon ve sepsis kolaylıkla gelişebilmektedir (21).

İnsan ve diğer memelilerin GİS'i birçok mikroorganizma ile kolonize durumdadır (34). Mikroorganizmaların bilinen fonksiyonları arasında emilemeyen karbonhidratların lüminal sindirimi, bağırsak epitel hücrelerinin çoğalmasında ve bağırsak bariyer fonksiyonunda rol oynayan bütirat ve benzeri yağ asitlerinin salınımı, Paneth hücrelerinden protein salınımının uyarılması, anjiyogenez ve büyümenin uyarılması, patolojik mikroorganizmaların üremesini engelleyecek ortamın oluşturulması sayılabilir (90-93).

Bazı araştırmacılar, NEK'in patogenezinde infeksiyöz ajanların merkezi bir rol üstlendiklerini ve NEK'in, normal veya hasar görmüş bağırsağı tutan bir infeksiyöz hastalık olduğunu, çeşitli bakterilerin ve virüslerin bu hastalıkta primer ajanlar olduğunu ileri sürmüşlerdir (20). Ayrıca NEK'in patogenezinde bakterilerin rol aldığını destekleyen deliller de tespit edilmiştir. Örneğin NEK YYBÜ'de zaman zaman epidemiler şeklinde ortaya çıkmaktadır (20,25). Aynı zamanda hastalık görülen yenidoğanlarda aynı infeksiyöz ajan etken olarak tespit edilmektedir (20). Hastalığın bulaşmasını engellemeye yönelik önlemlerin alınması sonucunda epideminin sona erdiği görülmektedir. Epidemiler sırasında hastalardan ve hastalara bakım verenlerden alınan örneklerde aynı mikroorganizmalar üremektedir. Bilinen herhangi bir risk faktörü taşımayan bebeklerde de NEK gelişebilmektedir. NEK

herhangi bir perinatal hasardan uzun zaman (haftalar, aylar) sonra oluşabilmektedir. Ayrıca uygun konaklarda *Clostridium* suşlarının oral verilmesinden sonra NEK benzeri hastalık oluşmaktadır (93). Deneysel olarak endotoksin verilmesinden sonra NEK benzeri lezyonlar da oluşturulmuştur (68). Endotoksinler, TNF- α ve PAF salınımına aracılık ederler. NEK'li preterm yenidoğanların serumlarında TNF- α , PAF ve İL-6 seviyeleri yüksektir (94,95). NEK'te sıkça görülen bir bulgu olan pnömatisis intestinalis, %30 hidrojen gazı içerir. Bu gaz ise sadece bakteriyel metabolizma sonucu üretilmektedir (21,61,96,97).

Nekrotizan enterokolite sebep olan mikroorganizmayı tanımlamak çok zordur. NEK'li hastalardan alınan örneklerde üreyen mikroorganizmalar GİS florasına, nozokomial floraya, kültürün alındığı bölgeye ve önceden uygulanmış olan antibiyotik tedavisine göre değişir. Kültürlerde üreyen mikroorganizmaların patojenler mi yoksa antibiyotik tedaviye bağlı ikincil fırsatçı bakteriler mi olduğu ayırt edilememektedir (20).

Nekrotizan entrokolitli olgulardan alınan kan, dışkı, periton boşluk sıvı kültürlerinde üreyen başlıca mikroorganizmalar *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar, *Enterococci*, *Clostridium perfringens*, *Enterobakter*, *Pseudomonas aureginosa*, rotavirüs ve coronavirüs'tür (21,98,99). NEK'li hastaların kan kültürlerinde %30-35 arasında üreme olur (21). Bu mikroorganizmalar içinde; kan kültürlerinde en sıklıkla üreyen mikroorganizmalar: *Klebsiella pneumonia* ve *E. coli*'dir. Dışkı kültürlerinden en sık elde edilen mikroorganizmalar; *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. aurginosa*, Salmonella suşları, koagulaz negatif stafilokoklar (*S. epidermidis*), *Clostridium perfringens*, *C. difficile* ve *C. butyricum*'dir. Periton sıvısı kültürlerinde ise en sık; *Klebsiella* suşları, *E.coli*, koagulaz negatif stafilokoklar ve enterobakter suşları üremektedir (20). Bu mikroorganizmaların normalde patojenik olmamalarına rağmen mukozal bariyerdeki değişiklikler sonucunda işlevsel olarak patojenik olarak etki ettikleri düşünülmektedir (24).

Nekrotizan enterokolit patogenezinde bakterilerin aksine mantarların olayı başlatıcı etkenler olduğuna dair kanıt yoktur, mantarların NEK'li hastaların GİS'inde ikincil olarak ortaya çıktıkları düşünülmektedir. Geç dönemde kaybedilen birçok NEK'li hastada neden olarak *Candida* türlerine bağlı gelişen fungal septisemi sorumlu tutulmuştur (20).

Bazı NEK vakalarında mukozal hasarın toksine bağlı olabileceği yönünde kanıtlar bulunmaktadır. *C.difficile*, *C. butyricum* ve *E. coli* tarafından üretilmiş toksinler hastaların dışkılarından izole edilmiştir. Bu mikroorganizmalar iskemik dokulara yayılan zorunlu anaeroblardır. Aynı zamanda yıkıcı toksinler ve gaz üretirler. Normalde bu mikroorganizmalar yenidoğanın GİS'ini doğumdan sonraki ilk günde kolonize ederler.

Clostridium suşlarının neden olduğu bilinen ve patogenezi, klinik belirti ve bulguları NEK'e çok benzeyen iki hastalık mevcut olsa da *Clostridium* suşlarının güçlü toksinleri ile NEK'in başlatan etken mi oldukları yoksa GİS'de mevcut olan iskemiye ikincil olarak mı ortaya çıktıkları konusu netlik kazanmamıştır (20,100).

Tanı

A. Klinik: NEK hem MBS hem de sistemik belirti ve bulgularla karşımıza çıkabilir (21,22). Hastalığın ortaya çıkış zamanı gebelik yaşı ile ters orantılıdır yani NEK, gebelik yaşı ve doğum tartısı büyük yenidoğanlarda erken dönemde (doğumdan hemen sonra) ortaya çıkmaktadır (22,61,101). Gebelik yaşı 30 haftanın altında olan yenidoğanlarda hastalığın belirti verme zamanı ortalama 20 gün, 34 haftalıktan büyük yenidoğanlarda ise ortalama 5 gündür (30). Hastalık sıklıkla fizyolojik dengesizliği işaret eden, özgün olmayan klinik belirtiler verir. Bu belirtiler arasında; beslenme intoleransı, gecikmiş bağırsak boşalması, karın gerginliği ve/veya hassasiyeti, dışkıda taze veya gizli kan, letarji, tekrarlayan apne, ısı düzensizliği, bradikardi, hipoglisemi, solunum sıkıntısı veya bozulmuş kan olaşımı ve şok vardır (22,29). Erken dönemde hastalığın belirti ve bulguları özgün olmadığından NEK'ten önce sepsisten şüphelenilebilir. NEK iki farklı klinikle ortaya çıkabilir (22). Bunlardan biri selim seyirli ve daha çok gastrointestinal belirtilerin ön planda olduğu tiptir. Diğer ise hızlı başlangıçlı, dolaşım bozukluğu, solunumsal ve metabolik asidoz, yaygın damar içi pıhtılaşma, kanlı dışkılama ve çoklu organ yetmezliği ile karakterize ölümcül tipidir (22,63). Az sayıda olmakla birlikte bu tip hastalık çok hızlı ilerleyebilir ve bu vakalar genellikle 24 saat içinde kaybedilirler (20).

Hastalığın ağır şekillerinde bağırsak delinmesi, peritonit ve şok vardır (22). Çalışmaların bir kısmında NEK'in başlangıç dönemindeki bazı olguların, iyileşmekte olan RDS tablolarının ağırlaştığı gözlenmiştir (20). Olguların entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacı duyduğu gözlenmiştir. Bu klinik bozulmanın RDS'nin iyileşme aşamasında olduğu yenidoğanlarda görülmesi ise bu hastaların akciğer kapasiteleri açısından normal olmamalarına bağlanmıştır. İlk olarak Burke ve ark. (62) tarafından 1963 yılında bağırsak disfonksiyonuna ve iltahabına bağlı solunum yetmezliği tespit edilmiş, zamanla "yüksek ihtiyaca bağlı solunum yetmezliği" teriminin bu tablo için uygun bir terim olduğu düşünülmüştür. Araştırmacılar oluşmakta olan intestinal enflamasyonun metabolik ihtiyaçları arttırdığını ve bunun da sınırlı akciğer kapasitesi olan hasta yenidoğan tarafından karşılanamadığını öne sürmüşlerdir. GİS'e ait daha özgün bulgular ise görülme sıklığına göre

sırasıyla; karında gerginlik, dışkıda kan, beslenme intoleransı, kusma ve ishaldir. Vakaların çoğunda dışkıda kan vardır (20,62).

Yenidoğan servislerinde hastaların beslenme öncesi geri gelenlerinin kontrol edilmesi düzenli olarak yapılan bir işlemdir. Bu beslenme intoleransının dolaylı ölçüm yollarından biridir. Mideden geri gelenin olağan miktarı tanımlanmamıştır. Ayrıca küçük pretermelerde beslenme intoleransı ve geri gelen arasında kanıtlanmış bir ilişki yoktur. Pratikte sonda az ilerletilmiş olabilir ve midede var olan kalıntıya ulaşmıyor olabilir. Aksine sonda çok ilerletilmiş ve jejunumda olabilir. Geri geleni ölçmek için kullanılan şırınga veya sondanın yapısı nedeniyle aspire edilen hacim değişebilir. Aspirasyon sırasında sondanın ucu mide duvarına gelebilir ve bu da var olduğu halde mide içeriğinin alınamamasına neden olabilir (30).

Yenidoğanda dışkının şeklen incelenmesi NEK'in klinik sınıflamasında yer almamaktadır, ancak klinik tartışmalarda genellikle konu olur. Yapılmış olan bazı çalışmalar sonucunda NEK'li hastaların dışkılamalarının daha geç olduğu görülmüşse de bu hastaların dışkı düzenleriyle ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (30).

Hastalığın şiddeti değişken olduğundan başlangıçta fizik muayenede sadece az miktarda karın gerginliği ve hassasiyet tespit edilebilir (20). Karında gaz oluşumu arttıkça gerginlik artar ve bu da kan akımını olumsuz yönde etkiler. Karın gerginliği ve beslenme intoleransı başlangıç döneminde NEK'in en önemli klinik belirtileridir (102). Küçük preterm yenidoğanlarda karın duvarı kaslarının ince olması, hastaya bağlı birçok tıbbi aletin varlığı ve hastanın birçok ek hastalığının olması nedeniyle patolojik karın gerginliğini ayırt edebilmek zordur (31). Hastalık ilerledikçe karın palpasyonu şiddetli ağrıya neden olur, palpasyon sırasında ele sabit veya hareketli kitle, bağırsak kıvrımları veya karın duvarında krepitasyon gelebilir. Hastaların %4'ünde karın duvarında ödem ve eriteme rastlanır. Bu bulgu daha çok hastalığın geç döneminde ortaya çıkan peritonite bağlıdır (30).

1978 yılında Bell ve ark. (29) NEK kliniği için evreleme sistemi önermişler ve bu evreleme sistemi 1986 yılında Walsh ve Kleigman (30) tarafından yeniden düzenlenmiştir. Bu sisteme göre yenidoğanlar Evre I (şüpheli), Evre II (kesin), Evre III (ilerlemiş) NEK olarak ayrılmışlardır. NEK'in tedavisi ve yönetimi ile ilgili öneriler bu klinik evrelere göre yapılmaktadır (12,21,22) (Tablo 1).

Tablo 1. Nekrotizan Enterokolit Modifiye Bell Evrelemesi

EVRE	SİSTEMİK	MİDE BAĞIRSAK SİSTEMİ	RADYOLOJİK
I. ŞÜPHELİ NEK A.	letarji, ısı düzensizliği, apne, bradikardi	midede kalıntı artışı, kusma, hafif karın gerginliği, dışkıda gizli kan pozitifliği	olağan veya hafif bağırsak genişlemesi, hafif ileus
B.	yukarıdaki gibi	dışkıda taze kan	yukarıdaki gibi
II. KESİN NEK (Evre I' dekilere ek olarak) A-Hafif hasta	yukarıdaki gibi	Evre I bulguları + bağırsak sesleri alınmaz ± karında hassasiyet	bağırsak genişlemesi, ileus, pnömatozis intestinalis
B-Orta derecede hasta	yukarıdakilere ek olarak hafif metabolik asidoz ve hafif trombositopeni	yukarıdakilere ek olarak karında belirgin hassasiyet ± karın duvarı selülit veya sağ alt kadranda kitle	Evre II A bulguları + portal vende gaz ± asit
III. İLERLEMİŞ NEK (Evre II' dekilere ek olarak) A-Şok	Evre II B bulguları + ciddi apne, bradikardi, hipotansiyon, solunumsal ve metabolik asidoz, yaygın damariçi pıhtılaşma, nötropeni	Evre II B bulguları + yaygın peritonit bulguları, batında belirgin hassasiyet ve gerginlik	Evre II B bulguları + belirgin asit
B-Bağırsak delinmesi	Evre III A bulguları	Evre III A bulguları	Evre III A bulguları+ karında serbest hava

B. Radyolojik: Klinik olarak NEK'ten şüphe edildiğinde, tanıyı kesinleştirmek ve tedaviye yol göstermek için radyolojik ve laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. NEK tanısı koymada radyolojik bulgular tanıda en güvenilir yardımcılarından biridir. Tanı koyma dışında tedaviye cevap vermeyen veya klinik olarak kötüleşen olguların hastalık seyrini izlemede ve klinik yaklaşımı belirlemede seri karın filmlerinden yararlanılır (22,24,25,103).

Radyoloji tetkik olarak karın anteroposterior ve sol yan dekübitis grafileri çektirilmelidir (20). NEK'in radyolojik bulguları genellikle hastalığa özgü değildir ve filmleri yorumlayan kişiye göre bulgular değişebilmektedir (103). Karın grafilinde ileus, lineer veya kistik "pnömatozis intestinalis" (intramural gaz), portal vende gaz, pnömoperitoneum, intraperitoneal sıvı ve sabit genişlemiş bağırsak ansı NEK ile ilişkili patolojik görüntülerdir. NEK'e özgün olmayan ancak şüphe uyandıran bulgular; genişlemiş bağırsak ansları, bağırsak duvarının kalınlaşması ve artmış peritoneal sıvıdır. Radyolojik olarak NEK açısından tanı koydurucu görüntü ise "pnömatozis intestinalis"tir. Ancak hastaların ortalama %85'inde tespit edilir. Hem "pnömatozis intestinalis" hem de portal vende gaz bulguları genellikle kısa sürelidir. Radyolojik bulgular arasında portal vende gaz görüntüsü dışındakilerin hiçbiri hastanın prognozu hakkında aydınlatıcı değildir (20,22,25).

1. Bağırsak genişlemesi: NEK'te en sık ve en erken görülen bulgulardan biri (%55-100) gaz dolu birçok bağırsak ansıdır (20,103). Sıvı ve hava biriktikçe sol dekübitis pozisyonunda hava sıvı seviyeleri görülebilir. Bağırsak genişlemesinin derecesi ve bağırsak anslarının dağılımı, hastalığın şiddeti ve ilerleme hızıyla ilgilidir. Bazı vakalarda özgün olmayan bağırsak genişlemesi birkaç saat içinde NEK'i işaret eden klinik belirtilere öncülük eder (20). Eğer artmış gaz görüntüsü sadece kalın bağırsakta görülmekte ise hastanın prognozu hem kalın hem de ince bağırsağında gaz görünen vakalardan daha iyidir (25).

2. Pnömatozis intestinalis: Karın grafilinde "pnömatozis intestinalis"ın görülmesi klinik ile birlikte NEK için tanısaldır. Gaz genellikle bakteriyel metabolizma sonucu ortaya çıkmış olan hidrojenden oluşur (25,100). "Pnömatozis intestinalis" görülme sıklığı %19-98 arasında değişir ancak %14 oranında ilerlemiş NEK'li olgularda görülmez. Aksine bazı yaygın "pnömatozis intestinalis" olan vakaların hafif klinik bulguları vardır ve antibiyotik tedavisine kısa sürede cevap verirler (20,104).

"Pnömatozis intestinalis" geçicidir, klinik belirtilerden önce ortaya çıkabilir, sıklıkla erken bulgulardan biridir. Daha çok (%84) beslenmiş bebeklerde görülür. Beslenmemiş bebeklerde ise %14 oranında görülmektedir. "Pnömatozis intestinalis" bulgusu NEK'e özgü değildir, görüldüğü diğer hastalıklar; Hirschsprung hastalığının enterokoliti, süt tıkaçı sendromu, pilor stenozu, şiddetli ishal ve karbonhidrat intoleransıdır (20).

“Pnömatozis intestinalis”, radyolojik olarak iki şekilde karşımıza çıkmaktadır; kistik ve lineer. Kistik formu, granüler veya köpüksüdür ve submukozadaki gazı işaret eder. Kalın bağırsakta genellikle fekal atık ile karıştırılır (22). Kalın bağırsakta mekonyumu sebat eden yenidoğanlarda da aynı görüntü ile karşılaşılır. Lineer pnömatozis ya kistik form ile birlikte veya onun oluşumundan hemen sonra görülür. Küçük baloncuklar muskularis ve subseroza katmanlarında toplanır ve bağırsağın bir segmentinin etrafını saran bir gaz çizgisi oluştururlar (20,25). Lineer form NEK için daha özgüdür (25).

3. Portal vende gaz: Portal vende gaz, karaciğerin üstünde dallara ayrılan ve periferik uzanan lineer radyolusen alanlar olarak direk karın filmlerinde veya ultrasonografi ile görülür (22,25). Bu görüntü portal venöz sistemde dağılmış olarak bulunan gazı temsil eder. Portal vende gazın varlığı kısa sürer ve bu da sıklığının az (%9-20) rapor edilmesi ile ilgili olabilir (20,36,104). Yapılmış olan birçok çalışma sonucunda portal venöz gaz bulgusu kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Bu hastalarda %38 sıklıkla şiddetli bağırsak nekrozu gelişir ve mortalite %70 civarındadır (20,25,36). Tüm bağırsak katmanlarının tutulum varlığında portal vende gaz %61 oranında saptanmıştır. Portal vende gaz oluşması, bakteriyel işgal sonucunda bağırsak duvarında gaz birikmesi, bu gazın venöz sisteme yayılması ve portal venin dallarına göç ile açıklanır. Farklı bir görüş de bu gazın portal venöz sisteme girmiş gaz üreten bakteriler tarafından oluşturulduğu şeklindedir (20,36).

4. Pnömoeritoneum: Periton boşluğunda serbest hava bulunması bağırsakların delindiğine işaret eder ve hastaların %12-30’unda mevcuttur. Sol lateral dekübitis veya sol yan karın grafilerinde en iyi görünür. Pnömoeritoneumu belirlemek için ayakta direk karın grafisi çekmek gerekli değildir. Yatarak çekilen akciğer grafisinde karın içindeki serbest hava, falsiform ligamentin, umbilikal arter veya urakus kalıntılarının etrafını sarar. Nadiren görülen bu görüntü “futbol topu işareti” olarak bilinir (20,25). Pnömoeritoneum, çift duvar işareti ile de serbest havayı gösterir. Ameliyat sırasında bağırsak delinmesi saptanan vakaların sadece %63’ünde çekilmiş olan grafilerde pnömoeritoneum görülmüştür ki bu da birçok vakada bağırsak delinmesi olduğu halde serbest hava görülemeyebileceğine işaret etmektedir (20,103).

Ağır solunumsal sorunları nedeniyle mekanik ventilatörde takip edilmekte olan birçok hastada bağırsak delinmesi olmadığı halde pnömoeritoneum görülebileceği de akılda tutulmalıdır. Bu vakalarda barotravma, alveoler yırtılmaya ve karına hava yayılmasına neden olmaktadır. Hastanın kliniği, belirti ve bulguları genellikle havanın sebebi ile ilgili yol göstericidirler. Eğer şüphe varsa parasentez yapıp alınan sıvı analiz edilebilir. Eğer asit yoksa suda çözünebilir olan kontrast madde ile görüntüleme yapılabilir (20).

Hastanın cerrahi tedaviye ihtiyacı olduğuna klinik ve radyolojik bulguların sonucunda varılır. Pnömooperitoneum ve peritonit varlığı sıklıkla ameliyatı gerektirir (36).

5. İntraperitoneal sıvı: İntraperitoneal serbest sıvı ve bağırsak anslarının karnın ortasına doğru yer değiştirmesi, genellikle bağırsak duvarının bütünlüğünün bozulduğuna ve olası bir delinmeye işaret ederler (25). Periton boşluğunda serbest sıvıyı gösteren radyolojik bulgular; 1) gaz görüntüsü olmayan ve gergin karın, 2) karnın ortasında, etrafı opasite ile çevrilmiş gaz dolu bağırsak ansları, 3) karında artmış bulanıklık, sisli görüntü, 4) bağırsak anslarının birbirinden ayrılması. Asit ve portal vende gaz görülmesi yüksek ölüm oranı ile ilişkili bulgulardır (20).

6. Sabit genişlemiş bağırsak ansları: NEK'li hastalarda bir veya birçok genişlemiş bağırsak ansının 24-36 saat aynı pozisyonda kalmaları durumudur. O bölgenin iskemisi nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Bu hastaların büyük bir kısmında tam kat nekroz geliştiği gözlenmiş olmasına rağmen, bu durum her zaman bağırsak nekrozunu işaret etmeyebilir (20,25,103).

7. Diğer Radyolojik Yöntemler: Eğer direk grafi normal veya şüpheli ise, ultrasonografi ile karaciğer parankiminde veya portal vende gaz görüntülenebilir (103,104). Son yıllarda yapılan çalışmalarda bağırsak nekrozunu göstermek için yeni görüntüleme yöntemleri öne sürülmüştür. Bunlardan biri de manyetik rezonans görüntülemedir (MRG). NEK'li yenidoğanlara cerrahi girişim öncesi ve sonrası yapılan MRG sonucunda hastalarda; sıvı seviyeleri, genişlemiş bağırsak ansları, mezenterik ödem, bağırsak duvarı kalınlaşması ve "köpük benzeri görüntü" tespit edilmiştir. Bu görüntülerin bağırsak nekrozuna işaret ettiği düşünülmüş ve ameliyatta da bu bölgelerde gerçekten nekroz olduğu görülmüştür (105). Bu hastalarda MRG sonuçları klinik yaklaşımı değiştirmemiştir. Tüm yenidoğan yoğun bakım üniteleri MRG cihazına sahip olmadığından bu hastaların MRG için yoğun bakım dışında uzun mesafeler gitmeleri sakıncalı bulunmuştur (24).

C. Laboratuvar: NEK tanısını tek bir laboratuvar testi ile koymak mümkün değildir, ancak hematolojik ve biyokimyasal testler tanıyı desteklemek için kullanılabilirler. NEK'li yenidoğanlarda genellikle nötropeni, trombositopeni ve metabolik asidoz mevcuttur. Derin ve devam eden trombositopeni, nötropeni, koagulopati veya asidoz şiddetli hastalığın göstergesi olabilir (22,24,32).

Beyaz küre sayısı genellikle azalmış olmasına karşın artmış da olabilir. Beyaz küre sayısı azaldıkça hastalığın prognozunun kötüleştiği gösterilmiştir. Nötrofil sayısının 6000/mm³ olduğu vakalar genellikle gram negatif septisemi vakalarıdır. Nötropenin

sebeplerinin; kemik iliği baskılanması, artmış periferik kullanım ve periton sıvısına kaçış olduğu düşünülmektedir (20,24,32,33).

Preterm yenidoğanlar yaşamın ilk günlerinde plasental yetmezlik, intrauterin büyüme geriliği veya infeksiyon nedenleriyle trombositopeni riski altındadırlar. Üçüncü günden sonra gelişen trombositopeniler ise genellikle sepsis, karaciğer hastalığı, tromboz veya NEK geliştiğine işaret eder. Bu tip trombositopeni oluşumu için birçok sebep vardır, bunlar arasında iltahab bölgesinde hareketsizliğe bağlı trombosit tüketimi ve azalmış trombosit üretimi sayılabilir (106). Trombositopeni neredeyse kuraldır ve gram negatif mikroorganizmalar ve onların PAF, TNF- α , NO, diğer bazı sitokinler gibi yan ürünleri nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Yaygın damar içi pıhtılaşması NEK'te nadiren trombositopeninin tek sebebidir (20). Trombosit sayısının hızlı bir şekilde düşmesi kötü prognoza işaret eder (107,108). NEK gelişen ÇDDA'lı yenidoğanlarda hastalığın gidişinin şiddetini öngörmede trombosit sayısı yararlı olabilir (108).

Nekrotizan enterokolitte metabolik asidoz çok sık görülür. Sepsis ve hipovolemiden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bağırsak nekrozunun özgün bir belirteci değildir (20).

Akut faz reaktanlarından biri olan C-reaktif protein (CRP) seviyesi ile hastalığın ortaya çıkması ve iyileşmesi arasında bir bağ kurulmaya çalışılmıştır. Sonuç olarak CRP'nin hastalığın olduğu vakalarda pozitif olduğu ve olmadığı vakalarda negatif olduğu gösterilmiştir. Şüpheli NEK vakalarında 48 saat içinde CRP seviyesinin pozitifleşmesinin erken bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür (109). Ardışık CRP ölçümlerinin evre I NEK'in ileus veya benign pnömatosisten ayrımında ve hastalığın tedavisinde yol gösterici olarak kullanılabileceğini ve sürekli yüksek seyreden CRP değerlerinin gelişmekte olan komplikasyonları (abse, yapışıklık) veya cerrahi tedavi ihtiyacı doğduğunu akla getirmesi gerektiğini gösteren çalışmalar vardır (22,24).

Bazı çalışmalarda ise serum İL-6, İL-10 ve CRP seviyelerinin NEK'li hastalarda artmış olduğu ve İL-10'un ölen vakalarda daha da yükselmiş olduğu tespit edilmiştir (35,109).

Kritik hastalarda savunma ve hormonal sistemlerin etkileşimleri gün geçtikçe daha iyi anlaşılmaktadır. Ardışık 2-3 gün boyunca günde en az 2 kez bakılan kan şekerinin > 150mg/dl tespit edilmesi olarak tanımlanan hiperglisemi term yenidoğanlarda görülmez (110). NEK'li hastalarda hiperglisemiye sıklıkla rastlanmaktadır. Kan şekeri yüksekliğine neden olan mekanizmalar tam olarak açıklığa kavuşmamış olmasına rağmen, kan şekeri yüksekliği ile birlikte ölüm oranında artış ve YYBÜ'de kalış süresinin uzadığı görülmüştür. Hastanın klinik durumunun bozulması nedeniyle mi kötü glisemik kontrol oluştuğu, yoksa kan şekeri yüksekliğinin mi artmış hastalık ve ölüm oranına neden olduğu açık değildir (111). NEK'li

hastada kan şekeri yükselmesinin kötü bir prognostik işaret olduğu kabul edilir. Bu hastalarda kan şekerini normal seviyede tutmak için insülin kullanılabilir. Ancak hasta yenidoğanı hipogliseminin zarar verici etkilerinden korumak için çok dikkatli uygulama yapılmalıdır (110,111).

Yapılmış olan çalışmalarda NEK’li yenidoğanlarda ve sağlıklı yenidoğanlarda protein ve enerji dinamikleri açısından bir fark saptanmamıştır. Aynı zamanda NEK’in akut hastalık ve iyileşme dönemlerinde protein sentezi, yıkımı ve aminoasit oksidasyon hızları arasında fark bulunmamıştır (35).

Dışkı örnekleri, redükten madde ve gizli kan açılarından genellikle pozitifdir. Araştırmacılar bunun sebebinin NEK sırasında oluşan mukoza hasarına ikincil olarak gelişen karbonhidrat malabsorpsiyonu olduğunu öne sürmüşlerdir. Bazı araştırmacılar ise kalın bağırsaktaki bakteriyel fermentasyonun lokal D-laktat üretimini arttırdığını D-laktat seviyesinin NEK’li yenidoğanların idrarlarında ölçerek göstermişlerdir. NEK’in iyileşmesi veya hastaya antibiyotik verilmesi ile idrar D-laktat seviyesi azalmıştır. Ayrıca fermentasyon arttığında solukla atılan hidrojen seviyesi de artar. Soluk hidrojen testinin negatif sonuçlanması NEK’in %99 olasılıkla olmadığını gösterdiği için NEK tanısını dışlamada kullanılabilir (20).

Nekrotizan enterokolit ile ilgili yapılmakta olan çalışmalar erken evre NEK hastalarını diğerlerinden ayıracak ve gereksiz tetkik ve tedavilerin önlenmesini sağlayacak bir laboratuvar testi araştırmaktadır. Klinikte halen araştırılmakta olan ancak yaygın kullanıma girmemiş olan belirteçler; 1) idrar D-laktat seviyeleri 2) solukla verilen hidrojen miktarı 3) dışkıda endotoksin miktarının artması 4) plazma intestinal yağ asidi bağlayıcı protein 5) mide bağırsak tonometrisidir (32,48,112,113).

Tedavi

Nekrotizan enterokolitin özgün bir tedavisi olmadığı için destek tedavisi uygulanmaktadır. NEK tedavisi hastalığın şiddetine bağlı olarak değişir (Şekil 11). Tıbbi, cerrahi veya her iki tedaviye de ihtiyaç duyan vakalar bulunmaktadır (38). Evreleme bu konuda yol gösterici olmaktadır (34).

A. Tıbbi tedavi: Bağırsak nekrozu veya delinmesi yok ise NEK’li hastalara tıbbi tedavi uygulanır. Eğer NEK’ten şüpheleniliyorsa veya NEK olduğu kanıtlanmışsa hastanın beslenmesi kesilir ve MBS sonda ile boşaltılır (22). Tam kan sayımı, kan gazı analizi ve serum elektrolit seviyeleri tetkik edilir. Kan ve idrar kültürü alındıktan sonra, derhal geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanır (20,22,24,34). Hastadan hangi sıklıkla kan

tetiklerinin ve karın grafilerinin tekrarlanacağını hastanın kliniği belirler (34). Ancak öneriler; hastalarda yakın izlem, sık fizik muayene, 6-8 saatlik karın grafisi, serum trombosit, beyaz küre, kan gazı tetkikleri yapılması yönündedir (20,22,24). Hastanın klinik durumunun bozulması veya karın grafilerinde görüntülerin kötüleşmesi hastanın cerrahi müdahaleye ihtiyacı olduğuna işaret edebilir. Eğer radyolojik kanıt yoksa ancak hastanın kliniği kötüleşiyorsa hastaya parasentez uygulanabilir. Parasentez uygulanması için kesin gerekçe yoktur (24). Eğer parasentez sıvısı safralı, dışkılı ise veya sıvının gram boyamasında mikroorganizma görülmüşse bağırsak delinmesi açısından %100 özgündür ve cerrahi tedaviyi gerekli kılar. Eğer parasentez sıvısı olağan ise bu delinme olmadığını göstermez. Klinik veya radyolojik bulgular bağırsak delinmesi veya nekrozunu işaret ediyorsa, hastaya cerrahi girişim yapılmalıdır (114). Destek tedaviler arasında eğer klinik gereklilik varsa kalp damar sisteminin desteklenmesi (vazopressörler, hacim desteği), solunum desteği (oksijen, ventilasyon) ve hematolojik destek (kan ürünleri transfüzyonu) önerilir (22).

Nekrotizan enterokolitli yenidoğanlarda antibiyotik uygulamaları; penisilin, amioglikozid ve anaeroblara etkin bir antibiyotiğin birlikte kullanılması şeklindedir. NEK'li yenidoğanlar genellikle 1-2 haftalık olduklarından ve MBS'leri anaerobik mikroorganizmalar ile kolonize olmuş olacağından bu hastalara anaeroblara karşı etkin bir antibiyotik başlanması uygun görülmektedir (115). Eğer pnömoperitoneum tespit edilmişse veya şüpheli ise anaeroblara karşı etkin antibiyotik tedavisi mutlaka başlanmalıdır (22). Anaerob mikroorganizmalara karşı olarak klindamisin ve metranidazol kullanılmaktadır (34). Ancak bu tedavinin yararını ortaya koymuş olan kontrollü çalışma yoktur. Son zamanlarda yapılmış olan çalışmaların sonucunda NEK'li hastaların dışkı ve kan kültürlerinden koagülaz negatif stafilokok üretilmesi sonucunda bazı gruplar hastalarını vankomisin ve 3. kuşak sefalosporin ile tedavi etmeye başlamışlardır (20). NEK olduğu kanıtlanmış vakalarda üretilmiş mikroorganizmalar arasında *E.coli*, *Enterobacter sp*, *Klebsiella sp* ve koagülaz negatif stafilokoklar gibi bazı gram pozitif mikroorganizmalar bulunmaktadır. Çalışmalarda gram negatif bakterilerin ampisilin veya gentamisine dirençli oldukları görülmüştür. Bu da antibiyotik protokolünün değiştirilmesi gerekebileceğini işaret etmektedir (24). Koagülaz negatif stafilokokların, mekanik ventilatördeki preterm yenidoğanlarda solunum sisteminden, NEK'li yenidoğanlarda ise GİS'den kana geçtiği düşünülmektedir (116).

Nekrotizan enterokolitli hastalarda mantar sepsisi nedeniyle hasta kaybı sık olduğundan mantar sepsisi her zaman akılda tutulmalı ve klinik bulgularında özgül olmayan değişiklikler gelişen hastalarda ampirik olarak mantarlara karşı etkin tedavi başlanmalıdır. Kültür sonuçları tarafından desteklenmedikleri durumlarda vankomisin ve 3. kuşak

sefalosporin tedavisi, ikincil mantar çoğalmasını ve sepsis oranını arttırdıkları için kesilmelidir (20).

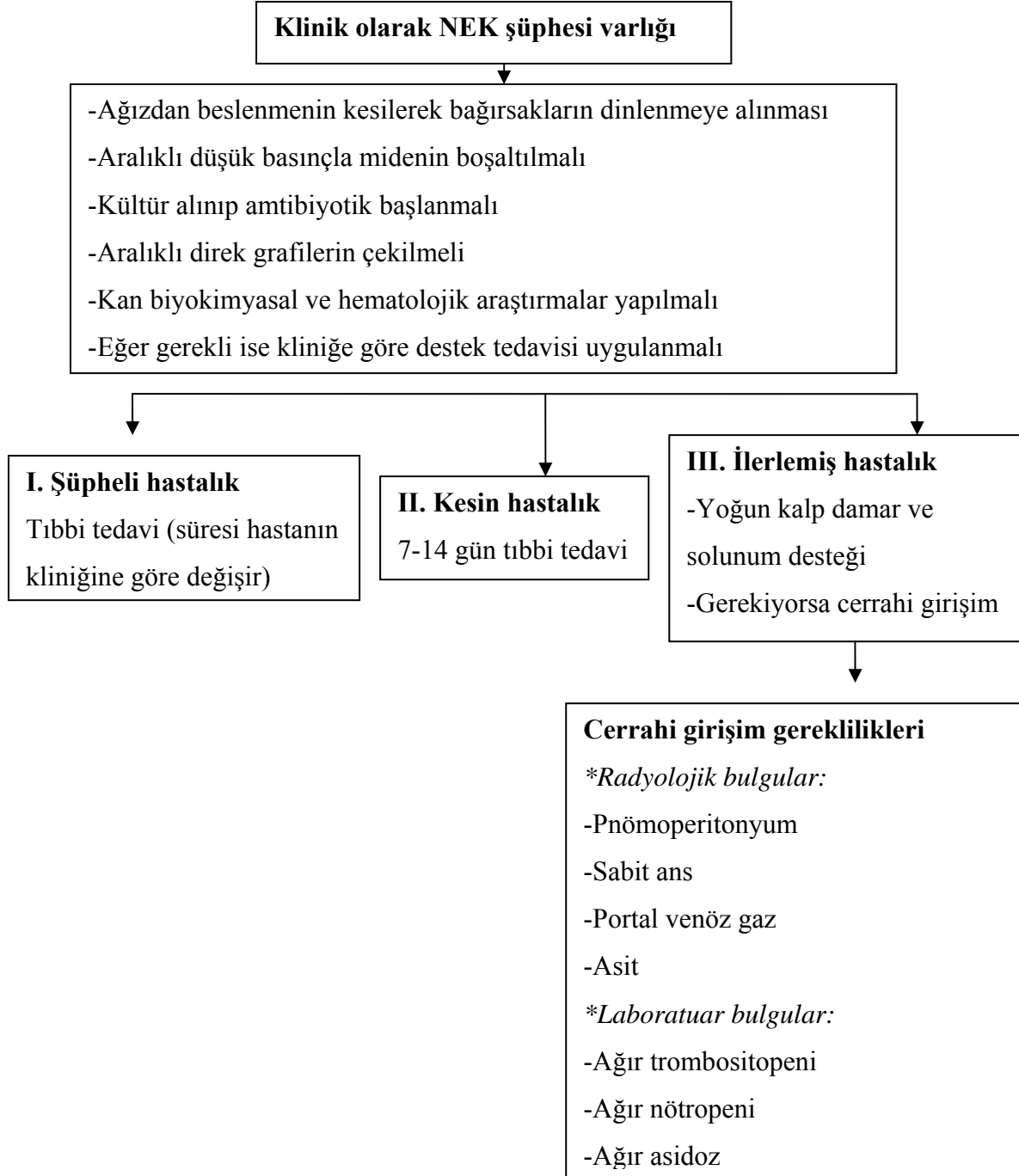
Nekrotizan enterokolitli hastalar tekrar beslenmeye başladıklarında dışkıda gizli kan ve redüktan madde açılardan takip edilmeli, bu iki ölçütten herhangi birinde pozitifleşme olması durumunda beslenmeye tekrar ara verilmelidir. Klinik gidiş, laboratuvar ve radyolojik tetkik sonuçları şüpheli NEK (Evre I) ile uyumluysa 3 gün tıbbi tedavi yapılmalı ve her gün klinik durum ve radyolojik tetkik sonuçları ile NEK'in evrelemesinin değişip değişmediği yakından takip edilmelidir. Kesin NEK tanısı (Evre II) konulmuş ise tıbbi tedaviye 7-14 gün devam edilmeli bu arada şiddetli hastalığa (Evre III) gidiş açısından hasta takip edilmelidir. Eğer şiddetli-ağır NEK tanısı konulmuş ise (Evre III) yoğun kalp damar veya solunum desteği ihtiyacı olabilir. Ayrıca olgu cerrahi girişim ihtiyacı doğabileceği öngörülerek çocuk cerrahisi ile birlikte takip edilmelidir. Cerrahi tedavi görmüş hastalar ameliyattan sonra 2 hafta beslenmemeli ve damardan antibiyotik tedavisi verilmelidir. İki haftadan sonra az miktarda beslenmeye başlanmalı ve beslenme miktarları yavaş yavaş artırılmalıdır (20-22).

B. Cerrahi tedavi: Ameliyat kararı vermek genellikle zordur. Cerrahi tedavinin evrensel olarak kabul edilmiş tek gerekli durum ise bağırsak delinmesinin bir göstergesi olan pnömoperitoneumdur (20,22). Ancak bazı radyolojik bulgular; devam eden sabit ans, portal venöz gaz, asit veya asimetrik bağırsak genişlemesine giden yaygın bağırsak genişlemesi ve ağır trombositopeni, nötropeni, asidoz gibi laboratuvar bulguların varlığı da cerrahi tedaviye ihtiyaç duyacak kadar ağır hastalığı işaret edebilir (22).

Nekrotizan enterokolit ile ilgili yapılan çalışmalar bağırsak gangreni oluşumunu işaret eden ve cerrahi girişim gerekliliğini oluşturan ölçütler arasında 1) klinik bozulma, 2) süregelen karın hassasiyeti, 3) karında eritem, 4) karında kitle, 5) ciddi mide bağırsak kanaması, 6) pnömoperitoneum, 7) direk grafide sabit geniş bağırsak ansı, 8) radyolojik olarak asit varlığı, 9) ağır trombositopeni, 10) parasentez sıvısı bulguları, 11) şiddetli pnömatozis intestinalis, 12) portal vende gaz bulunmaktadır (46-48). Bağırsak gangrenin gelişmiş olduğuna dair en güvenilir göstergeler ise; portal vende gaz, pnömoperitoneum ve parasentez sıvısında bulunanlardır (20). Ancak daha önceden sanıldığı gibi aksine, sadece portal venöz gazın varlığı ağır- şiddetli hastalığa işaret etmemektedir (22).

Pnömoperitoneum her zaman bağırsak nekrozu ile birlikte değildir ancak sadece ilerlemiş vakalarda görülür. Parasentez sıvısı bulguları da çok güvenilirdir. Direk grafide sabit genişlemiş bağırsak ansı, karın duvarında eritem, ele gelen kitlenin de güvenilirlikleri yüksektir ancak bu bulgular her vakada görülmeyebilir. "Pnömatozis intestinalis" cerrahi gerekliliği göstermesi açısından güvenilir değildir. "Pnömatozis intestinalis"li vakaların %50'si tıbbi

tedavi ile iyileşmektedirler. Geri kalan göstergelerin de görülme sıklıkları ve güvenilirlikleri azdır (20). Bu nedenle NEK tanısı ve tedavisinin yönetiminde yenidoğan uzmanları, radyolojik testleri, hastanın klinik durumunu, laboratuvar tetkik sonuçlarını birlikte değerlendirmeli, radyolog ve cerrahlarla birlikte karar almalıdırlar (22).



Şekil 11. Nekrotizan enterokolit izlem ve tedavi akışı (22)

Sağkalım

Son 30 yılda NEK 'li hastaların sağkalım oranlarında büyük artış olmuştur. Bu artışın erken tanı ve preterm yenidoğanın destek tedavisinin daha iyi olmasının bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Pretermelerde sağkalım oranları > %80 olarak belirlenmişse de aşırı düşük doğum tartılı yenidoğanlarda bu oran %41-%55 arasında değişmektedir (20,41).

Komplikasyonlar

Yüksek ölüm oranına ek olarak NEK'in uzun süreli sakatlıkları da vardır. Bunlar arasında uzun süre damardan beslenmenin getirdiği sorunlar, birden çok cerrahi işlem ihtiyacı ortaya çıkması ve kısa bağırsak sendromu sayılabilir (38). Hastanın gebelik yaşı ve doğum ağırlığı düştükçe kısa dönemde karşılaştığı sorunların sıklığı ve hayatı tehdit etme derecesinin arttığı gösterilmiştir (41).

A. Mide bağırsak sorunları: 1. Bağırsak yapışıklıkları: Bağırsak yapışıklıkları ilk olarak 1968 yılında Rabinowitz ve arkadaşları tarafından akut NEK atağı sonrası tanımlanmış olup, sıklığı %9-36 arasında değişmektedir. Tıbbi tedavi sonrası görülme sıklığı daha fazladır. Yapışıklıklar ağır iskemik hasar görmüş bölgenin iyileşmesi sırasında oluşurlar. Yapışıklığın büyüklüğü gelişmiş olan iskemik hasarlı alanın büyüklüğüne ve o bölgeye gelen kan akımının zenginliğine bağlıdır (20).

Yapışıklığın tıbbi veya cerrahi tedaviyi takip edip etmediğine bakılmaksızın en sık geliştiği bölge (%70) kalın bağırsaktır. İkinci sıklıkta (%15) etkilenen bölge ise ileumun son kısmıdır. Kalın bağırsağın en sık tutulan bölgesi splenik fleksuradır. Hastalarda genellikle tek bir yapışıklık vardır, daha sıklıkla cerrahi tedavi almış hastalarda olmak üzere birden fazla yapışıklık da gelişmiş olabilir (20).

Tıbbi tedavi ile iyileşmiş bir hastada; büyüme geriliği, makattan kanama veya bağırsak tıkanıklığı varsa yapışıklık akla gelmelidir. Eğer baryumlu görüntüleme ile hastada yapışıklık tespit edilirse hasta ameliyat edilmelidir (30).

2. Sindirim bozukluğu ve kısa bağırsak sendromu: Sindirim bozukluğu nedenleri azalmış bağırsak uzunluğu (ince ve kalın bağırsak) ve mukozal emilim alanı, enzim eksiklikleri, bağırsak hareketlerinin artması, mide asit salgısının artması, bakteriyel aşırı çoğalma, bağırsak geçişinin hızlanması, vitamin B12 ve ileumu çıkarılan olgularda safra tuzları eksikliğidir (20).

Kısa bağırsak sendromu cerrahi olarak tedavi edilmiş NEK vakalarının uzun dönemde en ciddi komplikasyonudur. Cerrahi tedavi sonucunda hayatta kalmış hastaların %23'ünde görülür (117).

3. Kolestatik karaciğer hastalığı: Kolestatik karaciğer hastalığı birçok faktör sonucu ortaya çıkmakla birlikte en önemli nedeni uzun süren damardan beslenmedir. Direkt hiperbilirubinemi, hepatomegali ve karaciğer enzimlerinin yükselmesi ile kendini gösterir. Etiyolojisinde birçok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Oluşumunda en önemli etkenlerden biri de uzun süren açlık durumudur. Tedavisi için ağızdan beslenmeye erken başlanmalı ve aynı zamanda damardan tam beslenme verilmelidir. Ağızdan az miktarda beslenme safra tuzlarının akışını sağlar ve mukozayı koruyucu ve besleyici etkisi vardır (20).

4. Tekrarlayan nekrotizan enterokolit: NEK cerrahi veya tıbbi tedavi sonrası %4-6 oranında tekrarlayabilir ve bu olguların %70'i tıbbi yöntemlerle tedavi edilebilir (114).

B. Nörogelişimsel sorunlar: Hastanede kalış süresi, ilk 1-2 yıl içindeki nörolojik gelişim ile ilişkili bulunmuştur. Bu durumun tıbbi ve sosyal olayların gelişmekte olan beyine etkisi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Şiddetli NEK atağı geçirmiş olan hastalar nörogelişimsel açıdan yüksek risk altında olduğundan, bu hastalara ilk yılda 4 ayda bir, ikinci yılda ise 6 ayda bir gelişim testi yapılması önerilmektedir (20).

Eskiden, NEK nedeniyle tedavi edilmiş hastalarda ortaya çıkmış olan nörogelişimsel geriliğin NEK'ten çok, hastanın pretermliği veya ek hastalıkları nedeniyle geliştiği düşünülürdü. Ancak son yıllarda yapılmış olan çalışmaların sonucunda hastaların nörogelişimsel bozukluklarının derecesinin geçirmiş oldukları NEK evresinin şiddeti ile uyumlu olduğu sonucuna varılmıştır ve NEK nörogelişimsel sakatlıklar açısından tek başına önemli bir etken olarak bulunmuştur. NEK geçirmiş hastaların %50'si nörogelişimsel açıdan normaldir. Ancak aşırı düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda uzun dönemdeki nörogelişimsel sonuçlar ve büyüme sonuçları hakkında yeterli veri yoktur (20,25,41).

Korunma

Nekrotizan enterokolit sıklığını azaltmaya yönelik korunma önlemleri hastalığın muhtemel patogenezi ve hastalığın şiddetini arttırdığı öne sürülen bazı muhtemel ek hastalıkları ve faktörleri azaltmaya yöneliktir. Bu amaçla geliştirilen stratejiler, ÇDDA'lı preterm yenidoğanların hem kısa hem de uzun dönemdeki sonuçlarını iyileştirmeyi amaçlamaktadır (20,22).

A. Potansiyel koruyucu stratejiler (22):

1- Kullanımda olan koruyucu yöntemler: a) enfeksiyon kontrol önlemleri, b) anne sütü, c) Ağızdan az miktarda, mukoza koruyucu beslenme.

a) İnfeksiyon kontrol önlemleri: İnfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması ile hastalığın tek tek oluşumu, yayılması önlenmekte ve sıklığı azalmaktadır. Bu önlemler arasında; doğru ve sık olarak el yıkamak, eldiven kullanmak, hastaların bez ve eşyalarının ayrı

olması, tanı almış hastaların ayrılması ve bu hastalara ayrı odalar ve hemşireler verilmesi sayılabilir (20). Çalışmalarda, hasta ile teması olan kişilere koruyucu ağızdan antibiyotik verilerek hastalığın yayılması önlenmeye çalışılmışsa da sonuçta dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkacağı endişesi ile antibiyotiklerin uzun süreli kullanımları sınırlı kalmıştır. İnfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması ile hastalığın epidemilerinin durduğu gösterilmiştir (20,118).

b) Anne sütü: Anne sütü yenidoğanda infeksiyon riskini azaltır. Anne sütü ile beslenenlerde alt solunum yolu infeksiyonları, orta kulak iltahabı, bakteriyemi, menenjit ve NEK sıklığının azaldığı gösterilmiştir (22,86,119-121). Anne sütünde salgısal IgA, az miktarda IgM ve IgG, makrofajlar, lenfositler, parçalı lökositler ve trofik besinler gibi pek çok hücrel ve salgısal infeksiyon karşıtı etmenler bulunmaktadır (20,34). Anne sütü ayrıca immünolojik olarak aktif bazı proteinler de içerir. Bu proteinler bakterilerin parçalanmasına neden olurlar veya bağırsak mukozasına trofik etkileri vardır. Bunlar arasında; kompleman sistemi üyeleri, laktoferrin, lizozim, transferin, interferon, göç önleyici faktör, EGF, α -fetoprotein ve oligosakkaritler bulunur. Anne sütü asidik bir ortam yaratarak, *E.coli*'nin üremesini de engellemekte, yarışmalı olarak çoğalan *Lactobacillus bifidus*'un çoğalmasına yardım etmektedir. Ayrıca *E.coli*'nin çoğalması için gerekli olan demiri bağlamaktadır (20).

Anne sütü ile beslenmenin NEK'e karşı koruyucu olduğu ve anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda formula mamalar ile beslenenlere göre nekrotizan NEK'in oranının daha az görüldüğü yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Ancak araştırmacılar diğer bir anneden alınmış verici sütünün, kendi anne sütü kadar koruyucu olup olmadığı konusunda fikir birliği içinde değildirler. Süt pastörize edildiğinde bu koruyuculuk ortadan kalkmaktadır (20,22,121).

c) Beslenme önerileri: NEK'in beslenen yenidoğanlarda daha sık görüldüğü ve bağırsak boşluğunda kalan besinin mikroorganizmalar için de besin görevi gördüğü kabul edilmektedir (20).

Pretermlik veya başka ek hastalıkları olan düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar hayatlarının ilk 7-10 günü beslenmezler. Bu dönemde parenteral olarak beslenen bu hastalar, eğer NEK varlığı yönünde belirti ve bulgu geliştirmezlerse az hacimle beslenmeye başlarlar ve beslenmeleri yavaş yavaş arttırılır. Beslenmenin sıklığı, tipi ve yoğunluğu ile ilgili kabul edilmiş evrensel kurallar yoktur. Ancak birçok uzman kalorisi düşük mama ile yavaş bir şekilde beslemeye başlar. Eğer hastanın geri gelenleri veya NEK ile ilgili klinik belirti veya bulgusu oluşursa beslenme durdurulur ve hasta tekrar değerlendirilir (20).

Besinlerin başlanması ile ilgili kararlar verilirken hatırlanması gereken besinlerin bağırsak savunması ve gelişiminde rol oynamasıdır. Besleyici olmayan besinler örneğin EGF

ve poliaminler, bağırsak epitel büyümesini arttırmaları. Ayrıca bazı besinler örneğin glutamin, arjinin ve omega 3 yağ asitleri gibi proenflamatuar aktivasyona karşı etki ederler. Bu yüzden bağırsak atrofisine ve iltahabi yanıtın artmasına neden olan uzamış bağırsak dinlenmesi yerine trofik beslenme önerilir. Trofik beslenme sindirim hormonlarının salınımını, sindirim ezimlerinin etkinliğini, bağırsak kan akımını ve hareketlerini artırır. Erken dönemde başlanan trofik beslenen ile beslenmeyen yenidoğanlar karşılaştırıldıklarında, trofik beslenen yenidoğanların beslenmeyi daha iyi karşıladıkları, büyümelerinin daha iyi olduğu ve hastanede yatış sürelerinin azaldığı saptanmıştır. Erken trofik beslenme NEK gelişmesine katkı sağlanmamaktadır (20,22).

Birçok uzman beslenmenin dikkatlice düzenlenmesi ile NEK gelişiminin önlenilebileceğini düşünmektedir. Bazı çalışmalar ise beslenmenin artırılma hızının NEK gelişiminde en önemli faktörlerden biri olduğu sonucuna varmışlardır. Ancak çalışmalar hangi beslenme yönteminin en iyisi olduğunu henüz tam olarak ortaya koyamamıştır (20,22).

2- Üzerinde araştırma yapılması gerekenler: a) probiyotikler ve prebiyotikler, b) doğum öncesi steroidler, c) oral immunoglobulin preparatları, d) ağızdan verilen antibiyotikler, e) mamaların asitleştirilmesi, f) iltahabi araçların karşıtları.

a) Probiyotikler, prebiyotikler ve diğer bakteriyel metabolitler: Bakteriyel çoğalma birçok bağırsak hastalığının gidişini etkileyebildiğinden, probiyotikler ümit vadeden koruyucular olarak ortaya çıkmışlardır. Probiyotikler, yeterli sayıda sindirildiklerinde temel beslenmenin dışında sağlık açısından yararları da olan yaşayan mikroorganizmalardır. Koruyucu olarak sık kullanılan mikroorganizmalar arasında; *Lactobacilli*, *Bifidobacterium* ve *Saccharomyces*'ler vardır. Klinik deneylerde probiyotiklerin NEK sıklığını ve şiddetini azalttıkları gösterilmiştir. Ancak bu yararlı etkinin klinikte kullanılabilmesi için çalışmalar henüz yeterli değildir. Bazı hastaların probiyotik verilmesi sonrası yaygın hastalığa yakalandıkları da rapor edilmiştir (20,22,122,123).

Diğer bir koruyucu yöntem ise, uzun zincirli karbonhidratlar veya müsinler gibi sindirilemeyen besinsel maddeler olarak tanımlanan prebiyotiklerdir. Bunlar yararlı bakterilerin üremesini desteklerler. Çalışmalar sonucunda prebiyotik içeren mamalarla beslenmiş preterm yenidoğanlar, olağan mamalarla beslenmiş yenidoğanlarla karşılaştırıldıklarında hastaların dışkılarında *Bifidobacterium*'ların arttığı ve hastalık oluşturan bakterilerin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca prebiyotiklerle tedavinin konak savunma işlevine de olumlu etkisi olabilir. Prebiyotikler mikroorganizma içermediklerinden, probiyotik tedaviye göre daha az risk taşırlar. Ancak prebiyotikler fazla gaz çıkarma ve ishal gibi yan etkilerle de ilişkili bulunmuşlardır (22).

Bir başka koryucu uygulama, bakteriyel metabolitlerin veya kalın bağırsaktaki yararlı bakteriler tarafından karmaşık karbonhidratların parçalanması sonucu ortaya çıkarılan yağ asidi olan bütirat kullanımınıdır. Bütirat kalın bağırsak hücreleri için önemli enerji kaynağıdır ve bağırsak hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasında, iltahabın bastırılmasında ve hücre ölümünde rolü vardır. Bütirat ve diğer küçük moleküllü ürünler olağan floranın ve dışarıdan alınan probiyotik ve prebiyotiklerin bazı yararlı etkilerini gösterebilirler ve güvenli bir tedavi seçeneği olabilirler. Bütirat enflamatuvar bağırsak hastalığında sınırlı bir şekilde uygulanmaktadır. Buna karşın henüz bu maddeler ile yenidoğanlarda yapılmış yeterli sayıda çalışma yoktur (22).

b) Doğum öncesi steroidler: Glukokortikoidlerin bağırsak mukoza hücrelerinin ve bağırsak engel işlevlerinin olgunlaşmasını sağladığı gösterilmiştir. Glukokortikoidlerin ayrıca PAF'ın enzimatik yıkımını artırarak, iltahabi cevabı azalttıkları da düşünülmektedir. Çalışmalar sonucunda glukokortikoidlerin doğum öncesi verilmesinin daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (20,124).

c) Oral immunoglobulin preparatları: Preterm yenidoğanların bağırsaklarında koruyucu immünglobulinler özellikle salgısal IgA eksiktir. Eğer yenidoğan anne sütü ile beslenmiyorsa, eser miktarda IgA ve bağırsak IgG ve IgM'e sahiptir. Yenidoğan sıçanlarda yapılmış olan çalışmalarda enteral IgA verilmesi ile NEK'te bağırsak hasarının azaldığı gösterilmiştir. Salgısal IgA'nın bağırsak duvarında bir koruyucu boya olarak görev görüp, bakterileri bağlayarak onların bağırsak mukozasına yapışmalarını önlediği düşünülmektedir (20,22).

d) Sindirilemeyen antibiyotikler: Bakteriyel çoğalmayı önlemek ve NEK gelişimini engellemek için bağırsaklardan emilmeyen geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmıştır. Ancak çalışmalar sonucunda antibiyotik kullanımının NEK veya sorunlarını azaltmadığı görülmüştür. Ayrıca kullanılan antibiyotiklerin hastaya yan etkileri ve dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına neden olması bu uygulamadan vazgeçilmesini sağlamıştır (20).

e) Mamaların asitleştirilmesi: Yapılmış olan bazı çalışmalar sonucunda, yenidoğanlara verilen mamaların asitleştirilmesi (pH:2.5-5.5) ile midede bakteriyel çoğalmamını ve NEK sıklığının azaldığı tespit edilmiştir (20).

f) İltahabi araçların karşıtları: PAF'ın etkileri reseptör aracılıdır ve PAF reseptör karşıtı olduğu ileri sürülen birçok madde tanımlanmıştır. Bunlardan ikisi WEB2086 ve SRI 63-41'in sıçanlarda endotoksin ve hipoksi ile oluşturulmuş olan NEK'e karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. İnsan yenidoğanlarında PAF karşıtları ile ilgili yapılmış bir çalışma yoktur (20,125).

İnterlökin-11'in bağırsak mukoza engeli işlevini artırdığı ve mukoza üstünde EGF gibi besleyici bir etkisi olduğu görülmüştür. EGF ise NO sentezini azaltır ve bağırsak engeli işlevini artırır. "Transforming growth factor-beta" (TGF- β) gibi büyüme faktörleri de bağırsak engelini güçlendirmektedir (20).

Yukarda adı geçen koruyucu önlemlerin bazılarının uygulanmasına rağmen NEK sıklığı son yıllarda azalmamıştır. Hastalığa karşı koruyucular ile ilgili çalışmalar son yılların en sık çalışılan konular olmuştur (20). Bu etkenlerin NEK kliniğinin ortaya çıkmasına neden olan iltahabi şelalenin basamaklarını durdurmaları umulmaktadır. Ancak bu etkenler henüz gelişme aşamasında olup, ayrıca pahalıdırlar ve yan etkileri tam bilinmemektedir (34). Günümüzde henüz koruyucu stratejilerin uygulanma şekilleri ile ilgili herhangi bir kullanım önerisi yoktur (22).

"CALPROTECTİN"

"Calprotectin" vücutta en fazla nötrofil sitoplazmasında ve monositlerde olmak üzere tüm doku ve sıvılarda bulunan bir proteindir (126-128). 1970'lerin sonlarından beri bilinmektedir. O dönemde insan nötrofil granülositlerinin sitozollerinin, agaroz jel elektroforezinde belirgin bir bant oluşturması sonucu keşfedilen bu maddeye "L1 protein" adı verilmiştir (129,130). Bu proteinin saflaştırılması için yapılan çalışmalarda maddenin 36kDa ağırlığında olduğu, bir hafif (8 kDa) ve iki ağır (14 kDa) alt birimden oluştuğu ve kalsiyum bulunan ortamlarda proteazlara dirençli olduğu gözlenmiştir (129,131). Farklı araştırma grupları aynı dönemlerde keşfettikleri bu proteine "L1 protein", "p8,14", "myelomonocyte related protein-8", "myelomonocyte related protein-14", "calgranulin A ve B" ve "kistik fibroz antijeni" olarak adlandırmışlardır (129). "Calprotectin" ise proteinin kalsiyum bağlayıcı, mikroplara ve bağırsak solucanlarına karşı koruyucu özelliklerini içeren ve en fazla kullanılan isimdir (132).

"Calprotectin", S-100 protein ailesindedir. S-100 protein ailesinin kalsiyum bağlayan üyeleri hücre içi sinyal iletilerinde karmaşık rolleri vardır. "Calprotectin" biyolojik olarak birçok farklı görevi olan bir proteindir. "Calprotectin" in görevleri arasında; hücre içi sinyal iletimi, kalsiyuma bağımlı hücre iskeletini oluşturan yapılarla bağlantı oluşturma, mikroplara karşı etkinlik, nötrofil savunması, immünglobulin üretiminin uyarılması, kemotaktik faktör etkisi, nötrofil göçü durdurucu etkisi, iltahabi olaylarda düzenleme, miyelomonositik hücre farklılaşma belirteçliği, hücre ölümünü başlatma ile hücre zararlı etki, romatoid artrite karşı koruyucu etki sayılabilir (128,133).

“Calprotectin” ve alt birimleri iltahabi, mikrop ve hücre çoğalması karşıtı olaylarda düzenleyici rol oynamaktadırlar. İltahabi olayların akut fazında “calprotectin”in diğer akut faz belirteçleri olan CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, nötrofil sayısı ile uyumlu olarak arttığı görülse de hayatı tehdit eden ciddi infeksiyonlarda “calprotectin” seviyelerinin anlamlı olmadığı bulunmuştur. Sonuçta bu ölçütlerin, iltahabi sürecin farklı yönlerini yansıttığı düşünülmektedir (128).

“Calprotectin”in mikrop karşıtı etkisinin çinko bağımlı metalloproteinazlar gibi bazı enzimleri baskılaması nedeniyle olduğu düşünülmektedir (126,128). Çinko bağımlı metalloproteinazlar ovulasyon ve embriyonik gelişimden, malign hastalığın başlaması ve ölüme kadar hayatın birçok döneminde rol alan önemli enzimlerdir. MMP birçok sitokini uyarır. Bunlar arasında; IL-1, TNF- α , Fas ligand ve TGF- β yer alır. Böylelikle MMP’ye, ani ve süregen iltahaplaşma, tümör hücre yayılması, hücre ölümü ve makrofaj kemotaksisi gibi işlevlerde önemli rol oynarlar. Aynı enzimlerin bakterilerde de var olduğu bilinmektedir (131,134). Bakteriler tarafından üretilen MMP, doğrudan olarak insan MMP’lerini uyararak veya membrana bağlı sitokinlerin veya sitokin reseptörlerinin salınmasına neden olarak doku hasarı oluştururlar. “Calprotectin”, MMP ile çinko için yarışarak birçok patofizyolojik olayda önemli rol oynar (126,128,133). Araştırmalar sonucunda “calprotectin”in çinko ilgisinin MMP’ye göre çok düşük olduğu ve MMP’nin baskılanması için çok yüksek miktarda “calprotectin” gerektiği görülmüştür. Ancak enflamasyon bölgesinde sayılamayacak kadar çok lökosit olduğu düşünülürse “calprotectin” düzeyinin binlerce kat arttığı tahmin edilmektedir. Çinkonun bakteriler için de yaşamsal olduğu bilinmektedir ve fazla miktarda “calprotectin” salınımının mikropların çoğalmasını ve bunun sonucunda oluşabilecek iltahap ve doku hasarının önlenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir (133).

“Calprotectin” keşfedildiği tarihten itibaren birçok hastalıkta artmış bulunmuştur. Bunlar; romatoid artrit, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematosus, kistik fibroz, akut ve kronik akciğer hastalıkları, yassı hücreli akciğer kanseri, kalın bağırsak kanseri, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, mide bağırsak mukozası iltahabı, böbrek taşları, oral mukozanın iltahabi hastalıkları, santral sinir sisteminin iltahabi hastalıkları, HIV infeksiyonu, infeksiyöz veya infeksiyöz olmayan ateşli hastalıklar, akut miyokardiyal enfarktüs ve cerrahi işlemlerdir (128,130).

“Calprotectin”in serum/plazma, ağız, beyin omurilik, sinovial sıvılarda, idrar ve dışkıda seviyeleri ölçülmüştür (128). Dışkıdaki “calprotectin”, bağırsak boşluğuna beyaz küre göçünü yansıtır ve bağırsakta mukozal iltahabın doğrudan göstergesi olarak kabul

edilmektedir. Bu nedenle “calprotectin”e “bağırsağın eritrosit sedimentasyon hızı” da denilebilir. Dışkıda “calprotectin” ölçümü, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi'nden (FDA) onay almamıştır ve sadece araştırma amaçlı kullanılmaktadır. Dışkıda “calprotectin” seviyesindeki yükselmeler; enflamatuvar bağırsak hastalıkları, infeksiyonlar, polipler, kanserler veya nonsteroid antienflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kullanımı nedenleriyle görülebilir. Ardı ardına yapılacak ölçümlerle MBS hastalıklarının alevlenmesini, yeni ve deneysel ilaçların bu hastalıkların tedavisindeki başarısını göstermede yararlı olabilir. Dışkıda calprotectin düzeyi, ülseratif kolit hastalığının alevlenmesinin histolojik ve endoskopik derecelendirilmesinde, altın standart olan 111 indium işaretli lökosit ekskresyonu ile yüksek bir ilişki göstermektedir. Oda sıcaklığında 3-7 gün değişmeden kalması, ağrıya yol açmaması, basit, güvenilir ve ucuz olması da olumlu yönleri arasındadır (126,130,135).

Sıklıkla kullanıldığı araştırmalar; enflamatuvar bağırsak hastalığı (EBH) (136-139), irritable kolon sendromu ve MBS infeksiyonunun ayırımı (140), EBH alevlenme olasılığının belirlenmesi (141), EBH yönetimi sırasında endoskopi yapılması gereken çocukların belirlenmesidir (142).

Araştırmalarda, dışkıda “calprotectin” düzeyleri ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle ölçülmüş ve genel olarak erişkinlerde <50 µg/gram dışkı (veya <50mg/kg dışkı); normal, <100µg/gram dışkı; sınırda, >100µg/gram dışkı; pozitif olarak kabul edilmiştir (141).

Test sonuçlarının yorumlanması : <50 µg/gram dışkı; normal, 50-150 µg/gram dışkı; bağırsakların orta derecede iltahabı (infeksiyon sonrası EBH, infeksiyon, besin allerjileri, NSAİİ kullanımı nedenleriyle olabilir), >150 µg/gram dışkı; bağırsakların ciddi derecede iltahabı (EBH, infeksiyon, NSAİİ kullanımı, polipler, adenomlar veya kalınbağırsak kanseri nedenleriyle olabilir) göstermektedir ve artışın nedenini bulmak için ileri inceleme yapılmalıdır. >250 µg/gram dışkı; mukoza iltahabı ile birlikte ülseratif kolit gibi aktif hastalığın varlığını göstermektedir (141).

Sağlıklı term yenidoğanlarda yapılan çalışmalarda dışkıda “calprotectin” düzeyleri, çocuk ve erişkinlerden yaklaşık 5 kat daha fazla bulunmuştur ancak yenidoğanlarda normal değerlerin sınırlarını belirleyecek sayıda çalışma yoktur (133).

Literatürde “calprotectin”in NEK tanısında kullanılması konusunda az sayıda çalışmaya rastlanmıştır (5,6,9-11,143). Bu çalışmalarda klinik olarak NEK tanısı almış olan hastaların aynı yaştaki kontrollere göre dışkı “calprotectin” düzeylerinin çok yükselmiş olduğu gösterilmiştir (5,10,11,143). “Calprotectin”in dışkıda varlığı ise bağırsak mukozasındaki olası yetersiz kanlanmaya bağlı hasara ve buna bağlı nötrofillerin bağırsak

boşluğuna kolaylaşmış geçişine bağlanmıştır (6,143). Bu nedenle “calprotectin” NEK’in bir belirteci olabilir ve eğer yukselişi klinik belirti ve bulgulardan önce gerekleşiorsa klinikte daha da faydalı olabilecektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Aralık 2005-Aralık 2006 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesinde takip edilen 36 gebelik haftası ve öncesinde doğan tüm olgular ileriye dönük olarak çalışmaya alındı. Belirgin (majör) anomali, ağır hipoksi, ağır kardiyorespiratuar hastalığı olan yenidoğanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma öncesinde yerel etik komite onayı alındı (Ek-1). Ailelere bilgi verilerek izin alındı (Ek-2). Çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (TÜBAP-743) olarak kabul edilip, desteklendi (Ek-3).

Yenidoğan Ünitesine kabul edilen ve 36 gebelik haftası veya öncesinde doğan tüm yenidoğanların doğum öncesi, doğum ve doğum sonrası döneme ait bilgileri ebeveynlerden alınan öyküye, annenin hasta izlem kayıtlarına, hastanemizde doğmayıp, dışarıdan gönderilen hastaların epikriz bilgilerine göre belirlendi.

Doğum öncesi öyküde; anne yaşı, baba yaşı, annede diyabet, idrar yolu enfeksiyonu, preeklampsi, eklampsi, kronik hipertansiyon, EMR, koryoamniyonit, tokoliz uygulaması, doğum öncesi steroid uygulaması, annenin gebeliği süresince ilaç kullanıp kullanmadığı, hangi ilaçları kullandığı, annenin gebeliği süresince sigaraya maruz kalıp kalmadığı, Doppler kan akım çalışma sonuçları araştırıldı. Doğum dönemine ait özelliklerden doğum şekli, doğum yeri, Apgar skorları, cinsiyet, doğum ağırlıkları belirlendi. Doğum sonrası yenidoğanların gebelik haftaları Ballard Skolama sistemi ile fizik ve nörolojik ölçütlere uygun olarak belirlendi (144). Yenidoğanlar Lubchenco eğrisi üzerinde gebelik yaşları ve doğum tartılarına uygun olan intrauterin büyüme durumları haftasına uygun [Appropriate for gestational age (AGA)], haftasından düşük [Small for gestational age (SGA)], haftasından yüksek [Large for gestational age (LGA)] olarak tanımlandı (12). Yenidoğanların takipler

sırasında gelişen sorunları kaydedildi. Doğum sonrası sürfaktan verilip verilmediği, doğum sonrası ilk 2 saatteki kan gazı değerleri, oksijen ve/veya mekanik ventilasyon alma süresi, ibuprofen, eritromisin, teofilin tedavisi, fototerapi alıp almadığı, dışkı örneklerinin alındığı günlerde enteral ve parenteral verilenlerin içeriği ve miktarları, dışkı alındığı günlerde ağızdan ve damardan beslenme oranları, NEK öncesi hastaya antibiyotik verilip verilmediği, NEK döneminde trombositopeni veya trombositoz gelişip gelişmediği, kan kültürlerinde mikroorganizma üreyip üremediği, doğum sonrası hipertansiyon, İVK gelişip gelişmediği, steroid verilip verilmediği, işitme muayenesinin sonuçları hastanede yatış süreleri, ölüm olmuşsa, ölüm günü kayıt edildi. Preterm bebeklerin RDS Tip 1, KAH, ROP, polisitemi, apne, işitme sorunları gibi diğer sakatlık nedenleri de değerlendirildi. NEK tanısı hastanın klinik, radyolojik ve laboratuvar belirti ve bulguları değerlendirilerek modifiye Bell sınıflamasına göre tanımlandı (30). RDS Tip 1 tanısı klinik olarak, preterm bebeklerde doğumdan sonra 4-6 saat içinde başlayan ve 24 saatten uzun süren taşipne, artan oksijen ihtiyacı, interkostal çekilmeler, inlemeli solunum olması ile konuldu (13). KAH tanısı gebelik yaşı, doğum sonrası 28. gün ve/veya postkonsepsiyonel 36. haftadaki oksijen ihtiyacına göre belirlendi (15). ROP tanısı uluslar arası sınıflamaya (evre I-V) göre tanımlandı (12). Kesin sepsis tanısı kan kültüründe üreme olması ile, apne tanısı 15-20 sn üzerinde solunum durması ve buna kalp tepe atımında azalma ve renk değişikliğinin eşlik etmesi ile konuldu (13). İşitme taraması uyarılmış otoakustik emisyon tekniği ile yapıldı. Yüzde 50'nin altında cevap alınması işitme yetersizliği olarak değerlendirildi.

Olgular iki grup olarak değerlendirildi.

Grup 1: NEK gelişen grup

Grup 2: NEK gelişmeyen grup (kontrol grubu)

Örneklerin Alınması ve Çalışma Yöntemi

Çalışmaya alınan tüm olgulardan doğum sonrası 1, 7, 14 ve 21. günlerde ayrıca NEK gelişen olgularda NEK'in geliştiği gün, 3. gününde ve 7.gününde hastaların bezlerinden dışkı örneği alınarak "calprotectin" düzeyleri ölçüldü. Dışkılar alındıktan sonra -20°C'de saklandı. Dışkı örneğinin alındığı günlerde; o gün hastanın beslenip beslenmediği, hastanın ağızdan aldığı hacim, aldığı toplam sıvı miktarı (ağızdan ve damardan), ağızdan aldığı miktarın damardan aldığı miktara oranı, CRP değeri (aynı günkü veya yoksa bir gün önceki veya bir gün sonraki), karın bulguları olup olmaması, dışkısında kan varlığı, oksijen alımının devam edip etmediği, antibiyotik kullanımı ve steroid kullanımı kaydedildi. "Calprotectin" düzeyi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda BİO-TEK EL309 cihazı

kullanılarak ELISA yöntemi ile Nycotest Phical ELISA kiti (Calpro AS, Oslo, Norveç) kullanılarak saptandı. Her dışkı örneğinden yaklaşık 100 mg dışkı alındı ve her birine dışkı “extraction buffer” eklendi. Örnekler daha sonra homojenize edilerek ve santrifüj edildi. Süpernatantlar çift olarak ölçüm tabağına kondu. Kör, standartlar ve “calprotectin” kontrolleri her çalışmaya dahil edildi. Optik yoğunluklar 405 nm dalga boyunda okundu ve fekal “calprotectin” standart eğriden hesaplanarak mikrogram/gram dışkı olarak sonuçlandırıldı. Kitin çalışma içi ve çalışmalar arası katsayı değişkenliği (intra-assay ve inter-assay coefficient variation) sırasıyla 2,1 ve 5,1 aralığında idi.

İstatistiksel Değerlendirme

Değerler uygulanan istatistiksel teste göre ortalama \pm standart sapma (SD), ortanca, minimum-maksimum veya olgu sayısı (%) olarak verildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında verilerin normal dağılımı değerlendirilerek univariate analizlerden bağımsız örneklerde T testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. NEK gelişen ve gelişmeyen gruplarda niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testine başvuruldu. Her iki grubun kendi içerisinde seri olarak alınan “calprotectin” değerlerinin karşılaştırılmasında bağımlı gruplarda T testi uygulandı. İki parametre arasındaki ilişkiyi ortaya koymada ise Spearman veya Pearson korelasyon testi kullanıldı. Tek yönlü istatistiksel değerlendirmelerden sonra dışkı “calprotectin” ile ilişkili bağımsız faktörleri (mekonyum “calprotectin” düzeyi ile ilişkili olduğu öne sürülen anneye, doğum ve doğum sonrası döneme ait özellikler ve mekonyum sonrası örneklerde “calprotectin” düzeyi ile ilişkili olduğu öne sürülen etmenler) ortaya koymak için çok yönlü lojistik regresyon testi uygulandı. İkinci, 3. ve 4. dışkı “calprotectin” değerleri için çan eğrisi yapıp, %97,5’in üzerinde değerlere sahip olgular incelendi. İstatistiksel değerlendirmeler Minitab Release 13 yazılım programı (Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Bilgi İşlem Merkezi, lisans no: WCP 1331.00197) kullanılarak yapıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışma, Aralık 2005-Aralık 2006 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesinde takip edilen 36 gebelik haftası ve öncesinde doğan 101 olgu üzerinde gerçekleştirildi. Olgular NEK gelişen ve gelişmeyenler olarak iki gruba ayrıldı. NEK gelişen (Grup 1) 33 olgu, NEK gelişmeyen (Grup 2) 68 olgudan oluştu. Grup 1'deki 33 olgunun 13'ü (%39,3) Evre I, 19'u (%57,6) Evre II, 1'i (%3,1) Evre III NEK'idi. Grup 1'deki olguların 7'si (%21) 2 kez NEK atağı geçirdi.

Olguların Demografik, Doğum Öncesi, Doğum Dönemi, Doğum Sonrası Özellikleri

Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Buna göre grupların ortanca gebelik haftaları Grup 1'de 30 (26-35) hafta, Grup 2'de 34 (26-36) hafta idi. Grup 1'de ortanca gebelik haftası Grup 2'ye göre anlamlı derecede küçüktü ($p<0,001$) (Şekil 12).

Ortanca doğum tartısı sırasıyla Grup 1'de 1185 (750-2640) gram, Grup 2'de 1737 (450-2740) gram idi. Grup 1'in ortanca doğum tartısı Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p<0,001$) (Şekil 13).

Tablo 2. Çalışma gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

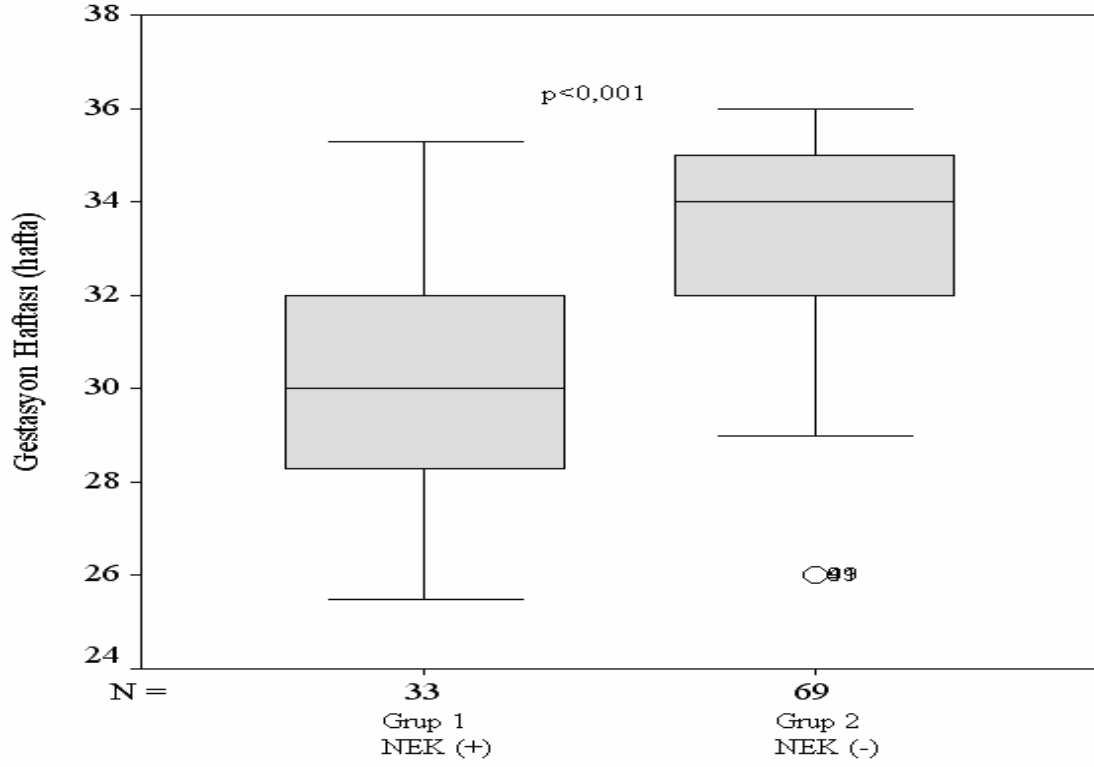
	Grup 1 (NEK +) (n=33)	Grup 2 (NEK -) (n=68)	P
Gebelik haftası*	30 (26-35)	34 (26-36)	p<0,001***
Doğum tartısı*	1185 (750-2640)	1737 (450-2740)	p<0,001***
Cinsiyet (Erkek)**	17 (51,5)	34 (50)	p=0,888****
AGA**	23 (69,7)	60 (88,2)	p=0,02****
SGA**	10 (30,3)	8 (11,8)	
Doğum şekli (NSVY)**	7 (21,2)	19 (28,4)	p=0,444****
Doğum yeri (TÜTF)**	32 (97)	62 (91,2)	p=0,423****
Hastanede kalım süresi*	50,7 (12-116)	17,8 (6-67)	p<0,001***
Ölüm**	5 (15,2)	3 (4,4)	p=0,071****

*Ortanca (minimum-maksimum); **Olgu sayısı (%); ***Mann-Whitney U Testi; ****Ki-Kare testi; **NEK**; Nekrotizan enterokolit; **AGA**: Appropriate for gestational age; **SGA**: Small for gestational age; **NSVY**: Normal spontan vajinal yol; **TÜTF**: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi.

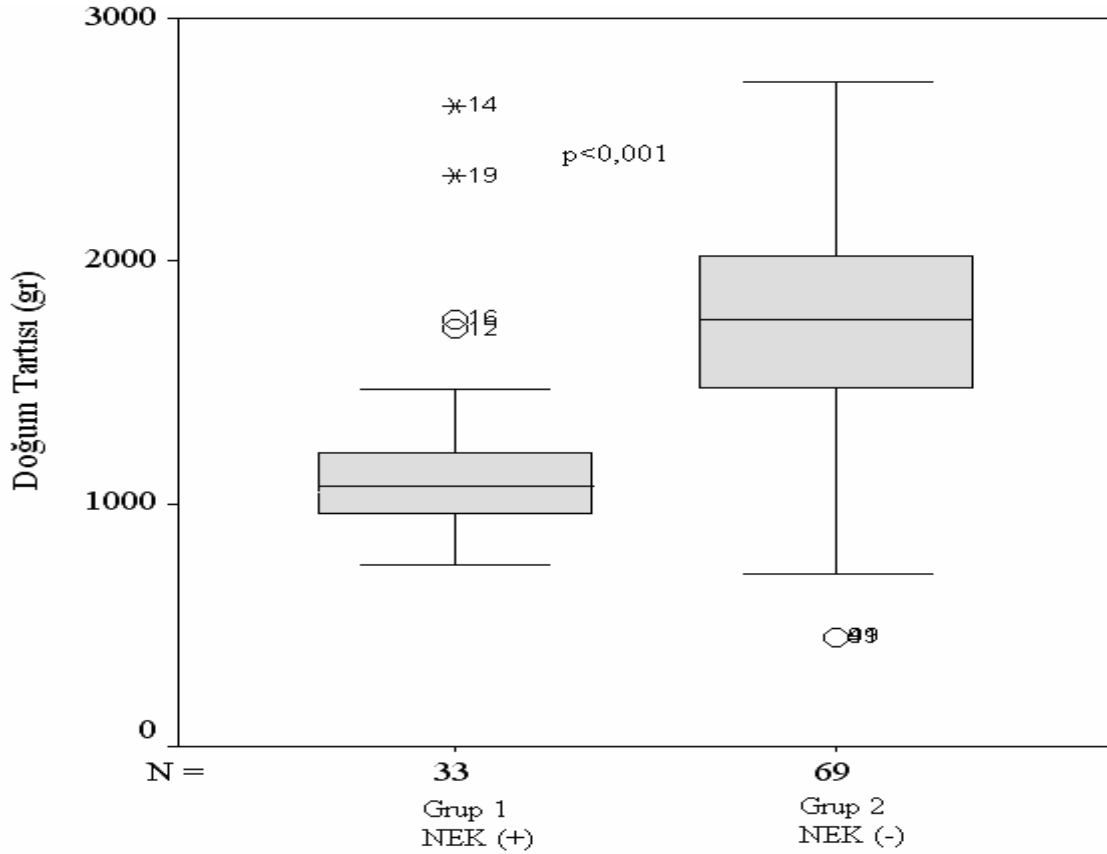
Grup 1'deki olguların 17'si (%51,5) erkek, 16'sı (%48,5) kız, Grup 2'deki olguların 34'ü (%50) erkek, 34'ü (%50) kızdı. Grup 1 ve Grup 2 arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,888).

Olgular intrauterin büyümelerine göre değerlendirildiğinde Grup 1'deki olguların 23'ü (%69,7) AGA, 10'u (%30,3) SGA, Grup 2'deki olguların 60'ı (%88,2) AGA, 8'i (%11,8) SGA idi. Grup 1'deki olguların istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla oranda SGA oldukları tespit edildi (p=0,02) (Şekil 14).

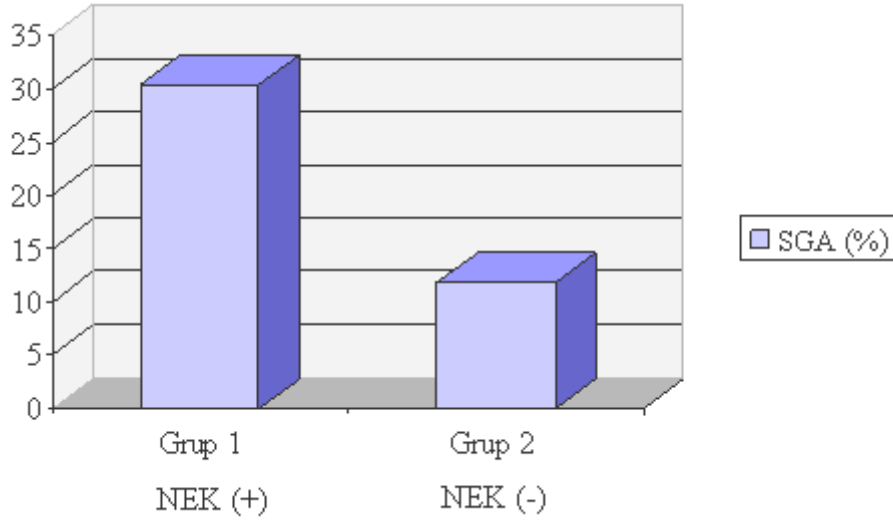
Doğum şekli açısından olgular incelendiğinde; Grup 1'deki 7 olgu (%21,2) NSVY ile 26 olgu (%78,8) sezaryan, Grup 2'deki 19 olgu (%28,4) NSVY ile 49 olgu (%71,6) sezaryan ile doğurtulmuştu. Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark yoktu (p=0,444).



Şekil 12. Grupların gestasyon haftalarına göre dağılımı



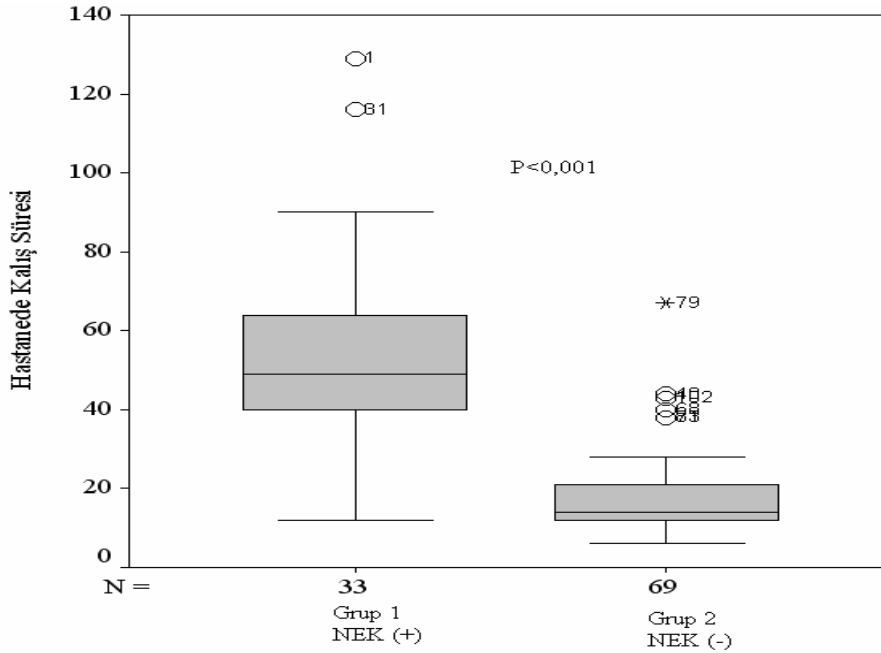
Şekil 13. Grupların doğum tartılarına göre dağılımı



Şekil 14. Grupların intrauterin büyümlerine göre dağılımı

Doğum yeri açısından olgular incelendiğinde Grup 1'deki 32 olgu (%97) fakültemizde, 1 olgu (%3) çevre hastanelerden birinde, Grup 2'deki 62 olgu (%91,2) fakültemizde, 6 olgu (%8,8) çevre hastanelerinde doğmuştur. Gruplar arasında doğum yeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,423$).

Hastanede kalış sürelerine göre değerlendirildiğinde; Grup 1'de 50,7 (12-116) gün, Grup 2'de 17,8 (6-67) gündü. Grup 1 Grup 2'ye göre istatistiksel olarak daha uzun süre hastanede kalmıştı ($p<0,001$) (Şekil 15).



Şekil 15. Grupların hastanede kalış sürelerine göre dağılımı

Gruplar ölüm oranları açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de 5 olgu (%15,2), Grup 2’de 3 olgu (%4,4) öldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,071).

Tablo 3’de olguların doğum öncesi ve doğum sırasındaki özelliklerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 3. Çalışma gruplarının doğum öncesi ve doğum sırasındaki özellikleri açısından karşılaştırılması

	Grup 1 (NEK +) (n=33)	Grup 2 (NEK -) (n=68)	p
Anne yaşı*	28,6±4,67	26,95±6,39	p=0,146*****
Annede diyabet**	2 (6,1)	2 (2,9)	p=0.453*****
Annede preeklampsi ve/veya eklampsi**	11 (35,3)	24 (35,3)	p=0.846*****
EMR**	14 (42,4)	17 (25)	p=0.075*****
Koryoamniyonit**	4 (12,1)	8 (11,8)	p=0,959*****
Annede idrar yolu enfeksiyonu**	7 (21,1)	13 (19,1)	p=0.748*****
Annenin sigara maruziyeti**	27 (81,8)	30 (44,8)	p=0,092*****
Anneye doğumdan önce antibiyotik uygulanması**	27 (81,8)	57 (%83,8)	p=0,955*****
Anneye doğum öncesi steroid verilmesi**	26 (78,8)	35 (51,5)	p=0,01*****
Doppler kan akımı çalışmaları (bozuk)**	13 (39,4)	14 (20,6)	p=0,081*****
1.dakika Apgar***	6, 3-9	8, 1-9	p<0,001*****
5. dakika Apgar***	8, 5-10	8, 4-10	p<0,001*****
Anneye tokoliz uygulanması**	26 (78,8)	37 (54,4)	p=0,832*****

*Ortalama ± SD; **Olgu sayısı (%); ***Ortanca (minimum-maksimum);
 ****Bağımsız Örneklerde T-Test *****Ki-Kare testi; *****Mann-Whitney Test;
 NEK: Nekrotizan enterokolit; EMR: Erken membran rüptürü.

Olguların ortalama anne yaşları Grup 1’de 28,6±4,7 yıl, Grup 2’de 26,5±6,4 yıl idi. Anne yaşı açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,146).

Olguların annelerinin risk faktörleri incelendiğinde; Hem Grup 1, hem de Grup 2’de 2 annede gebelik diyabeti vardı (%6,1 ve %2,9 sırasıyla) ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,453).

Gruplar annelerde preeklampsi ve/veya eklampsi varlığı açısından incelendiğinde Grup 1’de 11 (%35,3) annede, Grup 2’de 24 annede (%35,3) preeklampsi ve/veya eklampsi olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,846).

EMR varlığı açısından değerlendirildiğinde Grup 1’de EMR’li 14 (%42,4) anne, Grup 2’de 17 anne (%25) vardı ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,075).

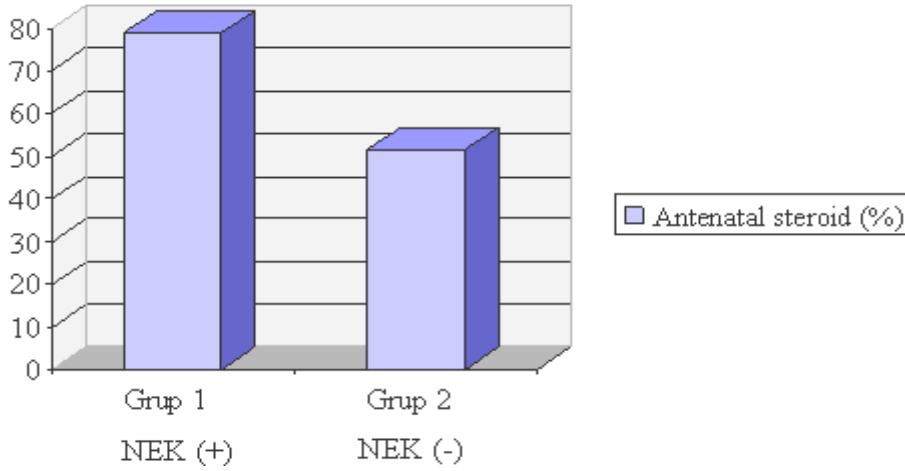
Koryoamniyonit varlığı açısından incelendiğinde Grup 1’de 4 olgunun annesinde (%12,1), Grup 2’de 8 olgunun annesinde (%11,8) koryoamniyonit mevcuttu. Gruplar arasında annelerdeki koryoamniyonit açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,959$).

Grup 1’de 7 annede (%21,1), Grup 2’de 13 annede (%19,1) idrar yolu infeksiyonu mevcuttu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,748$).

Grup 1’de 27 annede (%81,8), Grup 2’de 30 annede (%44,8) doğum öncesi sigara dumanı maruziyeti mevcuttu. Grup 1’deki annelerde doğum öncesi sigara dumanı maruziyeti, Grup 2’deki olguların annelerine göre istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0,092$).

Grup 1’de 27 olgunun annesine (%81,8), Grup 2’de 57 olgunun annesine (%83,8) doğum öncesi antibiyotik uygulanmıştı. Gruplar arasında annelere antibiyotik uygulanması bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,955$).

Anneye doğum öncesi steroid uygulanması Grup 1’de 26 annede (%78,8), Grup 2’de 35 annede (%51,5) vardı. Grup 1’deki annelere Grup 2’deki annelere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla antenatal steroid uygulanmıştı ($p=0,01$) (Şekil 16).

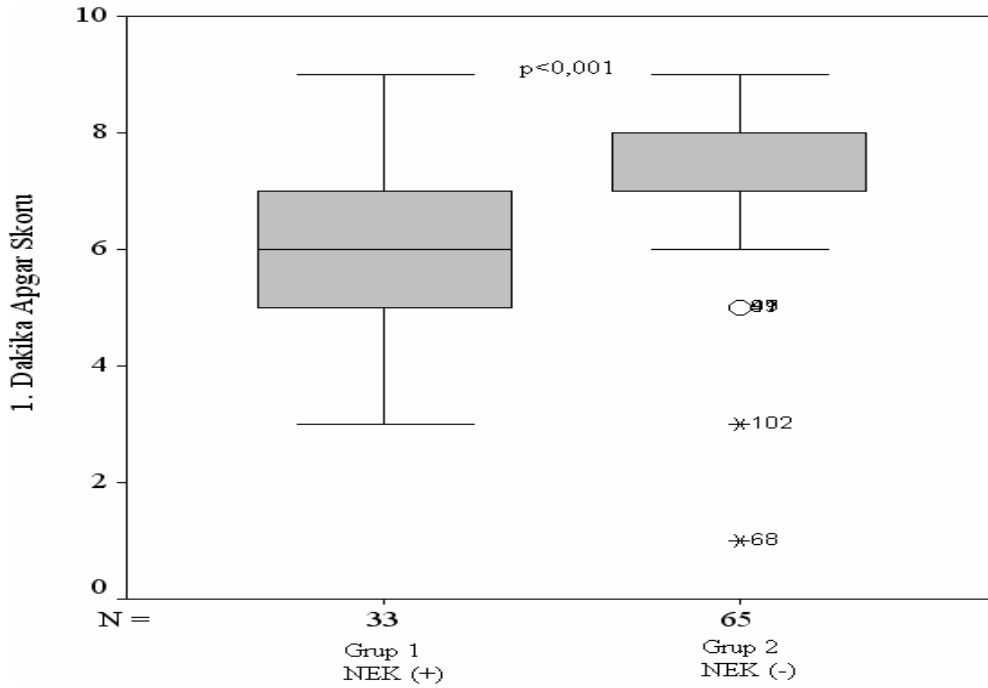


Şekil 16. Grupların doğum öncesi steroid uygulanması açısından karşılaştırılması

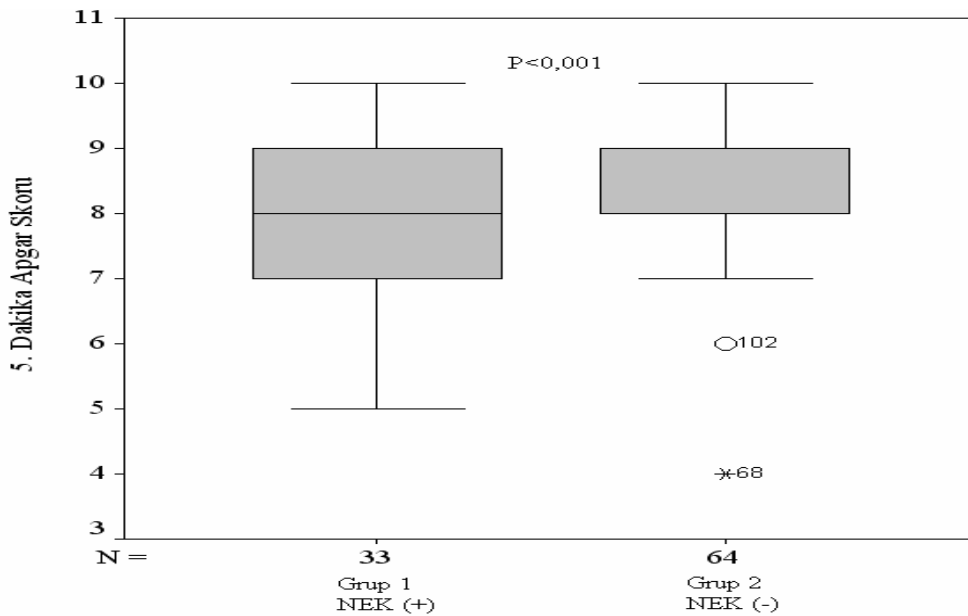
Doğum öncesi annelere uygulanan Doppler kan akımı çalışmaları sonuçlarına göre olgular değerlendirildiğinde; Grup 1’de 13 olgunun (%39,4), Grup 2’de 14 olgunun (%20,6) Doppler kan akımları bozuk saptanmıştı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,081$).

Olguların Apgar skorları; Grup 1’de ortanca 1. dk Apgar skoru 6 (3-9), 5. dk Apgar skoru 8 (5-10), Grup 2’de 1. dk Apgar skoru 8 (1-9), 5. dk Apgar skoru 8 (4-10) idi. Gruplar arasında 1. ve 5. dk Apgar skorları farkları istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p<0,001$,

p<0,001). Grup 1'deki olguların 1 ve 5. dk Apgar skorları Grup 2'ye göre daha düşüktü (Şekil 17, Şekil 18).



Şekil 17. Olguların 1. dakika Apgar skorlarına göre dağılımı



Şekil 18. Olguların 5.dakika Apgar skorlarına göre dağılımı

Annelere tokoliz uygulanması açısından gruplar değerlendirildiğinde Grup 1'de 26 olgunun annesine (%78,8), Grup 2'de 37 olgunun annesine (%54,4) doğum öncesi tokoliz uygulanmıştı. Gruplar arasında annelere tokoliz uygulanması bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,832).

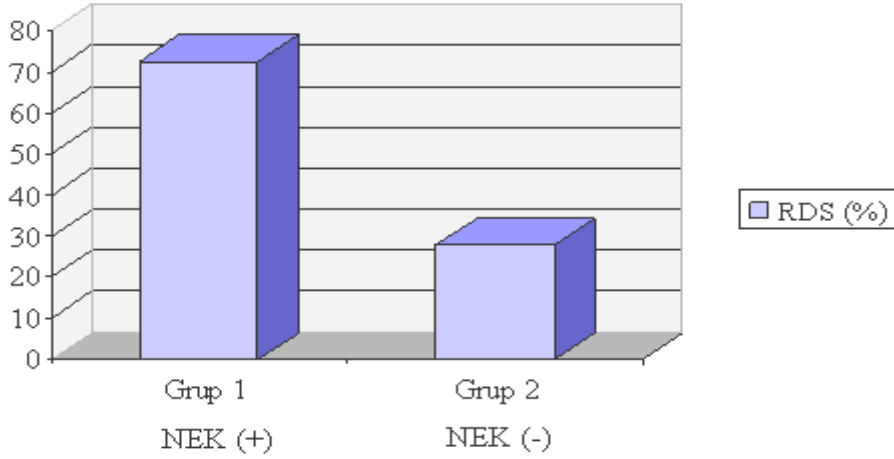
Olguların doğum sonrası özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Çalışma gruplarının doğum sonrası özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (NEK +) (n=33)	Grup 2 (NEK -) (n=68)	P
RDS Tip 1*	24 (72,7)	19 (27,9)	p<0,001****
Süpfaktan uygulaması*	30 (90,6)	25 (36,8)	p<0,001****
İlk 2 saat içindeki pH değeri**	7,07±1,31	7,28±0,11	p=0,437*****
MV kalma zamanı (gün)***	13,5 (1-120)	13,5 (1-43)	p=0,367*****
Oksijen tedavisi ve/veya MV kalma süresi (gün)***	9,6 (1-120)	5,5 (1-43)	p=0,279*****
Teofilin tedavisi*	23 (69,7)	12 (17,6)	p<0,001****
İbuprofen tedavisi*	3 (9,1)	3 (4,4)	p=0,351****
Eritromisin tedavisi*	26 (78,8)	53 (77,9)	p=1****
Kesin sepsis*	5 (15,2)	1 (1,5)	p<0,014****
ROP*	6 (18,2)	1 (1,5)	p=0,002****
Apne*	25 (75,8)	15 (22,1)	p<0,001****
KAH*	11 (33,3)	2 (2,9)	p<0,001****
Hiperbilirubinemi*	31 (93,9)	54 (79,4)	p=0,061****
Polisitemi*	1 (3)	7 (10,3)	p=0,392****
İşitme sorunu gelişmesi*			
Bilateral yeterli	15 (45,5)	40 (58,8)	p=0,550****
Tek taraflı yetersiz	5 (15,2)	12 (17,6)	
Bilateral yetersiz	7 (21,2)	10 (14,7)	
İVK*	2 (6,1)	1 (1,5)	p=0,184****
Postnatal steroid verilmesi*	11 (33,3)	3 (4,4)	p=0,001****
Enteral beslenmeye başladığı gün***	8 (0-37)	3 (0-22)	p<0,001*****
Tam beslenmeye geçildiği gün***	33 (0-114)	9 (1-30)	P<0,001*****
Anne sütü güçlendiricisi kullanımı*	23 (69,7)	24 (35,3)	p=0,001****
Beslenme şekli*			
Anne sütü	12 (36,4)	43 (63,2)	p=0,083****
Anne sütü+Preterm Formulası	19 (54,5)	23 (32,4)	
Hastanın daha uzun süre takip edildiği yer*			
Yoğun bakım	31 (93,9)	14 (20,6)	p<0,001****
İleri bakım	2 (6,1)	54 (79,4)	

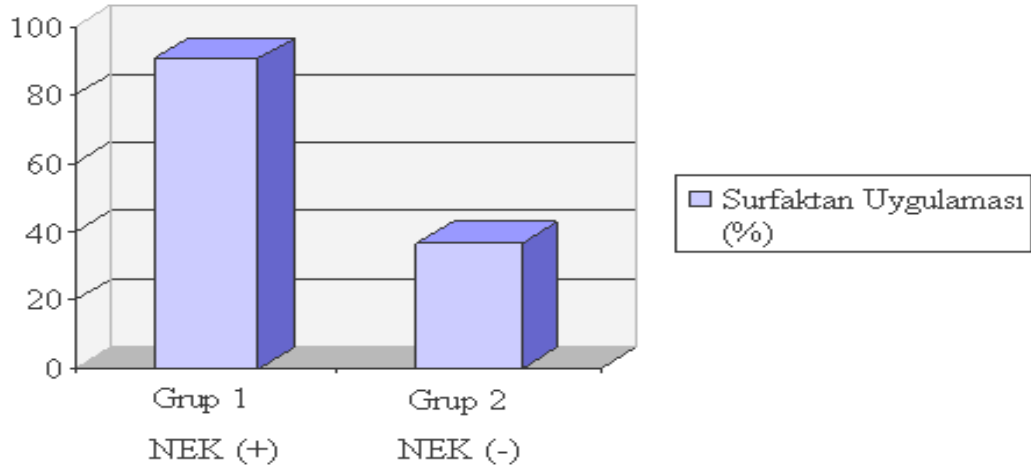
*Olgu sayısı (%); **Ortalama ± SD; ***Ortanca (minimum-maksimum);
****Ki-Kare testi; *****Bağımsız Örneklerde T-Test *****Mann-Whitney Test;
RDS:Respiratuar distres sendromu; **MV:** Mekanik ventilatör; **ROP:** Retinopathy of prematurity;
NEK: Nekrotizan enterokolit; **İVK:** İntraventriküler kanama.

Gruplar RDS Tip 1 açısından değerlendirildiğinde; Grup 1'de 24 olgu (%72,7), Grup 2'de 19 olgu (%27,9) vardı. Grup 1'de Grup 2'ye göre daha fazla RDS Tip 1 gelişmişti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001) (Şekil 19).



Şekil 19. Gruplardaki RDS oranları

Gruplar sürfaktan uygulanması açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de 30 olguya (%90,6), Grup 2’de 25 olguya (%36,8) sürfaktan uygulanmıştı. Grup 1’de Grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla sürfaktan uygulanmıştı ($p < 0,001$) (Şekil 20).



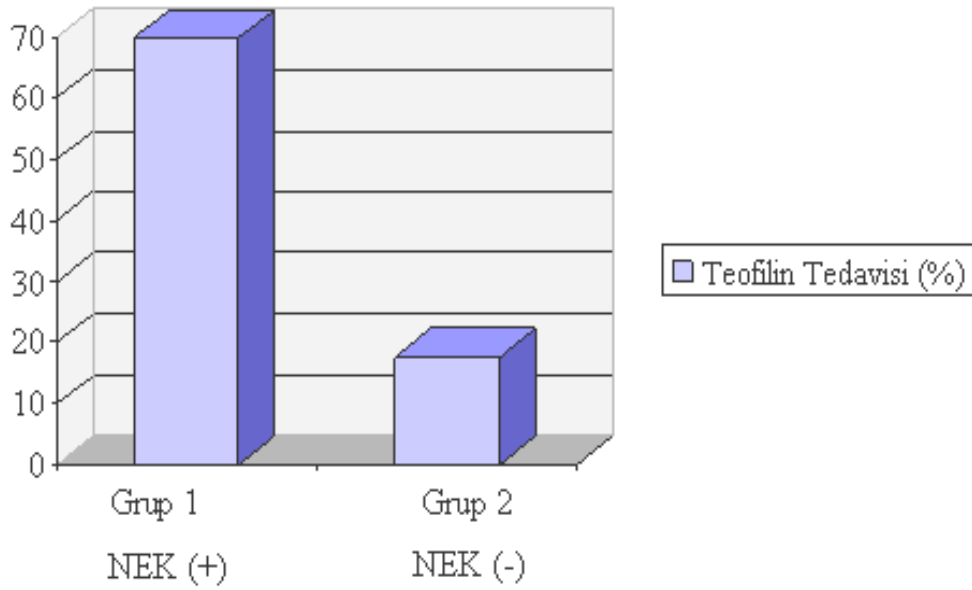
Şekil 20. Gruplarda sürfaktan uygulanma oranları

Gruplar ilk 2 saatteki kan pH’ları açısından değerlendirildiklerinde; Grup 1’de ortalama pH değeri $7,07 \pm 1,3$, Grup 2’de ortalama pH değeri $7,28 \pm 0,1$ idi. Grup 1 ile Grup 2 arasında ilk 2 saatteki kan pH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark yoktu ($p = 0,437$).

Mekanik ventilatör tedavi süresi açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’deki olgular 13,5 (1-120) gün, Grup 2’deki olgular 13,5 (1-43) gün mekanik ventilatöre bağlı kalmışlardı. Grup 1’de Grup 2’ye göre mekanik ventilatörde kalma süreleri açısından fark yoktu ($p = 0,367$).

Oksijen tedavi süresi ve/veya mekanik ventilatörde kalma süresi açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de 9,6 (1-120) gün, Grup 2’de 5,6 (1-43) gündü. İki grup arasında oksijen tedavi süresi ve/veya mekanik ventilatörde kalma süresi açısından istatistiksel fark yoktu ($p=0.279$).

Teofilin tedavisi açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’deki 23 olgu (%69,7), Grup 2’deki 12 olgu (%17,6) teofilin tedavisi almıştı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Şekil 21).

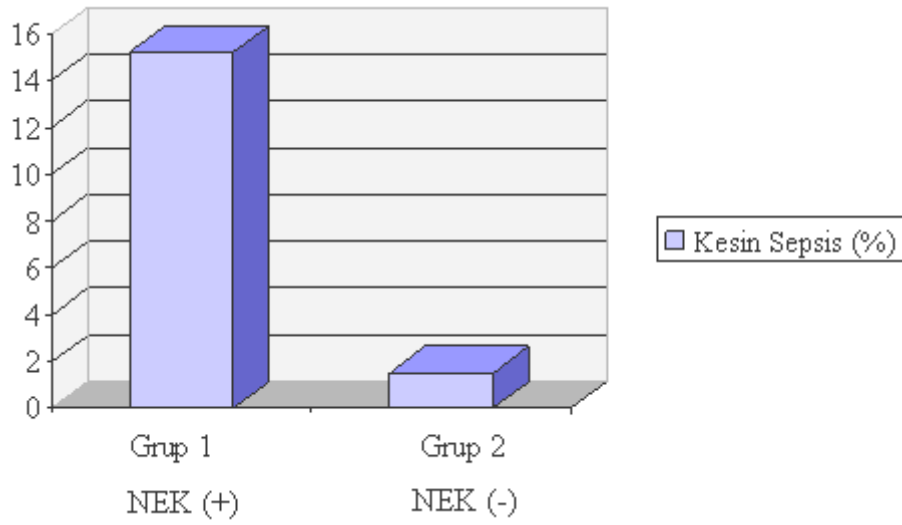


Şekil 21. Gruplarda teofilin tedavisi oranları

İbuprofen tedavisi açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’deki 3 olgu (%9,1), Grup 2’deki 3 olgu (%4,4) ibuprofen tedavisi almıştı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,351$).

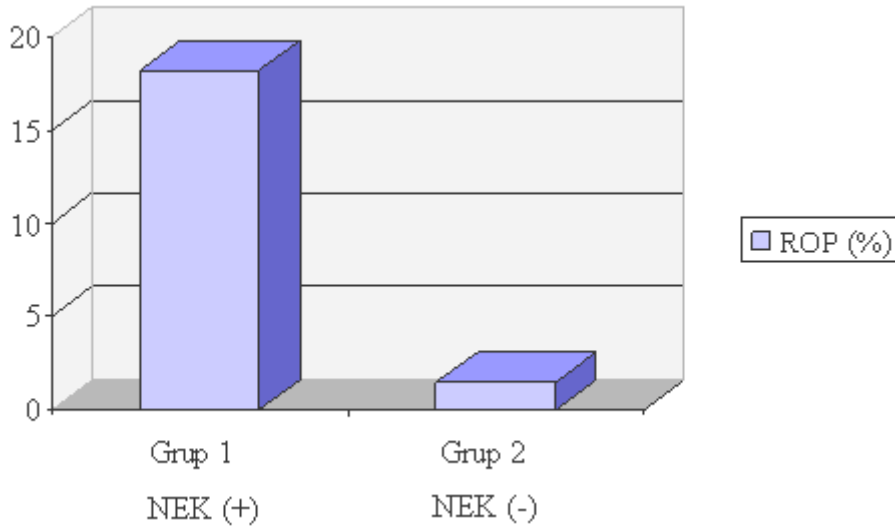
Grup 1’deki 26 olgu (%78,8), Grup 2’deki 53 olgu (%77,9) eritromisin tedavisi almıştı. Grup 1, Grup 2’ye göre istatistiksel olarak benzer oranda eritromisin tedavisi almıştı ($p=1$).

Grup1’de 5 olguda (%15,2), Grup 2’de 1 olguda (%1,5) kesin sepsis mevcuttu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,014$) (Şekil 22).



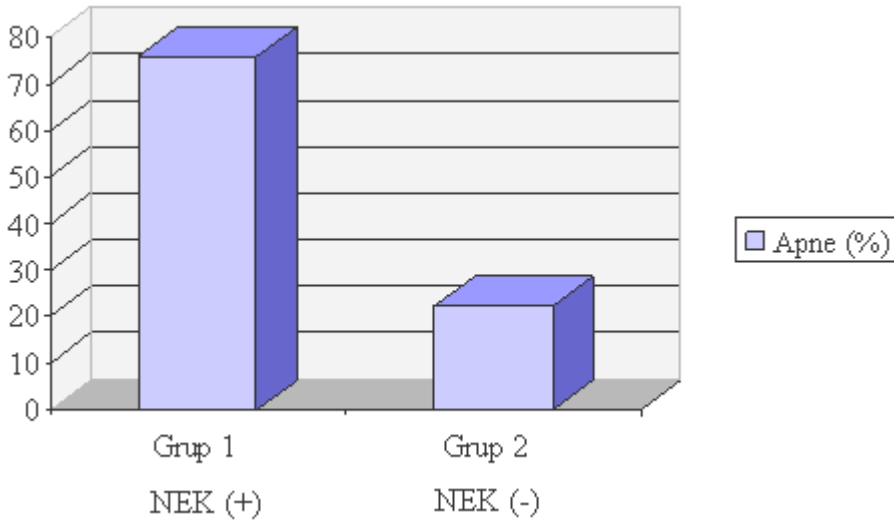
Şekil 22. Graplarda sepsis oranları

Preterm retinopatisi gelişimi açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de 6 olgu (%18,2), Grup 2’de 1 olgu (%1,5) ROP gelişmişti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.002$) (Şekil 23).



Şekil 23. Graplarda ROP oranları

Apne gelişimi yönünden değerlendirildiğinde; Grup 1’deki 25 olguda (%75,8), Grup 2’deki 15 olguda (%22,1) apne gözlenmişti. Grup 1’de Grup 2’ye göre istatistiksel olarak daha fazla oranda apne mevcuttu ($p<0,001$) (Şekil 24).



Şekil 24. Gruplarda apne oranları

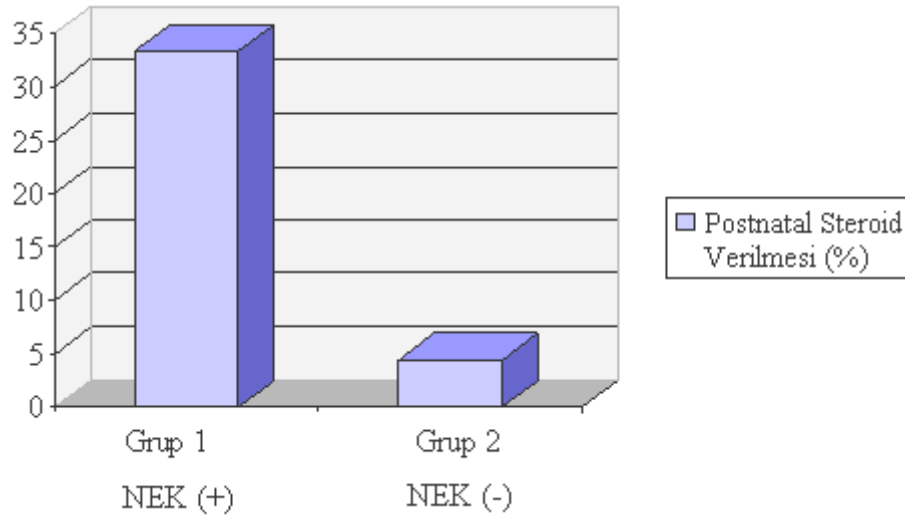
Grup 1’de 31 olguda (%93,9), Grup 2’de 54 olguda (%79,4) hiperbilirubinemi geliştirmişti. Gruplar arasında hiperbilirubinemi gelişimi açısından istatistiksel fark yoktu ($p=0,061$).

Grup 1’de 1 olguda (%3), Grup 2’de 7 olguda (%10,3) polisitemi saptandı. Gruplar arasında polisitemi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,392$).

Grup 1’de 2 olguda (%6,1), Grup 2’de 1 olguda (%1,5) İVK saptandı. Gruplar arasında İVK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,184$).

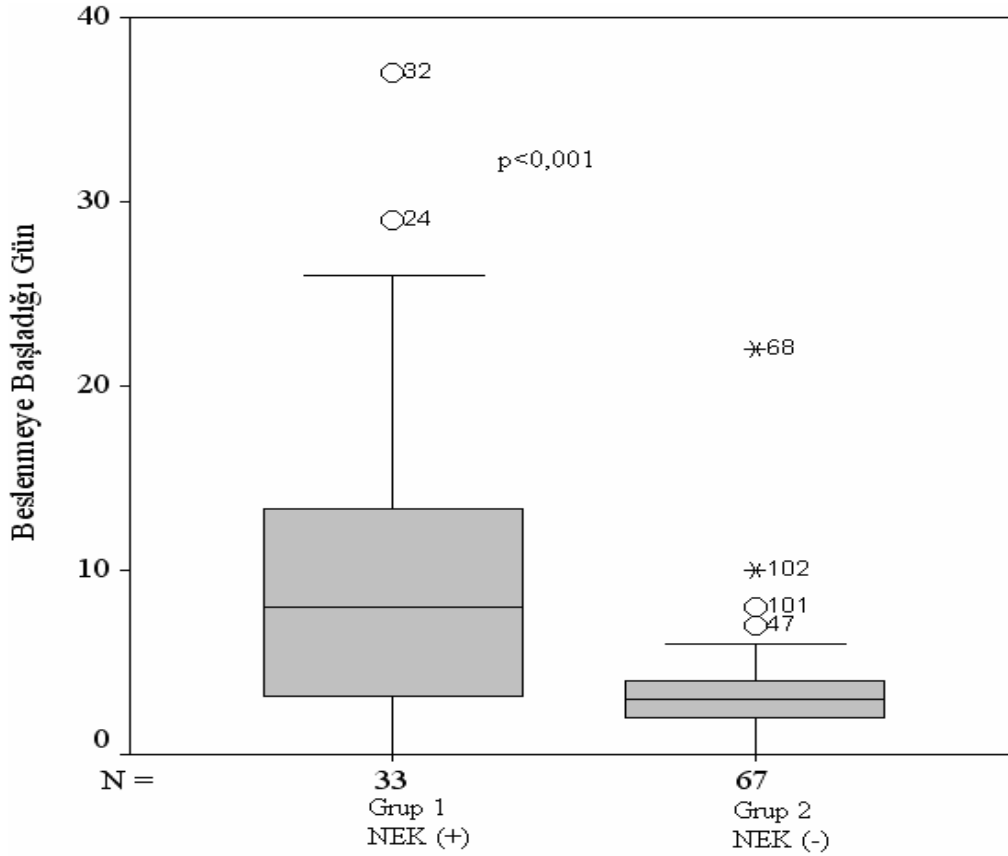
Gruplar işitme sorunu gelişmesi açısından değerlendirildiklerinde Grup 1’de 15 olgunun (%45,5) işitmesi bilateral yeterli, 5 olgunun (%15,2) tek taraflı yetersiz, 7 olgunun (%21,2) bilateral yetersizdi. 6 olgu incelenmemişti. Grup 2’de 40 olgunun (%58,8) işitmesi bilateral yeterli, 12 olgunun (%17,6) tek taraflı yetersiz, 10 olgunun (%14,7) bilateral yetersizdi. Gruplar arasında işitme sorunu gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,550$).

Gruplar doğum sonrası steroid kullanımı açısından değerlendirildiklerinde Grup 1’de 11 olguda (%33,3), Grup 2’de 3 olguda (%4,4) doğum sonrası steroid kullanımı saptandı. Grup 1’deki olgular doğum sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla steroid almışlardı ($p=0,001$) (Şekil 25).



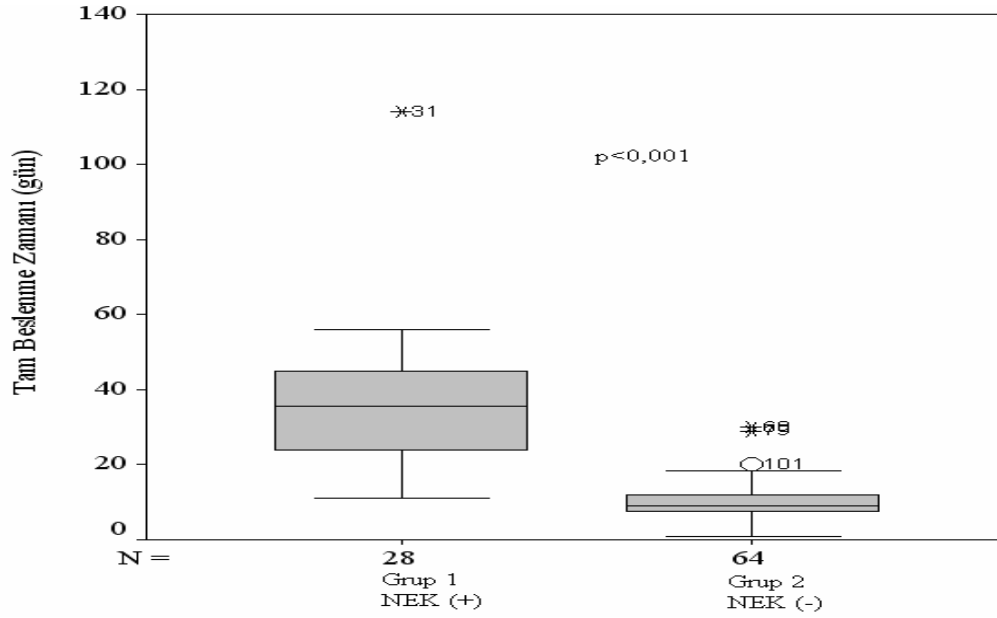
Şekil 25. Gruplarda doğum sonrası steroid kullanımı oranları

Ağızdan beslenmeye başladığı gün açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de ağızdan beslenmeye başlama günü 8 (0-37), Grup 2’de ağızdan beslenmeye başlama günü 3 (0-22) idi. Grup1, Grup 2’ye göre daha geç beslenmeye başlanmıştı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Şekil 26).



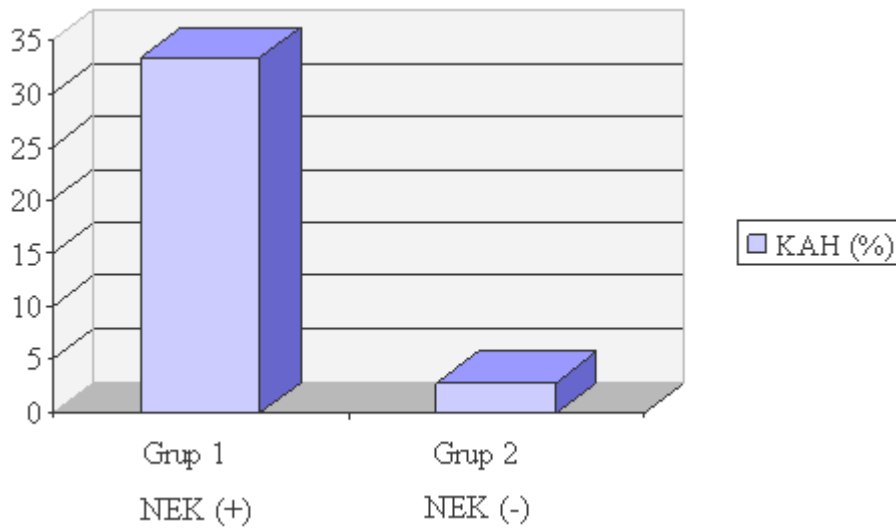
Şekil 26. Grupların beslenmeye başlandığı gün

Grup 1’de tam beslenmeye geçiş günü 33 (0-114), Grup 2’de tam beslenmeye geçiş günü 9 (1-30) idi. Grup 1’de tam beslenmeye geçiş süresi, Grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha geçti ($p<0,001$) (Şekil 27).



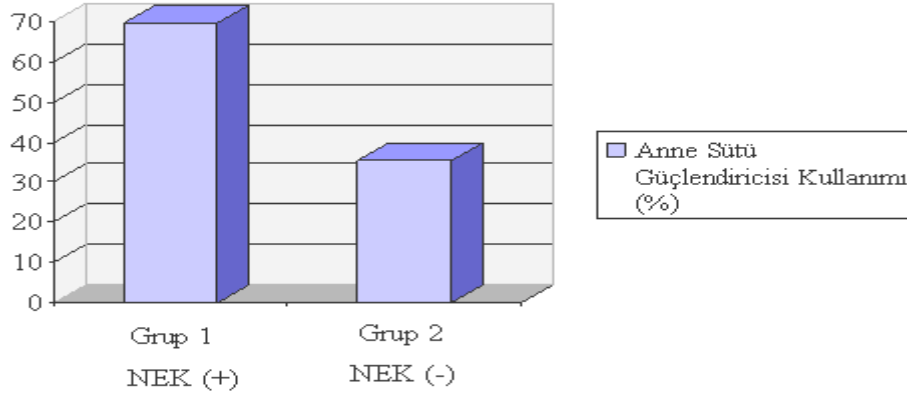
Şekil 27. Grupların tam beslenmeye geçiş günleri

Grup 1’de 11 olguda (%33,3), Grup 2’de 2 olguda (%2,9) KAH vardı. Grup 1’deki olgularda Grup 2’deki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla KAH gelişmişti ($p<0,001$) (Şekil 28).



Şekil 28. Gruplarda KAH oranları

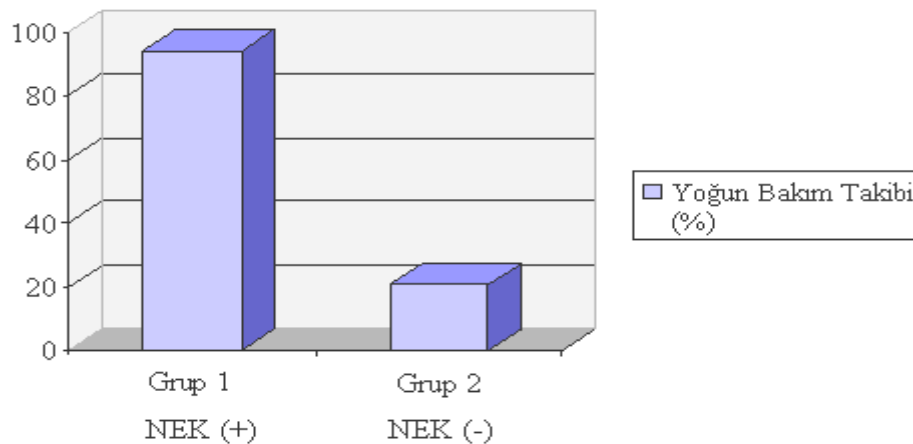
Gruplar anne sütü güçlendiricisi kullanımı açısından karşılaştırıldıklarında Grup 1’de 23 olgunun (%69,7), Grup 2’de 24 olgunun (%35,3) anne sütü güçlendiricisi aldıkları görüldü. Grup 1, Grup 2’ye göre istatistiksel olarak daha fazla oranda anne sütü güçlendiricisi kullanmıştı ($p=0,001$) (Şekil 29).



Şekil 29. Anne sütü güçlendiricisi kullanım oranları

Gruplar beslenme içerikleri açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de 12 olgu (%36,4) sadece anne sütüyle, 19 olgu (%57,5) anne sütü ve preterm maması ile beslenmişti. İki olgu ağızdan hiç beslenememişti. Grup 2’de 43 olgu (%63,2) yalnız anne sütüyle, 22 olgu (%33,9) anne sütü ve preterm maması ile beslenmişti. Gruplar arasında beslenme şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,083$).

Gruplar olguların daha uzun süre takip edildiği yer açısından değerlendirildiklerinde Grup 1’de 31 olgu (%93,9) yoğun bakımda, 2 olgu (%6,1) ileri bakımda takip edilmişti. Grup 2’de 14 olgu (%20,6) yoğun bakımda, 54 olgu (%79,4) ileri bakımda takip edilmişti. Grup 1’deki olgular Grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla oranda yoğun bakımda izlenmişlerdi ($p<0,001$) (Şekil 30).



Şekil 30. Olguların daha uzun süre takip edildikleri yer

Olguların Dışkı “Calprotectin” Değerleri

Nekrotizan enterokolit (+) grupta ilk dışkı örneği 33 olgudan ortalama 1,15 günde (1-4 gün), ikinci dışkı örneği 33 olgudan ortalama 6,8 günde (4-10 gün), üçüncü dışkı örneği 33 olgudan ortalama 18,18 günde (11-23 gün), dördüncü dışkı örneği 33 olgudan ortalama 19,7 günde (17-26 gün), beşinci dışkı örneği 13 olgudan ortalama 19,7 günde (17-26 gün), altıncı dışkı örneği 5 olgudan ortalama 27,6 günde (25-31 gün) toplandı. NEK’li olgularda NEK gelişme günü $16,78 \pm 15,9$ gün (ortalama \pm SD), ortanca 13,5 gündü. NEK’li olgularda ilk NEK atağının gelişme zamanı 2. ve 89. günler arasında olmuştu. 2. NEK atağı 7 hastada 13 ve 55. günler arasında görüldü. 2. NEK atağının gelişme günü $30,1 \pm 15,3$ (ortalama \pm SD), ortanca 29,5 gündü.

Nekrotizan enterokolit (-) grupta ilk dışkı örneği 68 olgudan ortalama 1,27 günde (1-5 gün), ikinci dışkı örneği 68 olgudan ortalama 7,1 günde (5-11 gün), üçüncü dışkı örneği 68 olgudan ortalama 13,8 günde (10-15 gün), dördüncü dışkı örneği 68 olgudan ortalama 20,8 günde (17-22 gün) toplandı.

Gruplar dışkı “calprotectin” düzeyleri açısından incelendiğinde; ilk dışkı (mekonyum) “calprotectin” değerleri Grup 1’de $60,8 \pm 31,5$ $\mu\text{g}/\text{gr}$ dışkı, Grup 2’de $60,7 \pm 30,45$ $\mu\text{g}/\text{gr}$ dışkı olarak saptandı. Gruplar arasında ilk dışkıda (mekonyumda) “calprotectin” düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,994$). İkinci dışkı örneğinde “calprotectin” düzeyleri Grup 1’de $34,8 \pm 16,5$ $\mu\text{g}/\text{gr}$ dışkı, Grup 2’de $42,8 \pm 24,7$ $\mu\text{g}/\text{gr}$ dışkı olarak saptandı. Gruplar arasında 2. dışkı örneğinde de “calprotectin” düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,101$). Üçüncü dışkı örneğinde “calprotectin” düzeyleri Grup 1’de $20 \pm 11,3$ $\mu\text{g}/\text{gr}$ dışkı, Grup 2’de $28,6 \pm 19,8$ $\mu\text{g}/\text{gr}$ dışkı olarak saptandı. Grup 1’in 3. dışkı örneklerinin “calprotectin” düzeyleri Grup 2’nin aynı dönemde alınmış dışkı örneklerinin “calprotectin” düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p=0,025$). Dördüncü dışkı örneğinde “calprotectin” düzeyleri Grup 1’de $12 \pm 7,7$ $\mu\text{g}/\text{gr}$ dışkı, Grup 2’de $19,9 \pm 15,9$ $\mu\text{g}/\text{gr}$ dışkı olarak saptandı. Grup 1, 4. dışkı örneklerinde “calprotectin” düzeyleri, Grup 2’ye göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşüktü ($p=0,009$). Grupların dışkı “calprotectin” değerlerinin sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 5’te gösterilmektedir.

Tablo 5. Grupların dışkı “calprotectin” sonuçlarının karşılaştırılması

	Grup 1 (NEK+) (n=33)	Grup 2 (NEK-) (n=68)	p
Dışkı “calprotectin” 1.örnek* (µg/g)	60,8 ± 31,5	60,7 ± 30,45	p=0,994**
Dışkı “calprotectin” 2.örnek* (µg/g)	34,8 ± 16,5	42,8 ± 24,7	p=0,101**
Dışkı “calprotectin” 3.örnek* (µg/g)	20 ± 11,3	28,6 ± 19,8	p=0,025**
Dışkı “calprotectin” 4.örnek* (µg/g)	12 ± 7,7	19,9 ± 15,9	p=0,009**
Dışkı “calprotectin” 5.örnek* (µg/g)	7,4 ± 4,6	-	-
Dışkı “calprotectin” 6.örnek* (µg/g)	7,28 ± 4,5	-	-

*Ortalama ± SD;

**Bağımsız Örneklerde T-Test;

NEK: Nekrotizan enterokolit.

Nekrotizan enterokolitli olgular içerisinde 4. dışkı örneğinden sonra NEK geliştirmiş olan 4 olgu çalışma dışı bırakılarak (olgu 1, 2, 15 ve 27) (NEK gelişme zamanları sırasıyla 32, 38, 89 ve 33) iki grup arasındaki 1. 2. 3. ve 4. dışkı “calprotectin” değerleri karşılaştırıldığında; ilk dışkı (mekonyum) “calprotectin” düzeyleri Grup 1’de $62,7 \pm 32,5 \mu\text{g/gr}$ dışkı, Grup 2’de $59,9 \pm 30,0 \mu\text{g/gr}$ dışkı olarak saptandı. Gruplar arasında ilk dışkı (mekonyum) “calprotectin” düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,691$). İkinci dışkı örneğinde “calprotectin” düzeyleri Grup 1’de $35,5 \pm 16,9 \mu\text{g/gr}$ dışkı, Grup 2’de $42,0 \pm 24,4 \mu\text{g/gr}$ dışkı olarak saptandı. Gruplar arasında 2. dışkı örneğinde de “calprotectin” düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,195$). Üçüncü dışkı örneği “calprotectin” düzeyleri Grup 1’de $20,4 \pm 11,7 \mu\text{g/gr}$ dışkı, Grup 2’de $27,9 \pm 19,4 \mu\text{g/gr}$ dışkı olarak saptandı. Üçüncü dışkı örneklerinin “calprotectin” düzeyleri açısından Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,059$). Dördüncü dışkı örneği “calprotectin” düzeyleri Grup 1’de $12,1 \pm 7,8 \mu\text{g/gr}$ dışkı, Grup 2’de $19,5 \pm 15,6 \mu\text{g/gr}$ dışkı olarak saptandı. Dördüncü örneklerin dışkı “calprotectin” değerlerinin ise NEK’li olgularda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptandı ($p=0,017$). Geç dönemde NEK gelişen olgular değerlendirme dışı bırakılarak elde edilen dışkı “calprotectin” değerlerinin sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 6’da gösterilmektedir.

Tablo 6. Geç dönemde nekrotizan enterokolit gelişen olgular değerlendirme dışı bırakıldığında Grupların dışkı “calprotectin” sonuçlarının karşılaştırılması

	Grup 1 (NEK+) (n=29)	Grup 2 (NEK-) (n=72)	p
Dışkı “calprotectin” 1.örnek* (µg/g)	62,7 ± 32,5	59,9 ± 30,0	p=0,691**
Dışkı “calprotectin” 2.örnek* (µg/g)	35,5 ± 16,9	42,0 ± 24,4	p=0,195**
Dışkı “calprotectin” 3.örnek* (µg/g)	20,4 ± 11,7	27,9 ± 19,4	p=0,059**
Dışkı “calprotectin” 4.örnek* (µg/g)	12,1 ± 7,8	19,5 ± 15,6	p=0,017**

*Ortalama ± SD;

**Bağımsız Örneklerde T-Test;

NEK: Nekrotizan enterokolit.

Olgularımız içerisinde sadece Evre II ve daha ileri derecede NEK gelişenlerin Grup 1’i oluşturduğu ve Evre I NEK gelişen olguların çalışma dışı bırakıldığı durumda iki grup arasındaki 1. 2. 3. ve 4. dışkı örneklerinde “calprotectin” değerleri karşılaştırıldığında; ilk dışkı (mekonyum) “calprotectin” düzeyleri Grup 1’de $72,6 \pm 32,2$ $\mu\text{g}/\text{gr}$ dışkı, Grup 2’de $60,7 \pm 30,4$ $\mu\text{g}/\text{gr}$ dışkı olarak saptandı. Gruplar arasında ilk dışkı (mekonyum) “calprotectin” düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,133$). İkinci dışkı örneği “calprotectin” düzeyleri Grup 1’de $38,6 \pm 17,0$ $\mu\text{g}/\text{gr}$ dışkı, Grup 2’de $42,7 \pm 24,7$ $\mu\text{g}/\text{gr}$ dışkı olarak saptandı. Gruplar arasında 2. dışkı örneği “calprotectin” düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,485$). Üçüncü dışkı örneği “calprotectin” düzeyleri Grup 1’de $21,4 \pm 12,9$ $\mu\text{g}/\text{gr}$ dışkı, Grup 2’de $28,6 \pm 19,7$ $\mu\text{g}/\text{gr}$ dışkı olarak saptandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,129$). Dördüncü dışkı örneği “calprotectin” düzeyleri Grup 1’de $11,8 \pm 9,0$ $\mu\text{g}/\text{gr}$ dışkı, Grup 2’de $19,9 \pm 15,8$ $\mu\text{g}/\text{gr}$ dışkı olarak saptandı. Dördüncü dışkı örneklerinde ise “calprotectin” değerlerinin NEK’li olgularda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptandı ($p=0,033$). Evre I NEK gelişen olgular değerlendirme dışı bırakılarak elde edilen dışkı “calprotectin” değerlerinin sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 7’de gösterilmektedir.

Tablo 7. Evre I nekrotizan enterokolit gelişen olgular değerlendirme dışı bırakıldığında Grupların dışkı “calprotectin” sonuçlarının karşılaştırılması

	Grup 1 (NEK+) (n=20)	Grup 2 (NEK-) (n=69)	p
Dışkı “calprotectin” 1.örnek* ($\mu\text{g}/\text{g}$)	$72,6 \pm 32,2$	$60,7 \pm 30,4$	$p=0,133^{**}$
Dışkı “calprotectin” 2.örnek* ($\mu\text{g}/\text{g}$)	$38,6 \pm 17,0$	$42,7 \pm 24,7$	$p=0,485^{**}$
Dışkı “calprotectin” 3.örnek* ($\mu\text{g}/\text{g}$)	$21,4 \pm 12,9$	$28,6 \pm 19,7$	$p=0,129^{**}$
Dışkı “calprotectin” 4.örnek* ($\mu\text{g}/\text{g}$)	$11,8 \pm 9,0$	$19,9 \pm 15,8$	$p=0,033^{**}$

*Ortalama \pm SD;

**Bağımsız Örneklerde T-Test;

NEK: Nekrotizan enterokolit.

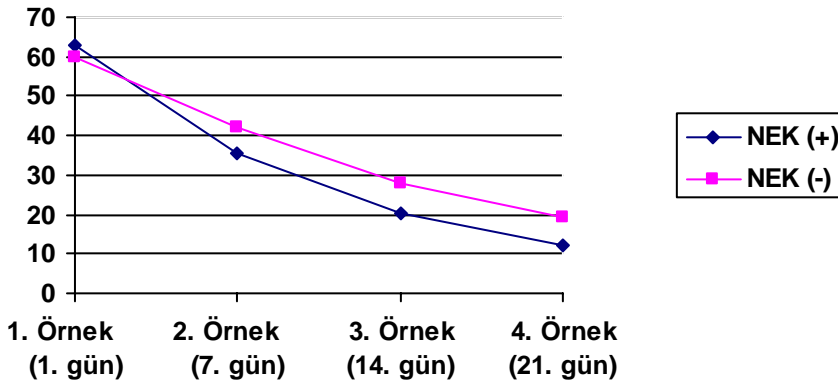
Çalışmamızda mekonyum örnekleri dışında dışkı “calprotectin” değeri 97,5. persentilin üstünde olan olguların tümü Grup 2’nin (NEK olmayan Grup) 5, 17, 19, 21 ve 31 numaralı olgularıydı.

Gruplar seri olarak alınan dışkı “calprotectin” değerlerinin zaman içerisindeki değişkenlikleri açısından değerlendirildiğinde Grup 1’in ilk dışkı örneğinin “calprotectin” değerleri ile 2, 3. ve 4. dışkı örnekleri arasında dışkı “calprotectin” değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$). Ayrıca 2. dışkı örneği “calprotectin” değerleri ile 3. ve 4. dışkı örneği “calprotectin” değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). Üçüncü dışkı örneği “calprotectin” değerleri ile 4. dışkı örneği “calprotectin” değerleri arasında istatistiksel olarak

anlamli fark vardi ($p=0,001$). Dışki örneklerindeki “calprotectin” değerleri zamanla içerisinde tedrici olarak azalmaktaydı. En yüksek calprotectin değeri ilk örnekte (mekonyumda) idi.

Grup 2'nin ilk dışki örneğinin “calprotectin” değerleri ile 2, 3. ve 4. dışki örnekleri arasında dışki “calprotectin” değerleri arasında istatistiksel olarak anlamli fark vardi (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$). 1. dışki örneklerindeki “calprotectin” değerleri 2., 3. ve 4. dışki örneklerindeki “calprotectin” değerlerine göre yüksekti. Aynı zamanda 2. dışki örneği “calprotectin” değerleri ile 3. ve 4. dışki örneği “calprotectin” değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamli fark vardi (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). 3. dışki örneği “calprotectin” değerleri ile 4. dışki örneği “calprotectin” değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamli fark vardi ($p=0,001$). Grup 2'nin dışki örneklerindeki “calprotectin” değerleri de zamanla tedrici olarak azalmaktaydı.

Grupların ilk dört dışki “calprotectin” örneğinin zaman içindeki değişimi Şekil 31'de gösterilmiştir.



Şekil 31. Grup 1 ve Grup 2'nin günlere göre dışki “calprotectin” değerlerindeki değişimi

İlk dışki (mekonyum) “calprotectin” değerini etkileyen faktörler tüm olgularda değerlendirildiğinde; anneye ait etmenlerden preeklampsi/eklampsi, diyabet, membranların doğumdan 18 saat önce açılması, koryoamniyonit, idrar yolu infeksiyonu, doum öncesi steroid uygulanması, annenin antibiyotik kullanımı ile ilişkili olmadığı saptandı. Ayrıca doğumsal özelliklerden gebelik haftası, doğum şekli, doğum tartısı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, cinsiyet, doğumdan sonra ilk 2 saat içinde alınan kan gazı pH değeri, örnek alımı sırasında O_2 alıp almaması, ağızdan beslenme ve antibiyotik kullanma ile ilk örnekte (mekonyumda) saptanan “calprotectin” seviyesi arasında da ilişki saptanmadı. Çok yönlü lojistik regresyon testinde de mekonyum (ilk dışki) “calprotectin” değerini etkileyen

yukarıdaki etmenler arasında uygun model oluşturulamadı. Bir diğer ifade ile mekonyumdaki “calprotectin” değerini etkileyen bağımsız etmenler belirlenemedi.

İkinci, üçüncü ve dördüncü örneklerdeki “calprotectin” değerleri; dışkı alındığı gün hastanın beslenip beslenmesi, dışkı alındığı gün hastanın ağızdan aldığı besin miktarı, aldığı tüm sıvı hacmi (ağızdan ve damardan), ağızdan aldığı miktarın damardan aldığı miktara oranı, CRP değeri (aynı günkü veya yoksa bir gün önceki veya bir gün sonraki), dışkı alındığı gün hastanın karın bulguları olup olmaması, dışkısında kan varlığı, oksijen alımının devam edip etmediği, antibiyotik kullanımı ve steroid kullanımı arasında ilişki olup olmadığı incelendi. İkinci ve 3. dışkı örneklerindeki “calprotectin” değerleri ile hastanın ağızdan aldığı miktar arasında zayıf pozitif bir ilişki saptandı (sırasıyla $p=0,031$, $R^2=0,215$ ve $p=0,048$, $R^2=0,197$). Ayrıca 4. dışkı örneklerindeki “calprotectin” değerleri ile hastanın antibiyotik kullanımı arasında ters zayıf bir ilişki saptandı ($p=0,044$, $R^2=-0,201$). Çok yönlü lojistik regresyon testinde ise mekonyum sonrası dışkı örneklerindeki “calprotectin” değerini bağımsız etkileyebileceği düşünülen 11 değişken [dışkı alındığı gün hastanın beslenip beslenmemesi, ağızdan aldığı besin miktarı, beslenme şekli (anne sütü, anne sütü + preterm maması), aldığı tüm sıvı hacmi (ağızdan ve damardan), ağızdan aldığı miktarın damardan aldığı miktara oranı, CRP değeri (aynı günkü veya yoksa bir gün önceki veya bir gün sonraki), karın bulguları olup olmaması, dışkıda kan varlığı, oksijen alımının devam edip etmemesi, antibiyotik kullanıp kullanmadığı, steroid kullanıp kullanmadığı] modele ilave edildi. Bunlardan 2. örnek dışkı “calprotectin” düzeyleri ile dışkının alındığı gün hastanın aldığı enteral hacim arasında negatif ilişki ($\beta=-0,017$, $p=0,004$), aynı gün hastanın ağızdan aldığı miktarın damardan aldığı miktara oranı ile pozitif ilişki ($\beta=0,670$, $p=0,027$) ve o gün beslenmeye ara verilmesi ile negatif ilişki ($\beta=-0,473$, $p=0,004$) saptandı. Dördüncü dışkı örneği “calprotectin” düzeyleri ile modele giren 11 değişken arasında dışkı alındığı gün hastanın ağızdan aldığı miktar ile pozitif ilişki ($\beta=1,981$, $p=0,011$), aynı gün hastanın aldığı toplam sıvı miktarı (ağızdan ve damardan) ile negatif ilişki ($\beta=-0,330$, $p=0,040$), ağızdan alınan miktarın damardan alınan miktara oranı ile negatif ilişki ($\beta=-1,309$, $p=0,045$), aynı gün hastanın beslenmesine ara verilmesi ile pozitif ilişki ($\beta=0,760$, $p=0,015$), hastanın steroid kullanımı ile pozitif ilişki ($\beta=0,622$, $p=0,002$) bulundu. Çok yönlü lojistik regresyonda ikinci ve dördüncü örneği bağımsız etkileyen faktörler Tablo 8’de gösterilmiştir. Bu faktörler dışındaki diğer değişkenler dışkı “calprotectin” değerini etkilememektedir.

Tablo 8. Mekonyum sonrası örneklerdeki dışkı “calprotectin” değerini bağımsız etkileyen faktörlerin oluşturduğu çok yönlü lojistik regresyon modeli

	Örnek 2		Örnek 4	
	β	p	β	p
Ağızdan alınan miktar	-1,017	0,004	1,981	0,011
Toplam sıvı miktarı (ağızdan+damardan)	–	–	-0,330	0,040
Ağızdan/damardan sıvı oranı	0,670	0,027	-1,309	0,045
Beslenmeye ara verilip verilmediği	-0,473	0,004	0,760	0,015
Steroid Kullanımı	–	–	0,622	0,002
R ²	0,14		0,38	

Nekrotizan enterokolitli olgularda dışkı “calprotectin” düzeylerinde yükselme saptanmadı. NEK’li vakalarda 4. dışkı örneklerinde NEK’siz gruba göre daha düşük bulundu. Bu düşüklüğün antibiyotik kullanımı ile zayıf ters ilişkisi saptandı. Ayrıca dışkı “calprotectin” düzeyleri hem NEK’li hem de NEK’siz olgularda zamanla tedrici olarak azaldığından NEK’te dışkı “calprotectin” düzeyinin tedavide yol göstericiliği konusunda değerlendirme yapılamadı.

NEK (+) ve NEK (-) olguların doğum öncesi, doğumsal, doğum sonrası özellikleri ve dışkı “calprotectin” değerlerinin dökümü Tablo 9-16’da verilmiştir.

Tablo 9. Grup 1 olguların prenatal ve natal özellikleri

Olgu no	Adı-Soyadı	Protokol no	D.Tartısı (gr)	Gebelik haftası	Ölçü	Cinsiyet	Doğum yeri	Doğum şekli	Anne yaşı	Annede DM	Annede İYE
1	Bebek D.2	239027	1150	28	AGA	K	Fakülte	Sezaryan	32	-	+
2	Bebek D.1	239026	750	28	SGA	K	Fakülte	Sezaryan	32	-	+
3	Bebek K.	240181	750	28	SGA	E	Fakülte	Sezaryan	31	+	+
4	Bebek D.2	261254	830	28	AGA	K	Fakülte	Sezaryan	25	-	-
5	Bebek Ş.	258805	1010	32	SGA	K	Fakülte	Sezaryan	28	-	-
6	Bebek D.1	261250	960	28	AGA	E	Fakülte	Sezaryan	25	-	-
7	Bebek A.	255486	990	28	AGA	E	Fakülte	Sezaryan	32	-	-
8	Bebek Z.	260509	870	29	SGA	K	Fakülte	NSVY	25	-	-
9	Bebek E.	232879	1000	29	AGA	E	Fakülte	Sezeryan	32	-	-
10	Bebek Y.	243664	1200	33	SGA	K	Fakülte	NSVY	22	-	-
11	Bebek M.	242877	1720	34	AGA	E	Fakülte	NSVY	35	-	-
12	Bebek Y.	260290	1470	32	AGA	E	Fakülte	Sezeryan	25	-	+
13	Bebek K.	252012	2640	35	AGA	E	Fakülte	Sezeryan	31	-	-
14	Bebek U.	252888	780	30	SGA	K	Fakülte	Sezeryan	23	-	-
15	Bebek G.	247882	780	26	AGA	E	Fakülte	NSVY	35	-	-
16	Bebek T.	246258	1760	33	AGA	K	Hastane	NSVY	26	-	-
17	Bebek I.	251964	1110	27	AGA	E	Fakülte	Sezeryan	31	-	-

D: Doğum; **AGA:** Appropriate for gestational age; **SGA:** Small for gestational age; **E:** Erkek; **K:** Kız; **NSVY:** Normal spontan vajinal yol; **DM:** Diyabetes mellitus; **İYE:** İdrar yolu infeksiyonu.

Tablo 9 (devamı). Grup 1 olguların prenatal ve natal özellikleri

Olgu no	Adı-Soyadı	Protokol no	D.Tartısı (gr)	Gebelik haftası	Ölçü	Cinsiyet	Doğum yeri	Doğum şekli	Anne yaşı	Annede DM	Annede İYE
18	Bebek U.	269084	1240	35	SGA	E	Fakülte	Sezeryan	28	-	-
19	Bebek U.2	240495	2350	35	AGA	E	Fakülte	Sezeryan	29	-	+
20	Bebek Y.	239955	1210	32	AGA	E	Fakülte	Sezeryan	21	-	-
21	Bebek K.	264881	1040	31	AGA	K	Fakülte	Sezeryan	26	-	-
22	Bebek C.	269708	1010	33	SGA	E	Fakülte	Sezeryan	35	-	-
23	Bebek Y.	266711	1100	28	AGA	K	Fakülte	Sezeryan	30	-	-
24	Bebek U.2	245239	1250	31	AGA	E	Fakülte	Sezeryan	32	-	-
25	Bebek U.1	245238	1210	31	AGA	E	Fakülte	Sezeryan	32	-	-
26	Bebek D.	259778	930	26	AGA	E	Fakülte	NSVY	30	-	-
27	Bebek D.2	265695	1150	29	AGA	K	Fakülte	NSVY	33	-	-
28	Bebek D.1	265694	980	29	AGA	K	Fakülte	NSVY	33	-	-
29	Bebek G.	245585	940	29	AGA	K	Fakülte	Sezeryan	24	-	-
30	Bebek E.2	242825	1420	30	AGA	K	Fakülte	Sezeryan	36	+	-
31	Bebek K.	265442	980	28	AGA	K	Fakülte	Sezeryan	20	-	+
32	Bebek G.	231605	1070	32	SGA	E	Fakülte	Sezeryan	19	-	-
33	Bebek D.	262815	1050	31	SGA	K	Fakülte	Sezeryan	26	-	+

D: Doğum; **AGA:** Appropriate for gestational age; **SGA:** Small for gestational age; **E:** Erkek; **K:** Kız; **NSVY:** Normal spontan vajinal yol; **DM:** Diyabetes mellitus; **İYE:** İdrar yolu infeksiyonu.

Tablo 9 (devamı). Grup 1 olguların prenatal ve natal özellikleri

Olgu no	Preeklampsi veya eklampsi	EMR	Koryoamniyonit	Annenin gebelikte kullandığı ilaçlar	Tokoliz	Annenin gebeliğinde sigara maruziyeti	1. dk Apgar skoru	5. dk Apgar skoru	Doppler	Doğum öncesi steroid
1	-	-	-	Vit	+	-	5	8	Normal	+
2	+	-	-	Vit	+	-	5	7	Normal	+
3	+	-	-	Vit	+	-	7	9	Bozuk	+
4	-	-	-	-	+	-	5	7	Normal	+
5	-	-	-	Vit,Demir	+	+	8	9	Bozuk	+
6	-	-	-	Demir	+	-	5	8	Normal	+
7	-	+	-	Vit	+	-	7	9	Normal	+
8	+	-	-	Vit	+	-	7	8	Normal	+
9	+	-	-	Vit	+	+	5	7	Normal	+
10	-	+	-	Vit,Demir	+	-	6	8	Normal	+
11	-	+	-	Vit,Demir	+	+	9	10	Normal	+
12	-	+	+	-	+	+	8	10	Normal	+
13	-	-	-	-	+	-	8	9	Bakılmadı	-
14	-	-	-	Vit	+	+	7	8	Bozuk	+
15	-	+	-	Vit,Demir	+	-	4	6	Bozuk	+
16	-	-	-	Vit	-	-	7	8	Bakılmadı	-
17	-	+	+	Vit	+	-	6	8	Normal	+

EMR: Erken membran rüptürü; **Vit:** Vitamin.

Tablo 9 (devamı). Grup 1 olguların prenatal ve natal özellikleri

Olgu no	Preeklampsi veya eklampsi	EMR	Koryoamniyonit	Annenin gebelikte kullandığı ilaçlar	Tokoliz	Annenin gebeliğinde sigara maruziyeti	1. dk Apgar skoru	5. dk Apgar skoru	Doppler	Doğum öncesi steroid
18	-	-	-	Vit	-	-	5	8	Bozuk	-
19	+	-	-	-	-	-	8	9	Bozuk	-
20	+	-	-	Vit, AntiHT	-	-	7	8	Bozuk	-
21	+	+	-	Vit, Vazodil	+	-	6	9	Bozuk	+
22	+	-	-	Vit	+	-	7	8	Bozuk	+
23	-	+	+	-	+	+	3	5	Normal	+
24	-	+	-	Vit, Demir	+	-	5	7	Normal	+
25	-	+	-	Vit, Demir	+	-	5	6	Normal	+
26	-	+	-		+	-	7	8	Normal	+
27	-	+	-	Vit	+	-	8	9	Normal	+
28	-	+	-	Vit	+	-	8	9	Normal	+
29	+	-	-	Vit, Demir	+	-	6	8	Bozuk	+
30	+	+	+	Vit, AntiHT	+	-	6	7	Bozuk	+
31	-	-	-	Vit	-	+	5	7	Bozuk	-
32	+	-	-	-	-	-	7	8	Bozuk	-
33	-	-	-	Vit	-	+	6	9	Bakılmadı	-

EMR: Erken membran rüptürü; **AntiHT:** Antihipertansif; **Vit:** Vitamin; **Vazodil:** Vazodilatör.

Tablo 10. Grup 1 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	İlk 2 saat içindeki pH değeri	RDS	Sürfaktan	NEK 1. atak	NEK 2. atak	Sepsis	Hiperbilirubinemi	Apne	Polisitemi	ROP	Beslenmeye başladığı gün
1	7,28	+	+	+	-	Şüpheli	+	+	-	-	5-35
2	7,46	+	+	+	-	Şüpheli	+	+	-	+	8
3	7,30	+	+	+	-	Şüpheli	+	+	-	+	18
4	7,23	+	+	+	-	-	+	+	-	Yapılmadı	-
5	7,33	-	+	+	-	-	+	-	-	-	19
6	7,34	+	+	+	-	-	+	+	-	Yapılmadı	-
7	7,22	+	+	+	-	Şüpheli	+	+	-	Yapılmadı	12
8	7,30	+	+	+	-	-	+	+	-	-	9-33
9	7,32	-	+	+	-	-	+	+	-	+	13-37
10	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	2
11	-	-	-	+	-	Şüpheli	+	+	-	-	1-32
12	7,40	-	+	+	-	-	+	+	-	Bakılmadı	2
13	7,25	+	+	+	-	Şüpheli	-	-	-	Bakılmadı	5
14	7,42	-	+	+	-	-	-	-	-	-	7-23
15	7,28	+	+	+	-	+	-	+	-	Bakılmadı	8
16	7,31	+	+	+	-	-	-	+	-	-	4
17	7,31	+	+	+	-	-	+	+	-	-	3

RDS: Respiratuar distres sendromu; **NEK:** Nekrotizan enterokolit; **ROP:** Retinopathy of prematurity.

Tablo 10 (devamı). Grup 1 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	İlk 2 saat içindeki pH değeri	RDS	Sümfaktan	NEK 1. atak	NEK 2. atak	Sepsis	Hiperbilirubinemi	Apne	Polisitemi	ROP	Beslenmeye başlandığı gün
18	7,35	+	+	+	-	-	+	-	-	-	3-18
19	7,20	+	+	+	-	-	+	+	-	-	12
20	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	2-80
21	7,36	+	+	+	+	+	+	+	+	Bakılmadı	24
22	7,26	+	+	+	+	-	+	+	-	-	3
23	7,31	+	+	+	+	Şüpheli	+	+	-	-	26
24	7,28	+	+	+	-	-	+	+	-	-	29
25	7,24	+	+	+	-	-	+	+	-	-	7
26	7,27	+	+	+	+	-	+	+	-	-	8
27	7,34	+	+	+	-	Şüpheli	+	+	-	+	11
28	7,40	+	+	+	+	Şüpheli	+	+	-	+	12-44
29	7,32	+	+	+	-	-	+	+	-	+	10
30	7,34	+	+	+	-	+	+	-	-	-	4
31	7,29	+	+	+	+	+	+	+	-	-	13-30
32	7,28	-	+	+	-	-	-	+	-	-	37
33	7,38	-	+	+	-	-	+	-	-	-	23

RDS: Respiratuar distres sendromu; **NEK:** Nekrotizan enterokolit; **ROP:** Retinopathy of prematurity.

Tablo 10 (devamı). Grup 1 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	Tam beslenmeye geçildiği gün	Beslenme şekli	Anne sütü güçlendiricisi kullanımı	NEK evre	NEK olduğu gün	NEK başlangıç şekli	NEK öncesi antibiyotik kullanımı	Daha uzun süre bakım aldığı yer	Otoakustik emisyon
1	12	AS+F	+	1A	32	Sinsi	+	Yoğun bakım	Normal
2	12	AS+F	+	2A	38	Sinsi	+	Yoğun bakım	Normal
3	51	AS+F	+	1A	30	Sinsi	+	Yoğun bakım	Normal
4	-	-	-	2B	10	Sinsi	+	Yoğun bakım	Yapılmadı
5	31	AS+F	+	2A	2	Akut	+	Yoğun bakım	Normal
6	-	-	-	2B	10	Sinsi	+	Yoğun bakım	Yapılmadı
7	-	AS	-	3B	23	Akut	+	Yoğun bakım	Yapılmadı
8	56	AS+F	+	1A,1A	13-38	Sinsi	+	Yoğun bakım	Bilateral yetersiz
9	45	AS	-	2B	6	Akut	+	Yoğun bakım	Bilateral yetersiz
10	14	AS	-	1A	3	Sinsi	+	Yoğun bakım	Tek taraflı yetersiz
11	40	G.AS	+	2A	12	Sinsi	+	Yoğun bakım	Bilateral yetersiz
12	40	AS	-	1A	15	Sinsi	+	Yoğun bakım	Bilateral yetersiz
13	11	AS	-	1A	2	-	+	Yoğun bakım	Bilateral yeterli
14	32	G.AS	+	2A	15	Sinsi	+	Yoğun bakım	Bilateral yetersiz
15	-	AS	-	2A	89	Sinsi	+	Yoğun bakım	Bakılmadı
16	30	AS	-	2A	8	Sinsi	+	Yoğun bakım	Bilateral yeterli
17	42	G.AS	+	2A	20	Sinsi	+	İleri bakım	Bilateral yeterli

NEK: Nekrotizan enterokolit; **AS:** Anne sütü; **G.AS:** Güçlendirilmiş anne sütü; **F:** Formula.

Tablo 10 (devamı). Grup 1 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	Tam beslenmeye geçildiği gün	Beslenme şekli	Anne sütü güçlendiricisi kullanımı	NEK evre	NEK olduğu gün	NEK başlangıç şekli	NEK öncesi antibiyotik kullanımı	Daha uzun süre bakım aldığı yer	Otoakustik emisyon
18	26	G.AS	+	2A	9	Sinsi	+	Yoğun bakım	Bilateral yetersiz
19	22	G.AS	+	1A	6	Sinsi	+	Yoğun bakım	Bilateral yeterli
20	16	AS	-	1A	4	Akut	+	Yoğun bakım	Bilateral yeterli
21	-	AS	-	1A-2A	6-31	Sinsi	+	Yoğun bakım	Bakılmadı
22	43	AS	-	1A-2A	6-13	Sinsi	+	Yoğun bakım	Bilateral yetersiz
23	34	G.AS	+	1A-2A	5-11	Sinsi	+	Yoğun bakım	Bilateral yetersiz
24	42	G.AS	+	2A	15	Sinsi	+	Yoğun bakım	Bilateral yeterli
25	37	G.AS	+	2A	14	Akut	+	Yoğun bakım	Bilateral yeterli
26	52	G.AS	+	2A-2A	17-30	Sinsi	+	Yoğun bakım	Bilateral yetersiz
27	56	G.AS	+	2B	33	Sinsi	+	Yoğun bakım	Tek taraflı yeterli
28	55	G.AS	+	1A-2A	14-23	Sinsi	+	Yoğun bakım	Bilateral yeterli
29	32	Donör sütü	-	2A	11	Sinsi	+	Yoğun bakım	Bakılmadı
30	17	AS	-	1A	16	Sinsi	+	İleri bakım	Bilateral yeterli
31	114	G.AS	+	2A-2A	16-63	Sinsi	+	Yoğun bakım	Bilateral yetersiz
32	45	AS	-	2A	22	Akut	+	Yoğun bakım	Bilateral yeterli
33	33	G.AS	+	2A	11	Akut	+	Yoğun bakım	Bilateral yeterli

NEK: Nekrotizan enterokolit; AS: Anne sütü; G.AS: Güçlendirilmiş anne sütü.

Tablo 10 (devamı). Grup 1 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	Teofilin kullanımı	İbuprofen kullanımı	Eritromisin kullanımı	Doğum sonrası steroid kullanımı	Oksijen kullanma süresi (burundan veya ventilatörde)	Ventilatörde kalma zamanı	İVK	Ölüm	Hastanede kalış süresi	KAH
1	+	-	+	-	1	2	-	-	46	-
2	+	-	+	+	4	6	-	-	86	-
3	+	-	+	+	10	20	-	-	90	+
4	+	-	-	+	20	20	-	+	27	-
5	-	-	+	-	1	-	+	-	40	-
6	+	+	-	+	22	20	-	+	27	+
7	+	-	-	+	10	31	Bakılmadı	+	33	+
8	+	-	+	+	12	2	-	-	60	+
9	+	+	+	+	9	7	-	-	69	+
10	-	-	+	-	-	-	-	-	39	-
11	-	-	+	-	-	-	-	-	51	-
12	+	-	+	-	1	-	-	-	45	-
13	+	-	-	-	1	1	-	-	15	-
14	-	+	+	-	4	-	-	-	64	+
15	+	-	-	+	120	120	Bakılmadı	+	129	+
16	+	-	+	-	1	-	-	-	33	-
17	+	-	+	-	1	1	-	-	62	+

KAH: Kronik akciğer hastalığı; **İVK:** İntraventriküler kanama.

Tablo 10 (devamı). Grup 1 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	Teofilin kullanımı	İbuprofen kullanımı	Eritromisin kullanımı	Doğum sonrası steroid kullanımı	Oksijen kullanma süresi (burundan veya ventilatörde)	Ventilatörde kalma zamanı	İVK	Ölüm	Hastanede kalış süresi	KAH
18	-	-	-	+	1	-	-	-	71	-
19	-	-	+	-	1	-	-	-	23	-
20	-	-	+	-	-	-	-	-	46	-
21	+	-	-	-	2	2	Bakılmadı	+	40	-
22	+	-	+	-	3	2	-	-	50	-
23	+	-	+	-	2	2	-	-	46	-
24	+	-	+	+	19	17	-	-	49	+
25	+	-	+	-	2	2	-	-	49	-
26	+	-	+	-	3	3	-	-	65	+
27	+	-	+	-	7	1	-	-	57	-
28	+	-	+	-	1	1	-	-	57	-
29	+	-	+	-	5	-	+	-	65	-
30	-	-	+	-	3	3	-	-	12	-
31	+	-	+	+	21	21	-	-	116	+
32	-	-	+	-	3	-	-	-	50	-
33	-	-	+	-	1	-	-	-	40	-

KAH: Kronik akciğer hastalığı; **İVK:** İntraventriküler kanama.

Tablo 11. Grup 1 olguların dışkı örnekleri “calprotectin” değerleri (µg/gr dışkı)

Olgu no	“Calprotectin” ilk örnek	“Calprotectin” ikinci örnek	“Calprotectin” üçüncü örnek	“Calprotectin” dördüncü örnek
1	27,25	22,15	10,80	7,05
2	40,00	33,00	28,60	22,05
3	67,10	20,05	13,95	9,75
4	91,65	35,80	27,05	18,80
5	94,75	54,25	29,95	21,52
6	31,70	24,60	10,15	2,70
7	70,10	39,30	20,75	5,35
8	37,60	24,05	20,95	17,30
9	105,15	47,70	37,00	28,50
10	19,15	18,65	12,85	10,60
11	17,00	14,80	15,20	11,70
12	27,25	26,90	21,95	16,85
13	50,30	30,35	15,00	7,85
14	29,70	10,70	8,15	7,50
15	22,65	17,65	16,40	13,30
16	27,55	13,20	10,00	7,80
17	25,50	23,20	10,25	6,95
18	60,45	41,05	16,50	2,10
19	28,90	19,00	7,70	8,95
20	52,70	60,95	31,80	13,10
21	73,20	35,05	25,40	12,50
22	90,45	31,75	7,40	4,55
23	97,25	46,00	16,35	12,80
24	85,80	43,80	36,60	17,80
25	125,65	51,30	42,95	6,60
26	92,25	67,35	26,85	11,35
27	59,20	49,20	10,40	3,40
28	45,40	22,55	6,05	4,90
29	75,95	41,85	14,80	7,95
30	38,20	14,90	10,15	8,50
31	106,70	54,20	25,20	20,25
32	88,10	36,90	19,05	6,55
33	91,00	72,60	51,55	36,00

Tablo 12. Grup 1 olguların dışkı örneği alındığı günlerdeki postnatal özellikleri

Olgu no	DÖAG	DÖAG hastada oksijen kullanımı	DÖAG hastanın beslenmesi	DÖAG hastanın ağızdan aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın ağızdan/damardan aldığı hacim	DÖAG hastanın beslenme kesilmesi	DÖAG hastanın kullandığı antibiyotik	DÖAG hastanın steroid kullanımı	DÖAG hastanın CRP değeri	DÖAG hastanın karın belirtileri veya dışkıda anormallik
1	1	+	-	-	80	0	-	ASA	-	-	-
2	1	+	-	-	60	0	-	ASA	-	-	-
3	1	+	-	-	100	0	-	ASA	-	-	-
4	1	+	-	-	105	0	-	ASA	-	-	-
5	1	+	-	-	90	0	-	ASA	-	-	-
6	1	+	-	-	105	0	-	ASA	-	-	-
7	1	+	-	-	90	0	-	ASA	-	-	-
8	1	+	-	-	100	0	-	ASA	-	-	-
9	1	+	-	0	90	0	+	ASA	-	-	-
10	1	-	-	0	90	0	+	ASA	-	-	-
11	1	-	AS	7	77	0,1	-	ASA	-	-	-
12	1	+	-	0	70	0	+	ASA	-	-	-
13	1	+	-	0	60	0	+	ASA	-	-	-
14	3	+	AS	8	100	0,08	-	ASA	-	-	+
15	1	+	-	0	90	0	+	ASA	-	-	-
16	1	+	-	0	80	0	+	ASA	-	-	-
17	1	+	-	0	70	0	+	ASA	-	-	-

DÖAG: Dışkı örneğinin alındığı gün; **AS:** Anne sütü; **ASA:** Ampisilin+sulbaktam+amikasin.

Tablo 12 (devamı). Grup 1 olguların dışkı örneği alındığı günlerdeki postnatal özellikleri

Olgu no	DÖAG	DÖAG hastada oksijen kullanımı	DÖAG hastanın beslenmesi	DÖAG hastanın ağızdan aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın ağızdan/damardan aldığı hacim	DÖAG hastanın beslenme kesilmesi	DÖAG hastanın kullandığı antibiyotik	DÖAG hastanın steroid kullanımı	DÖAG hastanın CRP değeri	DÖAG hastanın karın belirtileri veya dışkıda anormallik
18	1	-	-	0	80	0	+	ASA	-	-	-
19	1	+	-	0	70	0	+	ASA	-	-	-
20	1	-	-	0	90	0	+	ASA	-	-	-
21	1	+	-	0	110	0	+	ASA	-	-	-
22	1	+	-	0	70	0	+	ASA	-	-	-
23	1	+	-	0	80	0	+	ASA	-	-	-
24	1	+	-	0	90	0	+	ASA	-	-	-
25	1	+	-	0	80	0	+	ASA	-	-	-
26	1	+	-	0	105	0	+	ASA	-	-	-
27	1	+	-	0	90	0	+	ASA	-	+	-
28	1	+	-	0	100	0	+	Teik+ami	-	+	-
29	1	+	-	0	90	0	+	ASA	-	-	-
30	4	+	-	0	150	0	+	Teik+ami	-	-	-
31	1	+	-	0	100	0	+	ASA	-	-	-
32	1	+	-	0	80	0	+	ASA	-	-	-
33	1	+	-	0	80	0	+	ASA	-	+	-

DÖAG: Dışkı örneğinin alındığı gün; **ASA:** Ampisilin+sulbaktam+amikasin; **Teik+ami:** Teikoplanin+amikasin.

Tablo 12 (devamı). Grup 1 olguların dışkı örneği alındığı günlerdeki postnatal özellikleri

Olgu no	DÖAG	DÖAG hastada oksijen kullanımı	DÖAG hastanın beslenmesi	DÖAG hastanın ağızdan aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın ağızdan/damardan aldığı hacim	DÖAG hastanın beslenme kesilmesi	DÖAG hastanın kullandığı antibiyotik	DÖAG hastanın steroid kullanımı	DÖAG hastanın CRP değeri	DÖAG hastanın karın belirtileri veya dışkıda anormallik
1	7	-	AS	37	187	0,24	-	Sefaz+ami	-	-	-
2	7	-	-	-	150	0	+	Sefaz+ami	-	-	-
3	7	+	-	-	150	0	+	Teik+mer	-	-	-
4	7	+	-	-	130	0	+	Teik+mer	-	+	+
5	7	-	-	-	160	0	+	Teik+ami+klind	-	-	+
6	10	+	-	-	130	0	+	Teik+mer	-	+	+
7	7	+	-	-	160	0	+	Diğer	-	-	-
8	7	+	-	-	170	0	+	ASA	-	-	+
9	7	+	-	0	140	0	+	Diğer	-	-	+
10	7	-	-	0	160	0	+	ASA	-	-	-
11	7	-	-	0	130	0	-	ASA	-	+	-
12	7	-	AS	111	161	2,2	-	-	-	-	-
13	7	-	AS	16	116	0,16	-	Teik+ami	-	-	-
14	7	-	AS	15	145	0,11	-	ASA	-	-	-
15	7	+	-	-	160	0	+	Teik+ami	-	-	-
16	7	-	-	-	160	0	+	Teik+ami	-	-	+
17	7	-	AS+F	50	160	0,45	-	-	-	-	-

DÖAG: Dışkı örneğinin alındığı gün; **AS:** Anne sütü; **ASA:** Ampisilin+sulbaktam+amikasin; **Teik+ami:** Teikoplanin+amikasin;
Teik+mer: Teikoplanin+meronem; **Teik+ami+klind:** Teikoplanin+amikasin+klindamisin.

Tablo 12 (devamı). Grup 1 olguların dışkı örneği alındığı günlerdeki postnatal özellikleri

Olgu no	DÖAG	DÖAG hastada oksijen kullanımı	DÖAG hastanın beslenmesi	DÖAG hastanın ağızdan aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın ağızdan/damardan aldığı hacim	DÖAG hastanın beslenme kesilmesi	DÖAG hastanın kullandığı antibiyotik	DÖAG hastanın steroid kullanımı	DÖAG hastanın CRP değeri	DÖAG hastanın karın belirtileri veya dışkıda anormallik
18	7	-	-	0	130	0	+	-	-	-	-
19	6	-	AS	91	121	3,03	-	-	-	-	+
20	4	-	-	0	120	0	+	ASA	-	-	-
21	7	-	-	0	160	0	+	Teik+mer	-	+	+
22	6	-	-	0	130	0	+	Teik+mer	-	-	-
23	5	-	-	0	160	0	+	ASA	-	-	+
24	7	+	-	0	150	0	+	Diğer	-	-	-
25	7	+	AS	25	155	0,83	-	ASA	-	-	-
26	7	-	-	0	190	0	+	ASA	-	-	-
27	7	-	-	0	180	0	+	Teik+ami	-	-	-
28	7	-	-	0	170	0	+	Teik+ami	-	-	-
29	7	-	-	0	140	0	+	Sefaz+ami	-	-	-
30	7	+	AS	10	140	0,07	-	Teik+ami	-	-	-
31	7	+	-	0	190	0	+	Teik+mer	-	-	-
32	7	-	-	0	160	0	+	Teik+ami	-	+	-
33	7	-	AS	107	167	1,78	-	Sefaz+ami	-	-	-

DÖAG: Dışkı örneğinin alındığı gün; **AS:** Anne sütü; **ASA:** Ampisilin+sulbaktam+amikasin; **Teik+ami:** Teikoplanin+amikasin;
Teik+mer: Teikoplanin+meronem; **Sefaz+ami:** Sefazolin+amikasin.

Tablo 12 (devamı). Grup 1 olguların dışkı örneği alındığı günlerdeki postnatal özellikleri

Olgu no	DÖAG	DÖAG hastada oksijen kullanımı	DÖAG hastanın beslenmesi	DÖAG hastanın ağızdan aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın ağızdan/damardan aldığı hacim	DÖAG hastanın beslenme kesilmesi	DÖAG hastanın kullandığı antibiyotik	DÖAG hastanın steroid kullanımı	DÖAG hastanın CRP değeri	DÖAG hastanın karın belirtileri veya dışkıda anormallik
1	14	-	G.AS	125	125	-	-	-	-	-	-
2	14	-	AS	55	140	1	-	Sefaz+ami	-	-	-
3	14	+	-	0	120	0	+	Teik+mer	-	-	-
4	14	+	-	0	150	0	+	Teik+mer	-	-	+
5	14	-	-	0	160	0	+	AmfoB	-	-	+
6	14	-	-	0	120	0	+	Diğer	+	-	-
7	14	+	AS	15	175	0	-	Diğer	-	-	-
8	14	+	-	0	60	0	+	Teik+ami	-	-	-
9	10	+	-	0	150	0	+	Diğer	-	-	-
10	14	-	AS	86	176	1	-	-	-	-	-
11	12	-	-	0	130	0	-	Diğer	+	-	-
12	14	-	AS	124	154	4,1	-	-	-	-	-
13	14	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
14	14	-	AS	96	176	1,2	-	-	-	-	+
15	14	+	-	-	150	0	+	Teik+ami	-	-	-
16	14	-	-	-	150	0	+	AmfoB	-	-	-
17	14	-	AS	36	166	0,27	-	ASA	-	-	-

DÖAG: Dışkı örneğinin alındığı gün; **AS:** Anne sütü; **G.AS:** Güçlendirilmiş anne sütü; **ASA:** Ampisilin+sulbaktam+amikasin;
Teik+ami: Teikoplanin+amikasin; **Teik+mer:** Teikoplanin+meronem; **Sefaz+ami:** Sefazolin+amikasin; **AmfoB:** Amfoterisin B.

Tablo 12 (devamı). Grup 1 olguların dışkı örneği alındığı günlerdeki postnatal özellikleri

Olgu no	DÖAG	DÖAG hastada oksijen kullanımı	DÖAG hastanın beslenmesi	DÖAG hastanın ağızdan aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın ağızdan/damardan aldığı hacim	DÖAG hastanın beslenme kesilmesi	DÖAG hastanın kullandığı antibiyotik	DÖAG hastanın steroid kullanımı	DÖAG hastanın CRP değeri	DÖAG hastanın karın belirtileri veya dışkıda anormallik
18	14	-	-	0	180	0	+	Diğer	+	-	-
19	9	-	-	0	130	0	+	Sefaz+ami	-	-	-
20	7	-	-	0	130	0	+	ASA	-	-	-
21	10	-	-	0	160	0	+	Diğer	-	+	-
22	9	-	AS	12	162	0,8	-	ASA	-	-	-
23	8	-	AS	12	182	0,07	-	ASA	-	-	+
24	14	-	-	0	180	0	+	Teik+ami	-	-	+
25	14	-	-	0	160	0	+	Teik+ami	-	-	-
26	13	-	-	0	120	0	+	Diğer	-	-	-
27	14	-	AS	40	160	0,33	-	Teik+mer	-	-	+
28	14	-	-	0	110	0	+	Diğer	-	-	-
29	10	-	AS	12	162	0,8	-	Sefaz+ami	-	-	+
30	14	-	AS	125	175	2,5	-	-	-	-	-
31	16	+	-	0	150	0	+	Teik+mer	-	-	+
32	14	-	AS	70	170	0,7	-	-	-	-	-
33	11	-	-	0	160	0	+	Diğer	-	+	+

DÖAG: Dışkı örneğinin alındığı gün; **AS:** Anne sütü; **G.AS:** Güçlendirilmiş anne sütü; **ASA:** Ampisilin+sulbaktam+amikasin;
Teik+ami: Teikoplanin+amikasin; **Teik+mer:** Teikoplanin+meronem; **Sefaz+ami:** Sefazolin+amikasin.

Tablo 12 (devamı). Grup 1 olguların dışkı örneği alındığı günlerdeki postnatal özellikleri

Olgu no	DÖAG	DÖAG hastada oksijen kullanımı	DÖAG hastanın beslenmesi	DÖAG hastanın ağızdan aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın ağızdan/damardan aldığı hacim	DÖAG hastanın beslenme kesilmesi	DÖAG hastanın kullandığı antibiyotik	DÖAG hastanın steroid kullanımı	DÖAG hastanın CRP değeri	DÖAG hastanın karın belirtileri veya dışkıda anormallik
1	21	-	G.AS	115	115	-	-	-	-	-	-
2	21	-	-	0	150	0	+	Diğer	-	-	-
3	21	+	AS	15	170	0	-	Sefaz+ami	-	-	-
4	21	+	-	0	140	0	+	Teik+mer	-	-	+
5	17	+	-	0	70	0	+	Diğer	-	-	+
6	23	+	AS	68	160	1	-	Diğer	-	+	+
7	21	-	AS+M	120	120	-	-	-	-	-	-
8	21	-	-	0	160	0	+	Teik+ami	-	+	-
9	14	+	G.AS	10	150	0,07	-	Sefaz+ami	-	-	-
10	21	-	G.AS	145	145	-	-	-	-	-	-
11	17	-	AS	60	140	0,75	-	-	-	-	-
12	21	-	AS			-	-	-	-	-	-
13	21	-	AS			-	-	-	-	-	-
14	21	-	AS			-	-	-	-	-	-
15	21	+	-			-	-	-	-	-	-
16	21	-	AS			-	-	-	-	-	-
17	21	-	-	0	140	0	+	ASA	-	-	-

DÖAG: Dışkı örneğinin alındığı gün; **AS:** Anne sütü; **M:** Mama; **G.AS:** Güçlendirilmiş anne sütü; **ASA:** Ampisilin+sulbaktam+amikasin;
Teik+ami: Teikoplanin+amikasin; **Teik+mer:** Teikoplanin+meronem; **Sefaz+ami:** Sefazolin+amikasin.

Tablo 12 (devamı). Grup 1 olguların dışkı örneği alındığı günlerdeki postnatal özellikleri

Olgu no	DÖAG	DÖAG hastada oksijen kullanımı	DÖAG hastanın beslenmesi	DÖAG hastanın ağızdan aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın ağızdan/damardan aldığı hacim	DÖAG hastanın beslenme kesilmesi	DÖAG hastanın kullandığı antibiyotik	DÖAG hastanın steroid kullanımı	DÖAG hastanın CRP değeri	DÖAG hastanın karın belirtileri veya dışkıda anormallik
18	21	-	AS	25	185	0,15	-	ASA	+	-	-
19	13	-	-	0	130	0	+	Sefaz+ami	-	-	-
20	11	-	AS	67	147	0,83	-	-	-	-	-
21	14	-	-	0	160	0	+	Diğer	-	-	-
22	13	-	AS	100	170	1,4	-	-	-	-	-
23	12	+	-	0	160	0	+	Diğer	-	-	+
24	16	+	-	0	170	0	+	Diğer	-	-	+
25	21	-	-	0	180	0	+	Diğer	-	-	-
26	16	-	-	0	140	0	+	Diğer	-	-	+
27	21	+	-	0	160	0	+	Sefaz+ami	-	-	-
28	16	-	-	0	140	0	+	Diğer	-	-	-
29	14	-	-	0	160	0	+	Teik+ami+klind	-	-	-
30	19	-	AS	152	152	-	-	ASA	-	-	+
31	19	+	-	0	160	0	+	Sefaz+ami	-	-	-
32	19	-	-	0	170	0	+	Diğer	-	-	+
33	14	-	-	0	180	0	+	Diğer	-	-	-

DÖAG: Dışkı örneğinin alındığı gün; **AS:** Anne sütü; **ASA:** Ampisilin+sulbaktam+amikasin; **Sefaz+ami:** Sefazolin+amikasin; **Teik+ami+klinda:** Teikoplanin+klindamisin+amikasin.

Tablo 13. Grup 2 olguların prenatal ve natal özellikleri

Olgu no	Adı-Soyadı	Protokol no	D.Tartısı (gr)	Gebelik haftası	Ölçü	Cinsiyet	D.yeri	Doğum şekli	Anne yaşı	Annede DM	Annede İYE
1	Bebek Ş.2	239375	1990	33	AGA	E	Fakülte	Sezaryan	35	-	-
2	Bebek K.1	240778	1940	33	AGA	E	Fakülte	Sezaryan	31	-	+
3	Bebek Y.	238444	1810	35	AGA	E	Hastane	Sezaryan	23	-	-
4	Bebek C.	238801	2530	35	AGA	E	Fakülte	Sezaryan	26	-	+
5	Bebek K.1	238616	1900	34	AGA	E	Hastane	NSVY	25	-	-
6	Bebek K.2	240779	2040	33	AGA	E	Fakülte	Sezaryan	31	-	+
7	Bebek K.	233236	1444	31	AGA	K	Fakülte	NSVY	24	-	+
8	Bebek I.	262184	1600	33	AGA	K	Fakülte	NSVY	17	-	-
9	Bebek K.2	245472	1620	34	AGA	K	Fakülte	Sezaryan	30	-	-
10	Bebek K.1	265088	2470	34	AGA	K	Fakülte	Sezaryan	33	-	-
11	Bebek Ü.	264870	2310	35	AGA	E	Fakülte	Sezaryan	36	-	+
12	Bebek D.	241605	1480	34	SGA	E	Fakülte	Sezaryan	22	-	-
13	Bebek D.	267230	1180	29	AGA	K	Fakülte	NSVY	17	-	-
14	Bebek E.	267250	1280	31	AGA	K	Fakülte	Sezaryan	18	-	+
15	Bebek Y.3	267547	1830	33	AGA	E	Fakülte	Sezaryan	22	-	-
16	Bebek Ç.	268574	1800	33	AGA	E	Fakülte	Sezaryan	30	-	-
17	Bebek Y.1	267587	2150	33	AGA	K	Fakülte	Sezaryan	22	-	-
18	Bebek Y.2	267546	1790	33	AGA	K	Fakülte	Sezaryan	22	-	-
19	Bebek Ü.	270487	1740	35	AGA	K	Fakülte	Sezaryan	40	-	-
20	Bebek S.	252008	2510	35	AGA	E	Fakülte	NSVY	25	-	-

D: Doğum; **AGA:** Appropriate for gestational age; **SGA:** Small for gestational age; **E:** Erkek; **K:** Kız; **NSVY:** Normal spontan vajinal yol; **DM:** Diyabetes mellitus; **İYE:** İdrar yolu infeksiyonu.

Tablo 13 (devamı). Grup 2 olguların prenatal ve natal özellikleri

Olgu no	Adı-Soyadı	Protokol no	D.Tartısı (gr)	Gebelik haftası	Ölçü	Cinsiyet	D.yeri	Doğum şekli	Anne yaşı	Annede DM	Annede İYE
21	Bebek K.	249756	980	30	AGA	K	Fakülte	Sezaryan	29	-	-
22	Bebek G.	250310	2010	34	AGA	E	Hastane	Sezaryan	38	-	-
23	Bebek İ.	253750	2340	35	AGA	E	Fakülte	NSVY	15	-	-
24	Bebek K.	257042	1440	35	SGA	E	Fakülte	Sezaryan	28	-	-
25	Bebek D.	253025	1400	35	SGA	E	Fakülte	Sezaryan	31	-	-
26	Bebek S.	267096	1600	33	AGA	E	Fakülte	Sezaryan	20	-	-
27	Bebek D.	254421	1470	33	AGA	K	Fakülte	NSVY	19	-	-
28	Bebek Y.2	255492	1560	34	AGA	K	Fakülte	Sezaryan	27	-	+
29	Bebek A.	269052	1640	35	SGA	E	Fakülte	Sezeryan	26	-	-
30	Bebek Y.1	255491	1780	34	AGA	E	Fakülte	Sezeryan	27	-	+
31	Bebek G.	255341	2100	35	AGA	E	Fakülte	NSVY	22	-	-
32	Bebek E.	242836	1760	34	AGA	K	Fakülte	NSVY	22	-	+
33	Bebek Y.	236964	1690	36	SGA	K	Fakülte	Sezeryan	41	-	-
34	Bebek D.	254497	1560	30	AGA	K	Fakülte	Sezeryan	19	-	-
35	Bebek K.	265458	2219	36	AGA	E	Fakülte	Sezeryan	26	-	-
36	Bebek S.	264289	1800	33	AGA	K	Fakülte	NSVY	19	-	-
37	Bebek D	234281	1812	32	AGA	K	Fakülte	Sezeryan	27	-	-
38	Bebek D.	262039	2040	34	AGA	K	Fakülte	Sezeryan	31	-	-
39	Bebek E.1	242825	1340	30	AGA	E	Fakülte	Sezeryan	36	+	-
40	Bebek K.2	238615	2110	34	AGA	K	Hastane	NSVY	25	-	-

D: Doğum; **AGA:** Appropriate for gestational age; **SGA:** Small for gestational age; **E:** Erkek; **K:** Kız; **NSVY:** Normal spontan vajinal yol; **DM:** Diyabetes mellitus; **İYE:** İdrar yolu infeksiyonu.

Tablo 13 (devamı). Grup 2 olguların prenatal ve natal özellikleri

Olgu no	Adı-Soyadı	Protokol no	D.Tartısı (gr)	Gebelik haftası	Ölçü	Cinsiyet	D.yeri	Doğum şekli	Anne yaşı	Annede DM	Annede İYE
41	Bebek M.	260708	1320	32	AGA	E	Fakülte	Sezeryan	37	-	-
42	Bebek K.2	265089	2340	34	AGA	K	Fakülte	Sezeryan	33	-	-
43	Bebek U.1	240494	1640	35	AGA	K	Fakülte	Sezeryan	29	-	+
44	Bebek M.	241097	1640	33	AGA	K	Fakülte	Sezeryan	30	-	-
45	Bebek A.	232568	710	29	SGA	K	Fakülte	Sezeryan	29	-	-
46	Bebek Ş.1	239375	1990	33	AGA	E	Fakülte	Sezeryan	35	-	-
47	Bebek T.	232525	1230	33	SGA	K	Fakülte	Sezeryan	30	-	-
48	Bebek G.	231462	1860	34	AGA	K	Fakülte	Sezeryan	18	-	-
49	Bebek P.	245941	2400	35	AGA	K	Fakülte	Sezeryan	21	-	-
40	Bebek G.	259240	2110	36	AGA	K	Fakülte	NSVY	32	-	-
51	Bebek Y.	240771	1760	34	AGA	E	Fakülte	NSVY	24	-	-
52	Bebek E.1	264861	2140	35	AGA	K	Fakülte	NSVY	38	-	-
53	Bebek İ.	267372	2740	36	AGA	E	Fakülte	Sezeryan	20	-	-
54	Bebek K.	264020	1900	35	AGA	E	Fakülte	Sezeryan	27	-	-
55	Bebek A	259602	2010	34	AGA	E	Fakülte	NSVY	33	-	-
56	Bebek T.	249664	1710	31	AGA	E	Fakülte	NSVY	20	-	-
57	Bebek B.	246409	450	26	SGA	E	Fakülte	Sezeryan	26	-	-
58	Bebek A.	250291	1940	34	AGA	K	Fakülte	Sezeryan	42	+	-
59	Bebek Ö.	251896	1500	31	AGA	E	Hastane	Sezeryan	25	-	-
60	Bebek Ç	252755	1400	32	AGA	K	Fakülte	Sezeryan	25	-	-

D: Doğum; **AGA:** Appropriate for gestational age; **SGA:** Small for gestational age; **E:** Erkek; **K:** Kız; **NSVY:** Normal spontan vajinal yol; **DM:** Diyabetes mellitus; **İYE:** İdrar yolu infeksiyonu.

Tablo 13 (devamı). Grup 2 olguların prenatal ve natal özellikleri

Olgu no	Adı-Soyadı	Protokol no	D.Tartısı (gr)	Gebelik haftası	Ölçü	Cinsiyet	D.yeri	Doğum şekli	Anne yaşı	Annede DM	Annede İYE
61	Bebek K.	249790	1780	32	AGA	E	Fakülte	NSVY	18	-	-
62	Bebek K.	244206	1550	32	AGA	K	Fakülte	NSVY	20	-	+
63	Bebek K.1	245468	2020	34	AGA	E	Fakülte	Sezeryan	30	-	-
64	Bebek A.	266566	1740	34	AGA	K	Hastane	Sezeryan	30	-	-
65	Bebek S.	266241	1140	33	AGA	E	Fakülte	Sezeryan	27	-	-
66	Bebek Ç.	268876	2270	35	AGA	K	Fakülte	Sezeryan	21	-	+
67	Bebek A.	245542	1300	30	AGA	K	Fakülte	NSVY	30	-	-
68	Bebek E.	237919	950	29	AGA	E	Fakülte	Sezeryan	21	-	+

D: Doğum; **AGA:** Appropriate for gestational age; **E:** Erkek; **K:** Kız; **NSVY:** Normal spontan vajinal yol; **DM:** Diyabetes mellitus; **İYE:** İdrar yolu infeksiyonu.

Tablo 13 (devamı). Grup 2 olguların prenatal ve natal özellikleri

Olgu no	Preeklampsi veya eklampsi	EMR	Koryoamniyonit	Annenin gebelikte kullandığı ilaçlar	Tokoliz	Annenin gebeliğinde sigara maruziyeti	1. dk Apgar skoru	5. dk Apgar skoru	Doppler	Doğum öncesi steroid
1	-	-	-	Vit	+	+	8	10	Normal	+
2	-	-	-	Vit	+	-	6	8	Normal	+
3	+	-	-	Vit	-	+	7	10	Normal	+
4	+	-	-	-	-	-	7	9	Normal	-
5	-	-	-	Vit,AntiHT	-	-	-	-	Yapılmadı	-
6	+	-	-	Vit	+	-	6	8	Normal	+
7	-	-	-	Vit,Demir	-	+	6	8	Normal	+
8	-	-	-	Vit,Demir	+	+	8	9	Normal	+
9	-	-	-	Vit	+	-	8	9	Normal	-
10	-	-	-	Vit,Demir	+	-	6	8	Normal	+
11	-	-	-	Vit	-	-	8	9	Normal	-
12	+	-	-	Vit	+	+	9	10	Bozuk	+
13	-	-	-	Vit	+	+	7	9	Yapılmadı	+
14	+	+	+	Vit,AntiEpi	+	-	5	8	Normal	+
15	-	-	-	Vit	-	-	7	8	Yapılmadı	-
16	+	-	-	-	-	+	7	8	Bozuk	+
17	-	-	-	Vit	-	-	7	8	Yapılmadı	-
18	-	-	-	Vit	-	-	7	8	Yapılmadı	-
19	+	-	-	Vit	-	+	9	10	Yapılmadı	-
20	-	-	-	-	+	-	8	9	Normal	+

EMR: Erken membran rüptürü; **AntiEpi:** AntiEpileptik; **AntiHT:** Antihipertansif; **Vit:** Vitamin.

Tablo 13 (devamı). Grup 2 olguların prenatal ve natal özellikleri

Olgu no	Preeklampsi veya eklampsi	EMR	Koryoamniyonit	Annenin gebelikte kullandığı ilaçlar	Tokoliz	Annenin gebeliğinde sigara maruziyeti	1. dk Apgar skoru	5. dk Apgar skoru	Doppler	Doğum öncesi steroid
21	+	-	-	AntiHT	+	-	6	7	Normal	+
22	-	-	-	-	-	+	-	-	Yapılmadı	-
23	-	+	-	-	+	-	8	9	Normal	+
24	+	-	-	Vit	+	+	8	10	Normal	-
25	+	-	-	AntiHT	+	-	9	10	Bozuk	-
26	-	+	+	Vit,Vazodil	+	+	7	9	Bozuk	+
27	-	-	-	Vit	-	+	7	8	Normal	-
28	-	+	-	Vit	+	+	7	9	Normal	+
29	-	-	-	Vit	+	+	8	9	Bozuk	-
30	-	+	-	Vit	+	+	7	9	Normal	+
31	-	-	-	Vit	-	+	7	9	Normal	-
32	-	+	-	Vit	+	-	9	10	Normal	+
33	+	-	-	Vit,AntiHT	+	+	8	9	Normal	-
34	+	-	-	Vit,AntiHT	-	-	1	4	Bozuk	-
35	-	+	-	Vit	+	-	9	10	Normal	+
36	-	-	-	Vit	-	+	8	9	Normal	-
37	+	-	-	Vit,AntiHT	+	-	6	8	Bozuk	+
38	-	-	-	Vit	-	+	9	10	Normal	-
39	+	-	+	Vit	-	-	6	7	Bozuk	-
40	-	-	-	Vit	-	-	-	-	Yapılmadı	-

EMR: Erken membran rüptürü; **AntiHT:** Antihipertansif; **Vit:** Vitamin; **Vazodil:** Vazodilatör.

Tablo 13 (devamı). Grup 2 olguların prenatal ve natal özellikleri

Olgu no	Preeklampsi veya eklampsi	EMR	Koryoamniyonit	Annenin gebelikte kullandığı ilaçlar	Tokoliz	Annenin gebeliğinde sigara maruziyeti	1. dk Apgar skoru	5. dk Apgar skoru	Doppler	Doğum öncesi steroid
41	+	-	-	Vit,AntiHT, Aspirin	-	-	8	10	Bozuk	+
42	-	-	-	Vit	+	-	6	8	Normal	+
43	+	-	-	-	-	-	8	9	Normal	-
44	+	-	-	AntiEpi	+	+	8	9	Normal	-
45	+	+	-	Vit	+	-	6	7	Normal	+
46	-	+	-	Vit	+	-	8	10	Normal	+
47	+	-	-	Vit,AntiHT	-	-	9	10	Bozuk	+
48	+	-	-	Vit	-	-	9	9	Normal	-
49	+	-	-	Vit	-	-	6	8	Yapılmadı	-
50	-	-	-	Vit	-	+	8	9	Normal	+
51	-	-	-	Vit	+	+	9	10	Normal	+
52	-	-	-	Vit	-	+	9	10	Normal	-
53	-	+	+	Vit	+	-	8	9	Normal	-
54	-	+	+	Vit	-	+	8	9	Bakılmadı	-
55	+	-	-	AntiHT	-	+	8	9	Bozuk	+
56	-	+	-	-	+	-	6	9	Normal	+
57	+	-	-	Demir	+	-	5	8	Bozuk	+
58	+	+	-	AntiHT	+	-	8	9	Normal	+
59	-	-	-	-	-	-	-	-	Bakılmadı	-
60	-	+	-	-	-	+	8	9	Bozuk	-

EMR: Erken membran rüptürü; **Antiepi:** AntiEpileptik; **AntiHT:** Antihipertansif; **Vit:** Vitamin.

Tablo 13 (devamı). Grup 2 olguların prenatal ve natal özellikleri

Olgu no	Preeklampsi veya eklampsi	EMR	Koryoamniyonit	Annenin gebelikte kullandığı ilaçlar	Tokoliz	Annenin gebeliğinde sigara maruziyeti	1. dk Apgar skoru	5. dk Apgar skoru	Doppler	Doğum öncesi steroid
61	-	-	-	Vit, Demir	-	+	7	9	Normal	-
62	-	-	-	Vit	+	+	7	9	Normal	+
63	-	-	-	Vit, Demir	+	-	8	9	Normal	-
64	-	-	-	Vit	-	+	8	-	Bakılmadı	-
65	-	+	+	Vit	+	+	8	9	Bozuk	+
66	-	+	+	Vit	+	-	8	9	Normal	+
67	-	-	-	Vit	+	-	7	9	Normal	+
68	-	+	+	Vit	+	-	3	6	Normal	-

EMR: Erken membran rüptürü; **Vit:** Vitamin.

Tablo 14. Grup 2 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	İlk 2 saat içindeki pH değeri	RDS	Sürfaktan	Sepsis	Hiperbilirubinemi	Apne	Polisitemi	ROP	Beslenmeye başlandığı gün
1	-	-	-	-	+	-	-	-	2
2	7,25	-	+	-	+	-	-	-	2
3	-	-	-	-	-	-	-	-	3
4	7,30	-	-	-	+	-	-	-	5
5	-	-	-	-	+	-	-	-	2
6	-	+	+	-	+	-	-	-	3
7	7,20	+	+	-	+	+	-	-	6
8	-	-	-	-	+	+	-	-	2
9	7,27	+	+	-	+	-	-	-	5
10	-	-	-	-	-	-	-	-	3
11	-	-	-	-	+	-	-	-	2
12	-	-	-	-	+	-	-	-	2
13	7,21	+	+	-	+	+	-	Yapılmadı	-
14	7,39	+	+	-	+	+	-	+	7
15	7,29	+	+	-	-	-	-	-	2
16	7,32	-	-	-	+	-	-	-	2
17	-	+	+	-	-	-	-	-	2
18	7,34	+	+	-	-	-	-	-	2
19	-	-	-	-	-	-	-	-	2
20	7,15	-	-	-	+	-	-	-	2

RDS: Respiratuar distres sendromu; **ROP:** Retinopathy of prematurity.

Tablo 14 (devamı) . Grup 2 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	İlk 2 saat içindeki pH değeri	RDS	Sürfaktan	Sepsis	Hiperbilirubinemi	Apne	Polisitemi	ROP	Beslenmeye başladığı gün
21	7,27	+	+	-	+	-	-	-	5
22	7,24	-	-	-	+	-	-	-	5
23	7,25	+	+	-	+	-	-	-	4
24	-	-	-	-	+	-	+	-	1
25	-	-	-	-	+	-	-	-	2
26	7,24	+	+	-	+	-	-	-	3
27	-	-	+	-	+	-	-	-	2
28	-	-	+	-	-	-	-	Yapılmadı	1
29	-	-	+	-	+	-	+	-	3
30	-	-	+	-	-	-	-	Yapılmadı	2
31	-	-	+	Şüpheli	+	-	-	-	2
32	-	-	+	-	+	-	-	-	3
33	-	-	-	-	+	-	+	-	3
34	6,98	-	+	-	-	+	-	-	22
35	-	-	-	-	+	-	-	-	1
36	-	-	-	-	+	+	-	-	5
37	-	-	-	-	+	-	-	-	2
38	-	-	-	-	-	-	+	-	1
39	7,37	+	+	+	+	-	-	-	4
40	-	-	-	-	+	+	-	-	3

RDS: Respiratuar distres sendromu; **ROP:** Retinopathy of prematurity.

Tablo 14 (devamı). Grup 2 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	İlk 2 saat içindeki pH değeri	RDS	Sürfaktan	Sepsis	Hiperbilirubinemi	Apne	Polisitemi	ROP	Beslenmeye başlandığı gün
41	-	-	+	-	+	-	+	-	5
42	-	-	-	-	+	-	-	Bakılmadı	3
43	-	-	-	-	+	-	-	-	4
44	-	-	-	-	+	+	+	Bakılmadı	4
45	7,48	-	+	-	+	+	-	-	4
46	-	-	-	-	+	-	-	Bakılmadı	2
47	-	-	-	-	+	-	-	Bakılmadı	4
48	-	-	-	-	-	+	-	Bakılmadı	4
49	-	-	-	-	-	-	-	-	2
50	-	-	-	-	+	+	-	Bakılmadı	5
51	-	-	-	-	+	-	-	Bakılmadı	3
52	-	-	-	-	+	-	-	Bakılmadı	2
53	-	-	-	-	-	-	-	Bakılmadı	3
54	-	-	-	-	-	-	-	Bakılmadı	3
55	-	-	+	-	-	+	-	Bakılmadı	6
56	-	-	-	-	-	-	-	-	2
57	7,45	+	+	Şüpheli	-	+	-	Bakılmadı	-
58	-	-	-	-	-	+	-	-	2
59	-	+	+	-	-	-	+	Bakılmadı	6
60	7,40	-	+	-	-	-	-	-	4

RDS: Respiratuar distres sendromu; **ROP:** Retinopathy of prematurity.

Tablo 14 (devamı). Grup 2 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	İlk 2 saat içindeki pH değeri	RDS	Sürfaktan	Sepsis	Hiperbilirubinemi	Apne	Polisitemi	ROP	Beslenmeye başladığı gün
61	-	+	+	-	-	-	-	-	2
62	-	-	-	-	-	-	-	-	2
63	7,20	+	+	-	-	-	-	-	4
64	-	-	-	-	-	-	-	-	2
65	-	-	-	-	+	-	-	-	5
66	7,21	+	+	-	-	-	-	-	2
67	7,48	+	+	-	+	-	-	-	8
68	-	+	+	Şüpheli	+	+	-	Bakılmadı	10

RDS: Respiratuar distres sendromu; **ROP:** Retinopathy of prematurity.

Tablo 14 (devamı) . Grup 2 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	Tam beslenmeye geçildiği gün	Beslenme şekli	Anne sütü güçlendiricisi kullanımı	Teofilin kullanımı	İbuprofen kullanımı	Eritromisin kullanımı	Oksijen kullanma süresi (burundan veya ventilatörde)	Ventilatörde kalma zamanı
1	6	AS+F	-	-	-	+	-	-
2	10	AS+F	-	-	-	+	1	-
3	7	AS	+	-	-	+	-	-
4	12	AS	-	-	-	-	7	-
5	7	AS	-	-	-	+	-	-
6	10	AS+F	-	-	-	+	-	-
7	18-35	AS+F	+	+	-	+	3	-
8	13	AS	-	+	-	+	-	-
9	-	AS	-	+	-	-	1	1
10	9	AS+F	-	-	-	-	-	-
11	4	AS+F	-	-	-	-	-	-
12	13	AS	+					
13	-	-	-	-	-	+	-	-
14	16	G.AS	+	+	-	-	22	20
15	7	G.AS	+	+	-	+	6	5
16	7	AS	-	-	-	+	1	-
17	6	G.AS	+	-	-	+	1	-
18	5	G.AS	+	-	-	+	1	-
19	6	AS	-	-	-	+	1	-
20	7	AS	-	-	-	+	-	-

AS: Anne sütü; **G.AS:** Güçlendirilmiş anne sütü; **F:** Formula.

Tablo 14 (devamı) . Grup 2 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	Tam beslenmeye geçildiği gün	Beslenme şekli	Anne sütü güçlendiricisi kullanımı	Teofilin kullanımı	İbuprofen kullanımı	Eritromisin kullanımı	Oksijen kullanma süresi (burundan veya ventilatörde)	Ventilatörde kalma zamanı
21	9	AS	-	-	-	+	1	-
22	13	AS	-	-	-	+	6	-
23	15	G.AS	+	-	-	+	2	-
24	10	G.AS	+	-	-	+	-	-
25	10	AS	-	-	-	+	-	-
26	9	G.AS	+	-	-	+	1	-
27	9	AS	-	-	-	+	-	-
28	9	AS	-	-	-	+	-	-
29	12	AS	-	-	-	+	-	-
30	8	AS	-	-	-	+	-	-
31	10	AS	-	-	-	-	-	-
32	8	AS	-	-	-	+	-	-
33	13	AS	-	-	-	+	1	-
34	30	AS	-	+	+	+	20	12
35	1	AS	-	-	-	+	-	-
36	14	AS	-	-	-	+	4	-
37	12	AS	-	-	-	+	-	-
38	4	AS	-	-	-	-	-	-
39	17	AS	-	-	-	+	4	3
40	8	G.AS	+	-	-	+	1	-

AS: Anne sütü; G.AS: Güçlendirilmiş anne sütü.

Tablo 14 (devamı). Grup 2 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	Tam beslenmeye geçildiği gün	Beslenme şekli	Anne sütü güçlendiricisi kullanımı	Teofilin kullanımı	İbuprofen kullanımı	Eritromisin kullanımı	Oksijen kullanma süresi (burundan veya ventilatörde)	Ventilatörde kalma zamanı
41	12	AS	-	-	-	-	-	-
42	9	G.AS	+	-	-	+	-	-
43	9	AS	-	-	-	+	-	-
44	11	Donör sütü	-	-	-	+	-	-
45	29	AS	-	-	-	+	3	-
46	8	G.AS	+	-	-	+	-	-
47	15	AS	-	-	-	+	-	-
48	8	AS	-	-	-	+	-	-
49	9	AS	-	-	-	-	-	-
50	12	G.AS	+	+	-	-	0	0
51	6	G.AS	+	-	-	+	0	0
52	6	AS	-	-	-	-	0	0
53	8	G.AS	+	-	-	-	0	0
54	10	AS	-	-	-	+	2	0
55	11	AS	-	+	-	+	3	3
56	8	AS	-	-	-	+	5	0
57	-	-	-	+	+	-	28	28
58	7	AS	-	+	-	+	0	0
59	12	AS	-	-	-	+	5	4
60	8	AS	-	-	-	+	3	0

AS: Anne sütü; G.AS: Güçlendirilmiş anne sütü.

Tablo 14 (devamı). Grup 2 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	Tam beslenmeye geçildiği gün	Beslenme şekli	Anne sütü güçlendiricisi kullanımı	Teofilin kullanımı	İbuprofen kullanımı	Eritromisin kullanımı	Oksijen kullanma süresi (burundan veya ventilatörde)	Ventilatörde kalma zamanı
61	8	AS	-	-	-	+	1	0
62	14	AS	-	-	-	+	0	0
63	10	AS	-	+	-	+	2	1
64	9	G.AS	+	-	-	+	0	0
65	12	G.AS	+	-	-	+	-	-
66	8	AS	-	-	-	+	2	-
67	20	G.AS	+	-	-	+	3	-
68	-	AS	-	+	+	-	43	43

AS: Anne sütü; G.AS: Güçlendirilmiş anne sütü.

Tablo 14 (devamı). Grup 2 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	Doğum sonrası steroid kullanımı	KAH	İVK	İVK evre	Otoakustik emisyon	Daha uzun süre bakım aldığı yer	Hastanede kalış süresi	Ölüm
1	-	-	-		Normal	İleri bakım	10	-
2	-	-	-		Normal	İleri bakım	22	-
3	-	-	-		Normal	İleri bakım	10	-
4	-	-	-		Normal	İleri bakım	14	-
5	-	-	-		Normal	İleri bakım	16	-
6	-	-	-		Normal	İleri bakım	22	-
7	-	-	-		Bilateral yetersiz	İleri bakım	44	-
8	-	-	-		Tek taraflı yetersiz	İleri bakım	21	-
9	-	-	-		Normal	İleri bakım	27	-
10	-	-	-		Normal	İleri bakım	13	-
11	-	-	-		Normal	İleri bakım	10	-
12	-	-	-		Normal	İleri bakım	13	-
13	-	-	Bakılmadı		Bakılmadı	Yoğun bakım	22	+
14	-	-	-		Bilateral yetersiz	İleri bakım	26	-
15	-	-	-		Tek taraflı yetersiz	İleri bakım	8	-
16	-	-	-		Yeterli	İleri bakım	14	-
17	-	-	-		Tek taraflı yetersiz	İleri bakım	8	-
18	-	-	-		Yeterli	İleri bakım	8	-
19	-	-	-		Yeterli	İleri bakım	10	-
20	-	-	-		Bakılmadı	İleri bakım	8	-

KAH: Kronik akciğer hastalığı; **İVK:** İntraventricüler kanama.

Tablo 14 (devamı). Grup 2 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	Doğum sonrası steroid kullanımı	KAH	İVK	İVK evre	Otoakustik emisyon	Daha uzun süre bakım aldığı yer	Hastanede kalış süresi	Ölüm
21	-	-	-		Yeterli	Yoğun bakım	21	-
22	-	-	-		Yeterli	İleri bakım	15	-
23	-	-	-		Yeterli	İleri bakım	19	-
24	-	-	-		Yeterli	İleri bakım	14	-
25	-	-	-		Yeterli	İleri bakım	15	-
26	-	-	-		Bilateral yetersiz	İleri bakım	14	-
27	-	-	-		Yeterli	İleri bakım	22	-
28	-	-	-		Tek taraflı yetersiz	İleri bakım	13	-
29	-	-	-		Yeterli	İleri bakım	13	-
30	-	-	-		Bilateral yetersiz	İleri bakım	13	-
31	-	-	-		Tek taraflı yetersiz	İleri bakım	13	-
32	-	-	-		Bilateral yetersiz	İleri bakım	12	-
33	-	-	-		Bilateral yetersiz	İleri bakım	16	-
34	+	+	-		Tek taraflı yetersiz	Yoğun bakım	40	-
35	-	-	-		Tek taraflı yetersiz	İleri bakım	10	-
36	-	-	-		Bilateral yetersiz	İleri bakım	21	-
37	-	-	-		Normal	İleri bakım	15	-
38	-	-	-		Normal	İleri bakım	6	-
39	-	-	-		Normal	Yoğun bakım	38	-
40	-	-	+	1	Bilateral yetersiz	İleri bakım	23	-

KAH: Kronik akciğer hastalığı; **İVK:** İntraventriküler kanama.

Tablo 14 (devamı). Grup 2 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	Doğum sonrası steroid kullanımı	KAH	İVK	İVK evre	Otoakustik emisyon	Daha uzun süre bakım aldığı yer	Hastanede kalış süresi	Ölüm
41	-	-	-		Tek taraflı yetersiz	Yoğun bakım	25	-
42	-	-	Bakılmadı		Normal	İleri bakım	12	-
43	-	-	-		Normal	İleri bakım	13	-
44	-	-	-		Bilateral yetersiz	Yoğun bakım	14	
45	-	-	-		Normal	Yoğun bakım	67	-
46	-	-	-		Normal	İleri bakım	8	-
47	-	-	-		Bakılmadı	İleri bakım	38	-
48	-	-	-		Bilateral yetersiz	İleri bakım	14	-
49	-	-	-		Tek taraflı yetersiz	İleri bakım	13	-
50	-	-	-		Bilateral yeterli	Yoğun bakım	15	-
51	-	-	-		Bilateral yeterli	İleri bakım	16	-
52	-	-	-		Bakılmadı	İleri bakım	13	-
53	-	-	-		Tek taraflı yetersiz	Yoğun bakım	13	-
54	-	-	-		Bilateral yetersiz	İleri bakım	15	-
55	-	-	-		Bilateral yetersiz	Yoğun bakım	13	-
56	-	-	-		Bilateral yeterli	İleri bakım	18	-
57	+	-	Bakılmadı		Bakılmadı	Yoğun bakım	28	+
58	-	-	-		Bilateral yeterli	İleri bakım	9	-
59	-	-	-		Bilateral yeterli	Yoğun bakım	17	-
60	-	-	-		Bilateral yeterli	İleri bakım	16	-

KAH: Kronik akciğer hastalığı; **İVK:** İntraventriküler kanama.

Tablo 14 (devamı). Grup 2 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	Doğum sonrası steroid kullanımı	KAH	İVK	İVK evre	Otoakustik emisyon	Daha uzun süre bakım aldığı yer	Hastanede kalış süresi	Ölüm
61	-	-	-		Bilateral yeterli	İleri bakım	10	-
62	-	-	-		Bilateral yeterli	İleri bakım	18	-
63	-	-	-		Bilateral yeterli	İleri bakım	17	-
64	-	-	-		Bilateral yeterli	İleri bakım	10	-
65	-	-	-		Bilateral yeterli	İleri bakım	12	-
66	-	-	-		Bilateral yeterli	İleri bakım	9	-
67	-	-	-		Bilateral yeterli	İleri bakım	28	-
68	+	+	-		Bakılmadı	Yoğun bakım	43	+

KAH: Kronik akciğer hastalığı; **İVK:** İntraventriküler kanama.

Tablo 15. Grup 2 olguların dışkı örnekleri “calprotectin” değerleri (µg/gr dışkı)

Olgu no	“Calprotectin” ilk örnek	“Calprotectin” ikinci örnek	“Calprotectin” üçüncü örnek	“Calprotectin” dördüncü örnek
1	38,85	34,20	19,60	2,45
2	50,35	39,25	19,05	14,45
3	55,35	45,15	36,95	26,95
4	102,70	51,85	47,80	28,45
5	61,75	84,25	85,65	85,00
6	26,75	22,15	10,15	3,65
7	56,80	46,50	31,10	22,05
8	100,70	31,10	19,70	6,90
9	27,35	23,55	2,40	3,56
10	96,05	41,25	25,65	23,75
11	88,00	37,25	24,00	1,90
12	32,00	20,65	15,25	5,70
13	85,95	74,95	33,30	21,85
14	71,30	38,10	27,65	14,15
15	63,10	36,05	22,05	8,55
16	49,65	33,70	32,03	22,90
17	127,75	103,60	19,05	4,85
18	64,35	51,50	5,7	3,30
19	114,80	91,05	53,50	50,50
20	68,10	52,05	36,65	22,50
21	98,40	97,35	84,70	82,00
22	42,20	32,65	27,55	16,00
23	105,60	70,00	58,60	39,25
24	74,15	72,15	18,90	14,15
25	28,15	23,60	23,55	12,55
26	44,65	17,00	14,50	12,25
27	104,90	42,90	40,95	28,50
28	89,00	78,65	29,55	22,55
29	49,00	50,75	27,85	23,35
30	105,45	74,60	27,10	18,00
31	133,40	115,40	113,05	39,25
32	91,95	85,80	51,70	38,85
33	92,05	37,60	35,05	29,85
34	24,55	23,65	16,65	11,70

Tablo 15 (devamı). Grup 2 olguların dışkı örnekleri “calprotectin” değerleri (µg/gr dışkı)

Olgu no	“Calprotectin” ilk örnek	“Calprotectin” ikinci örnek	“Calprotectin” üçüncü örnek	“Calprotectin” dördüncü örnek
35	85,70	82,25	55,05	38,85
36	92,15	34,60	33,50	30,80
37	16,50	14,00	10,20	7,70
38	86,65	66,00	44,60	47,40
39	26,50	21,45	15,50	8,65
40	22,00	30,80	33,75	35,80
41	40,80	31,85	23,80	21,40
42	95,00	57,40	24,10	15,70
43	14,50	14,10	11,70	10,30
44	19,00	16,15	16,00	11,80
45	42,10	15,25	11,35	7,90
46	43,20	29,55	26,60	18,50
47	32,25	28,80	27,20	24,40
48	92,05	51,00	23,95	14,80
49	58,30	23,05	11,45	2,25
50	35,95	12,75	10,85	10,75
51	66,70	56,30	35,55	29,90
52	38,75	34,65	32,20	14,65
53	23,85	18,50	14,75	10,10
54	76,87	66,25	66,00	36,10
55	29,70	14,60	13,35	12,30
56	34,00	23,95	20,80	17,55
57	25,40	21,95	19,30	15,70
58	34,60	15,70	10,65	13,95
59	44,55	44,35	34,75	19,30
60	72,50	50,90	46,15	28,90
61	60,40	47,55	17,30	15,25
62	46,45	11,85	6,70	5,95
63	44,05	34,75	15,50	9,15
64	35,75	17,32	7,60	6,75
65	60,45	43,45	39,85	28,80
66	41,30	19,65	9,90	7,35
67	83,65	52,25	29,10	11,15
68	92,00	59,10	29,15	17,00

Tablo 16. Grup 2 olguların dışkı örneği alındığı günlerdeki postnatal özellikleri

Olgu no	DÖAG	DÖAG hastada oksijen kullanımı	DÖAG hastanın beslenmesi	DÖAG hastanın ağızdan aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın ağızdan/damardan aldığı hacim	DÖAG hastanın beslenme kesilmesi	DÖAG hastanın kullandığı antibiyotik	DÖAG hastanın steroid kullanımı	DÖAG hastanın CRP değeri	DÖAG hastanın karın belirtileri veya dışkıda anormallik
1	1	-	-	-	70	0	-	ASA	-	-	-
2	1	+	-	-	70	0	-	ASA	-	-	-
3	1	-	-	-	70	0	-	ASA	-	-	-
4	2	+	-	-	60	0	-	ASA	-	-	-
5	2	-	-	-	80	0	-	ASA	-	-	-
6	1	-	-	-	70	0	-	ASA	-	-	-
7	1	+	-	-	70	0	-	ASA	-	-	-
8	1	-	-	-	80	0	-	ASA	-	-	-
9	1	+	-	-	80	0	-	ASA	-	-	-
10	1	-	-	-	70	0	-	ASA	-	-	-
11	1	-	-	-	80	0	-	ASA	-	-	-
12	1	-	-	-	80	0	-	ASA	-	-	-
13	1	+	-	-	80	-	+	ASA	-	-	-
14	1	+	-	-	70	-	+	ASA	-	-	-
15	1	+	-	-	60	-	+	ASA	-	-	-
16	1	+	-	-	70	-	+	ASA	-	-	-
17	1	+	-	-	60	-	+	ASA	-	-	-
18	2	+	-	-	70	-	+	ASA	-	-	-
19	2	-	AS	10	80	0,14	-	ASA	-	-	-
20	2	+	-	-	60	-	+	ASA	-	-	-

DÖAG: Dışkı örneğinin alındığı gün; **AS:** Anne sütü; **ASA:** Ampisilin+sulbaktam+amikasin.

Tablo 16 (devamı). Grup 2 olguların dışkı örneği alındığı günlerdeki postnatal özellikleri

Olgu no	DÖAG	DÖAG hastada oksijen kullanımı	DÖAG hastanın beslenmesi	DÖAG hastanın ağızdan aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın ağızdan/damardan aldığı hacim	DÖAG hastanın beslenme kesilmesi	DÖAG hastanın kullandığı antibiyotik	DÖAG hastanın steroid kullanımı	DÖAG hastanın CRP değeri	DÖAG hastanın karın belirtileri veya dışkıda anormallik
21	1	+	-	-	70	-	+	ASA	-	-	-
22	2	+	-	-	95	-	+	ASA	-	-	-
23	2	+	-	-	70	-	+	ASA	-	-	-
24	1	-	AS	12	82	0,17	-	ASA	-	-	-
25	1	-	-	-	90	-	+	ASA	-	-	-
26	1	-	-	-	90	-	+	ASA	-	-	-
27	2	-	-	-	80	-	+	ASA	-	-	-
28	1	-	-	-	70	-	+	ASA	-	-	-
29	1	-	-	-	90	-	+	ASA	-	-	-
30	3	-	AS	10	110	0,1	-	ASA	-	-	-
31	1	-	-	-	60	-	+	ASA	-	-	-
32	1	-	-	-	80	-	+	ASA	-	-	-
33	1	-	-	0	90	0	+	ASA	-	-	-
34	1	+	-	0	80	0	+	ASA	-	-	+
35	1	-	-	0	80	0	+	ASA	-	-	-
36	1	-	-	0	80	0	+	ASA	-	-	-
37	1	-	-	0	70	0	+	ASA	-	-	-
38	1	-	-	0	80	0	+	ASA	-	-	-
39	1	+	-	0	70	0	+	ASA	-	-	-
40	2	+	-	0	80	0	+	ASA	-	-	-

DÖAG: Dışkı örneğinin alındığı gün; **AS:** Anne sütü; **ASA:** Ampisilin+sulbaktam+amikasin.

Tablo 16 (devamı). Grup 2 olguların dışkı örneği alındığı günlerdeki postnatal özellikleri postnatal özellikleri

Olgu no	DÖAG	DÖAG hastada oksijen kullanımı	DÖAG hastanın beslenmesi	DÖAG hastanın ağızdan aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın ağızdan/damardan aldığı hacim	DÖAG hastanın beslenme kesilmesi	DÖAG hastanın kullandığı antibiyotik	DÖAG hastanın steroid kullanımı	DÖAG hastanın CRP değeri	DÖAG hastanın karın belirtileri veya dışkıda anormallik
41	1	-	-	0	90	0	+	ASA	-	-	-
42	1	-	-	0	70	0	+	ASA	-	-	-
43	1	-	-	0	80	0	+	ASA	-	-	-
44	1	-	-	0	80	0	+	ASA	-	-	-
45	1	+	-	0	80	0	+	ASA	-	-	-
46	1	-	Donör sütü	12	82	0,17	-	ASA	-	-	-
47	1	-	-	0	100	0	+	ASA	-	-	-
48	1	-	-	0	80	0	+	ASA	-	-	-
49	5	-	AS	50	140	0,55	-	-	-	-	-
50	1	-	-	0	100	0	+	ASA	-	-	-
51	1	-	-	0	70	0	+	ASA	-	-	-
52	5	-	AS	41	141	0,41	-	ASA	-	-	-
53	1	+	-	0	60	0	+	ASA	-	-	-
54	1	-	-	0	70	0	+	ASA	-	-	-
55	1	+	-	0	80	0	+	ASA	-	-	-
56	1	-	-	0	80	0	+	ASA	-	-	+
57	1	+	-	0	120	0	+	ASA	-	-	-
58	1	-	-	0	60	0	+	ASA	-	-	-
59	1	+	-	0	60	0	+	ASA	-	-	-
60	1	+	-	0	70	0	+	ASA	-	-	-

DÖAG: Dışkı örneğinin alındığı gün; **AS:** Anne sütü; **ASA:** Ampisilin+sulbaktam+amikasin.

Tablo 16 (devamı). Grup 2 olguların dışkı örneği alındığı günlerdeki postnatal özellikleri

Olgu no	DÖAG	DÖAG hastada oksijen kullanımı	DÖAG hastanın beslenmesi	DÖAG hastanın ağızdan aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın ağızdan/damardan aldığı hacim	DÖAG hastanın beslenme kesilmesi	DÖAG hastanın kullandığı antibiyotik	DÖAG hastanın steroid kullanımı	DÖAG hastanın CRP değeri	DÖAG hastanın karın belirtileri veya dışkıda anormallik
61	1	+	-	0	80	0	+	ASA	-	-	-
62	1	-	-	0	80	0	+	ASA	-	-	-
63	1	+	-	0	70	0	+	ASA	-	-	-
64	1	-	-	0	80	0	+	ASA	-	-	-
65	1	-	-	0	70	0	+	ASA	-	-	-
66	1	+	-	0	70	0	+	ASA	-	-	-
67	1	+	-	0	120	0	+	ASA	-	+	-
68	1	+	-	0	70	0	+	ASA	-	-	-

DÖAG: Dışkı örneğinin alındığı gün; **ASA:** Ampisilin+sulbaktam+amikasin.

Tablo 16 (devamı) . Grup 2 olguların dışkı örneği alındığı günlerdeki postnatal özellikleri

Olgu no	DÖAG	DÖAG hastada oksijen kullanımı	DÖAG hastanın beslenmesi	DÖAG hastanın ağızdan aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın ağızdan/damardan aldığı hacim	DÖAG hastanın beslenme kesilmesi	DÖAG hastanın kullandığı antibiyotik	DÖAG hastanın steroid kullanımı	DÖAG hastanın CRP değeri	DÖAG hastanın karın belirtileri veya dışkıda anormallik
1	7	-	AS+M	80	120	2	-	-	-	-	-
2	7	-	AS+M	140	140	-	-	ASA	-	-	-
3	5	-	G.AS	80	140	1,3	-	-	-	-	-
4	7	-	AS	46	136	0,5	-	ASA	-	-	-
5	7	-	AS	17	107	0,18	-	-	-	-	-
6	7	-	AS+M	60	140	0,75	-	-	-	-	-
7	7	-	-	-	140	0	+	ASA	-	-	-
8	7	-	AS	20	150	0,15	-	ASA	-	-	-
9	7	-	-	-	140	0	+	ASA	-	-	-
10	7	-	AS+M	110	160	2,1	-	-	-	-	-
11	7	-	AS+M	143	143	-	-	-	-	-	-
12	7	-	AS	12	127	0,1	-	ASA	-	-	-
13	7	+	-	-	160	0	+	Teik+mer	-	-	+
14	7	-	-	-	160	0	+	ASA	-	-	-
15	7	-	AS+M	148	148	-	-	-	-	-	-
16	7	-	AS	115	145	3,8	-	ASA	-	-	-
17	7	-	AS+M	126	126	-	-	-	-	-	-
18	7	-	AS+M	150	150	-	-	-	-	-	-
19	7	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
20	7	-	AS	126	126	-	-	-	-	-	-

DÖAG: Dışkı örneğinin alındığı gün; **G.AS:** Güçlendirilmiş anne sütü; **AS:** Anne sütü; **M:** Mama; **ASA:** Ampisilin+sulbaktam+amikasin; **Teik+mer:** Teikoplanin+meronem.

Tablo 16 (devamı). Grup 2 olguların dışkı örneği alındığı günlerdeki postnatal özellikleri

Olgu no	DÖAG	DÖAG hastada oksijen kullanımı	DÖAG hastanın beslenmesi	DÖAG hastanın ağızdan aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın ağızdan/damardan aldığı hacim	DÖAG hastanın beslenme kesilmesi	DÖAG hastanın kullandığı antibiyotik	DÖAG hastanın steroid kullanımı	DÖAG hastanın CRP değeri	DÖAG hastanın karın belirtileri veya dışkıda anormallik
21	7	-	AS	95	145	1,9	-	-	-	-	-
22	7	-	AS	8	138	0,06	-	ASA	-	-	-
23	7	-	AS	17	137	0,14	-	ASA	-	-	-
24	7	-	AS	92	162	1,3	-	ASA	-	-	-
25	7	-	AS	54	164	0,6	-	-	-	-	-
26	7	-	AS	60	160	0,6	-	ASA	-	-	-
27	7	-	AS	65	155	0,72	-	-	-	-	-
28	7	-	AS	81	181	0,81	-	-	-	-	-
29	7	-	AS	8	138	0,06	-	-	-	-	-
30	7	-	AS	20	110	0,25	-	-	-	-	-
31	7	-	AS	20	150	0,15	-	ASA	-	-	-
32	7	-	AS	85	150	2,1	-	-	-	-	-
33	7	-	AS	22	102	0,27	-	-	-	-	-
34	7	+	-	0	130	0	+	Teik+mer	-	+	-
35	7	-	AS	140	140	-	-	-	-	-	-
36	7	-	AS	19	149	0,14	-	ASA	-	-	-
37	7	-	-	0	130	0	+	ASA	-	-	-
38	7	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
39	7	-	AS	10	160	0,06	-	ASA	-	-	-
40	8	-	AS	140	140	-	-	ASA	-	-	-

DÖAG: Dışkı örneğinin alındığı gün; **AS:** Anne sütü; **ASA:** Ampisilin+sulbaktam+amikasin; **Teik+mer:** Teikoplanin+meronem.

Tablo 16 (devamı). Grup 2 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	DÖAG	DÖAG hastada oksijen kullanımı	DÖAG hastanın beslenmesi	DÖAG hastanın ağızdan aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın ağızdan/damardan aldığı hacim	DÖAG hastanın beslenme kesilmesi	DÖAG hastanın kullandığı antibiyotik	DÖAG hastanın steroid kullanımı	DÖAG hastanın CRP değeri	DÖAG hastanın karın belirtileri veya dışkıda anormallik
41	7	-	AS	24	104	0,3	-	ASA	-	-	-
42	7	-	AS+M	107	157	2,1	-	ASA	-	-	-
43	7	-	AS	82	132	1,64	-	-	-	-	-
44	7	-	-	0	140	0	+	ASA	-	-	-
45	7	-	AS	15	100	0,1	-	ASA	-	-	-
46	7	-	AS+M	160	160	-	-	-	-	-	-
47	7	-	AS	10	150	0,07	-	ASA	-	-	-
48	7	-	AS	80	130	1,6	-	ASA	-	-	-
49	7	-	AS	96	136	2,4	-	-	-	-	-
50	7	-	AS+M	5	135	0,04	-	ASA	-	-	-
51	7	-	AS+M	170	170	-	-	-	-	-	-
52	7	-	AS	74	134	1,2	-	ASA	-	-	-
53	7	-	AS	90	120	3	-	-	-	-	-
54	11	-	AS	120	120	-	-	Sefaz+ami	-	-	-
55	7	-	AS	14	154	0,10	-	Teik+ami	-	-	-
56	7	-	AS	100	140	2,5	-	Teik+ami	-	-	-
57	7	+	-	-	180	0	+	Teik+ami	-	-	-
58	10	-	AS	12	142	0,1	-	ASA	-	-	-
59	7	-	AS	15	165	0,1	-	ASA	-	-	-
60	7	-	AS	102	152	2	-	ASA	-	-	-

DÖAG: Dışkı örneğinin alındığı gün; **AS:** Anne sütü; **M:** Mama; **ASA:** Ampisilin+sulbaktam+amikasin; **Teik+ami:** Teikoplanin+amikasin; **Sefaz+ami:** Sefazolin+amikasin.

Tablo 16 (devamı). Grup 2 olguların dışkı örneği alındığı günlerdeki postnatal özellikleri

Olgu no	DÖAG	DÖAG hastada oksijen kullanımı	DÖAG hastanın beslenmesi	DÖAG hastanın ağızdan aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın ağızdan/damardan aldığı hacim	DÖAG hastanın beslenme kesilmesi	DÖAG hastanın kullandığı antibiyotik	DÖAG hastanın steroid kullanımı	DÖAG hastanın CRP değeri	DÖAG hastanın karın belirtileri veya dışkıda anormallik
61	11	-	AS	160	160	-	-	ASA	-	-	-
62	7	-	AS	5	110	0,5	-	ASA	-	-	-
63	7	-	AS	19	149	0,14	-	ASA	-	-	-
64	7	-	AS+M	70	120	2,4	-	ASA	-	-	-
65	7	-	AS+M	25	125	0,25	-	Teik+ami	-	-	-
66	7	-	AS	108	138	3,6	-	-	-	-	-
67	7	-	-	0	170	0	+	Teik+ami	-	+	-
68	7	+	-	0	180	0	+	ASA	-	-	-

DÖAG: Dışkı örneğinin alındığı gün; **AS:** Anne sütü; **M:** Mama; **ASA:** Ampisilin+sulbaktam+amikasin; **Teik+ami:** Teikoplanin+amikasin.

Tablo 16 (devamı). Grup 2 olguların dışkı örneği alındığı günlerdeki postnatal özellikleri Grup 2 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	DÖAG	DÖAG hastada oksijen kullanımı	DÖAG hastanın beslenmesi	DÖAG hastanın ağızdan aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın ağızdan/damardan aldığı hacim	DÖAG hastanın beslenme kesilmesi	DÖAG hastanın kullandığı antibiyotik	DÖAG hastanın steroid kullanımı	DÖAG hastanın CRP değeri	DÖAG hastanın karın belirtileri veya dışkıda anormallik
1	14	-	AS+M	120	120	-	-	-	-	-	-
2	14	-	AS+M	160	160	-	-	-	-	-	-
3	15	-	G.AS	160	160	-	-	-	-	-	-
4	14	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
5	14	-	AS	189	189	-	-	-	-	-	-
6	14	-	AS+M	150	150	-	-	-	-	-	-
7	14	-	G.AS	85	125	2	-	-	-	-	-
8	14	-	AS	174	174	-	-	-	-	-	-
9	14	-	-	0	140	0	+	Teik+ami	-	-	-
10	13	-	AS+M	128	128	-	-	-	-	-	-
11	14	-	AS+M	163	163	-	-	-	-	-	-
12	13	-	G.AS	144	144	-	-	-	-	-	-
13	14	+	-	-	140	0	+	Diğer	-	-	+
14	14	-	G.AS	90	160	1,3	-	-	-	-	-
15	14	-	AS+M	120	120	-	-	-	-	-	-
16	14	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
17	14	-	AS+M	120	120	-	-	-	-	-	-
18	14	-	AS+M	120	120	-	-	-	-	-	-
19	14	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
20	14	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-

DÖAG: Dışkı örneğinin alındığı gün; **G.AS:** Güçlendirilmiş anne sütü; **AS:** Anne sütü; **M:** Mama; **Teik+ami:** Teikoplanin+amikasin.

Tablo 16 (devamı). Grup 2 olguların dışkı örneği alındığı günlerdeki postnatal özellikleri

Olgu no	DÖAG	DÖAG hastada oksijen kullanımı	DÖAG hastanın beslenmesi	DÖAG hastanın ağızdan aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın ağızdan/damardan aldığı hacim	DÖAG hastanın beslenme kesilmesi	DÖAG hastanın kullandığı antibiyotik	DÖAG hastanın steroid kullanımı	DÖAG hastanın CRP değeri	DÖAG hastanın karın belirtileri veya dışkıda anormallik
21	14	-	G.AS	166	166	-	-	-	-	-	-
22	14	-	AS	117	117	-	-	-	-	-	-
23	14	-	AS	54	134	0,67	-	Sefaz+ami	-	-	-
24	14	-	G.AS	150	150	-	-	-	-	-	-
25	14	-	AS	140	140	-	-	-	-	-	-
26	14	-	G.AS	157	157	-	-	-	-	-	-
27	14	-	AS	158	158	-	-	ASA	-	-	-
28	14	-	AS+M	150	150	-	-	-	-	-	-
29	14	-	G.AS	149	149	-	-	-	-	-	-
30	14	-	G:AS	155	155	-	-	-	-	-	-
31	14	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
32	14	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
33	14	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
34	14	+	-	0	130	0	+	Diğer	+	-	-
35	14	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
36	14	-	AS	185	185	-	-	-	-	-	-
37	14	-	G.AS	120	120	-	-	-	-	-	-
38	14	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
39	14	-	G.AS	125	180	2	-	-	-	-	-
40	14	-	AS+M	120	120	-	-	Diğer	-	-	-

DÖAG: Dışkı örneğinin alındığı gün; **G.AS:** Güçlendirilmiş anne sütü; **AS:** Anne sütü; **M:** Mama; **ASA:** Ampisilin+sulbaktam+amikasin; **Sefaz+ami:** Sefazolin+amikasin.

Tablo 16 (devamı). Grup 2 olguların dışkı örneği alındığı günlerdeki postnatal özellikleri

Olgu no	DÖAG	DÖAG hastada oksijen kullanımı	DÖAG hastanın beslenmesi	DÖAG hastanın ağızdan aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın ağızdan/damardan aldığı hacim	DÖAG hastanın beslenme kesilmesi	DÖAG hastanın kullandığı antibiyotik	DÖAG hastanın steroid kullanımı	DÖAG hastanın CRP değeri	DÖAG hastanın karın belirtileri veya dışkıda anormallik
41	14	-	G.AS	120	120	-	-	-	-	-	-
42	13	-	AS+M	120	120	-	-	-	-	-	-
43	14	-	AS	100	100	-	-	-	-	-	-
44	14	-	AS+M	130	160	4	-	-	-	-	-
45	14	-	AS	80	140	1	-	-	-	-	-
46	14	-	AS+M	120	120	-	-	-	-	-	-
47	14	-	AS	100	140	-	-	-	-	-	-
48	14	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
49	13	-	AS	128	128	-	-	-	-	-	-
50	14	-	AS+M	136	136	-	-	-	-	-	-
51	14	-	AS+M	170	170	-	-	-	-	-	-
52	11	-	AS	113	113	-	-	-	-	-	-
53	14	-	AS	122	122	-	-	-	-	-	-
54	14	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
55	13	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
56	13	-	AS	140	140	-	-	Sefaz+ami	-	-	-
57	14	+	-	-	180	0	+	Diğer	-	-	-
58	14	-	AS	124	124	-	-	-	-	-	-
59	10	-	G.AS	150	150	-	-	-	-	-	-
60	14	-	G.AS	130	130	-	-	-	-	-	-

DÖAG: Dışkı örneğinin alındığı gün; **G.AS:** Güçlendirilmiş anne sütü; **AS:** Anne sütü; **M:** Mama; **Sefaz+ami:** Sefazolin+amikasin.

Tablo 16 (devamı). Grup 2 olguların dışkı örneği alındığı günlerdeki postnatal özellikleri

Olgu no	DÖAG	DÖAG hastada oksijen kullanımı	DÖAG hastanın beslenmesi	DÖAG hastanın ağızdan aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın aldığı toplam hacim (mg/kg/gün)	DÖAG hastanın ağızdan/damardan aldığı hacim	DÖAG hastanın beslenme kesilmesi	DÖAG hastanın kullandığı antibiyotik	DÖAG hastanın steroid kullanımı	DÖAG hastanın CRP değeri	DÖAG hastanın karın belirtileri veya dışkıda anormallik
61	14	-	AS	160	160	-	-	-	-	-	-
62	14	-	AS	136	166	4,5	-	Sefaz+ami	-	-	-
63	14	-	AS	100	100	-	-	-	-	-	-
64	14	-	AS+M	120	120	-	-	-	-	-	-
65	14	-	AS+M	160	160	-	-	-	-	-	+
66	14	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
67	14	-	AS	50	180	0,38	-	ASA	-	-	-
68	14	+	-	0	160	0	+	Teik+mer	-	-	-

DÖAG: Dışkı örneğinin alındığı gün; **AS:** Anne sütü; **M:** Mama; **ASA:** Ampisilin+sulbaktam+amikasin; **Teik+mer:** Teikoplanin+meronem; **Sefaz+ami:** Sefazolin+amikasin.

Tablo 16 (devamı). Grup 2 olguların dışkı örneği alındığı günlerdeki postnatal özellikleri

Olgu no	DÖAG	DÖAG hastada oksijen kullanımı	DÖAG hastanın beslenmesi	DÖAG hastanın ağızdan aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın ağızdan/damardan aldığı hacim	DÖAG hastanın beslenme kesilmesi	DÖAG hastanın kullandığı antibiyotik	DÖAG hastanın steroid kullanımı	DÖAG hastanın CRP değeri	DÖAG hastanın karın belirtileri veya dışkıda anormallik
1	21	-	AS+M	120	120	-	-	-	-	-	-
2	21	-	AS+M	160	160	-	-	-	-	-	-
3	22	-	G.AS	120	120	-	-	-	-	-	-
4	21	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
5	21	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
6	21	-	AS+M	120	120	-	-	-	-	-	-
7	21	-	G.AS	110	110	-	-	-	-	-	-
8	21	-	AS	174	174	-	-	-	-	-	-
9	21	-	-	0	140	0	+	Diğer	-	-	-
10	21	-	AS	21	191	0	-	Sefaz+ami	-	-	-
11	21	-	AS+M	120	120	-	-	-	-	-	-
12	21	-	G.AS	120	120	-	-	-	-	-	-
13	21	+	-	0	120	0	+	Sefaz+ami	-	-	-
14	21	-	G.AS	81	131	1,62	-	-	-	-	-
15	21	-	AS+M	120	120	-	-	-	-	-	-
16	21	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
17	21	-	AS+M	120	120	-	-	-	-	-	-
18	21	-	AS+M	120	120	-	-	-	-	-	-
19	21	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
20	21	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-

DÖAG: Dışkı örneğinin alındığı gün; **G.AS:** Güçlendirilmiş anne sütü; **AS:** Anne sütü; **M:** Mama; **Sefaz+ami:** Sefazolin+amikasin.

Tablo 16 (devamı). Grup 2 olguların dışkı örneği alındığı günlerdeki postnatal özellikleri

Olgu no	DÖAG	DÖAG hastada oksijen kullanımı	DÖAG hastanın beslenmesi	DÖAG hastanın ağızdan aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın ağızdan/damardan aldığı hacim	DÖAG hastanın beslenme kesilmesi	DÖAG hastanın kullandığı antibiyotik	DÖAG hastanın steroid kullanımı	DÖAG hastanın CRP değeri	DÖAG hastanın karın belirtileri veya dışkıda anormallik
21	21	-	G.AS	150	150	-	-	-	-	-	-
22	21	-	AS	151	151	-	-	-	-	-	-
23	21	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
24	21	-	G.AS	120	120	-	-	-	-	-	-
25	21	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
26	21	-	G.AS	120	120	-	-	-	-	-	-
27	21	-	AS	158	158	-	-	-	-	-	-
28	21	-	AS+M	120	120	-	-	-	-	-	-
29	21	-	G.AS	120	120	-	-	-	-	-	-
30	21	-	G.AS	120	120	-	-	-	-	-	-
31	21	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
32	21	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
33	21	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
34	21	+	AS	1	170	0	-	Sefaz+ami	+	-	-
35	21	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
36	21	-	AS	175	175	-	-	-	-	-	-
37	21	-	G.AS	120	120	-	-	-	-	-	-
38	21	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
39	21	-	G.AS	166	166	-	-	ASA	-	-	-
40	21	-	AS+M	120	120	-	-	Diğer	-	-	-

DÖAG: Dışkı örneğinin alındığı gün; **G.AS:** Güçlendirilmiş anne sütü; **AS:** Anne sütü; **M:** Mama; **Sefaz+ami:** Sefazolin+amikasin.

Tablo 16 (devamı). Grup 2 olguların dışkı örneği alındığı günlerdeki postnatal özellikleri

Olgu no	DÖAG	DÖAG hastada oksijen kullanımı	DÖAG hastanın beslenmesi	DÖAG hastanın ağızdan aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın ağızdan/damardan aldığı hacim	DÖAG hastanın beslenme kesilmesi	DÖAG hastanın kullandığı antibiyotik	DÖAG hastanın steroid kullanımı	DÖAG hastanın CRP değeri	DÖAG hastanın karın belirtileri veya dışkıda anormallik
41	21	-	G.AS	120	120	-	-	-	-	-	-
42	22	-	AS+M	120	120	-	-	-	-	-	-
43	21	-	G.AS	120	120	-	-	-	-	-	-
44	21	-	AS+M	141	141	-	-	-	-	-	-
45	21	-	G.AS	120	120	-	-	-	-	-	-
46	21	-	AS+M	120	120	-	-	-	-	-	-
47	21	-	G.AS	135	135	-	-	-	-	-	-
48	21	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
49	21	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
50	17	-	AS+M	130	130	-	-	-	-	-	-
51	17	-	AS+M	135	135	-	-	-	-	-	-
52	18	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
53	21	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
54	21	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
55	20	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
56	21	-	AS	130	130	-	-	-	-	-	-
57	21	+	-	-	140	0	+	-	-	-	-
58	21	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
59	21	-	G.AS	140	140	-	-	-	-	-	-
60	21	-	G.AS	130	130	-	-	-	-	-	-

DÖAG: Dışkı örneğinin alındığı gün **DÖAG:** Dışkı örneğinin alındığı gün; **G.AS:** Güçlendirilmiş anne sütü; **AS:** Anne sütü; **M:** Mama.

Tablo 16 (devamı). Grup 2 olguların dışkı örneği alındığı günlerdeki postnatal özellikleri

Olgu no	DÖAG	DÖAG hastada oksijen kullanımı	DÖAG hastanın beslenmesi	DÖAG hastanın ağızdan aldığı toplam hacim (ml/kg/gün)	DÖAG hastanın aldığı toplam hacim (mg/kg/gün)	DÖAG hastanın ağızdan/damardan aldığı hacim	DÖAG hastanın beslenme kesilmesi	DÖAG hastanın kullandığı antibiyotik	DÖAG hastanın steroid kullanımı	DÖAG hastanın CRP değeri	DÖAG hastanın karın belirtileri veya dışkıda anormallik
61	17	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
62	21	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
63	21	-	AS	134	134	-	-	-	-	-	-
64	21	-	AS+M	130	130	-	-	-	-	-	-
65	21	-	AS+M	120	120	-	-	-	-	-	-
66	21	-	AS	120	120	-	-	-	-	-	-
67	21	-	AS+M	136	136	-	-	-	-	-	-
68	21	+	-	0	180	0	+	Sefaz+ami	-	-	-
68	28	+	-	0	180	0	+	Sefaz+ami	-	-	-
68	35	+	AS	15	175	0,1	-	Teik+mer	-	+	-

DÖAG: Dışkı örneğinin alındığı gün; **AS:** Anne sütü; **M:** Mama; **Sefaz+ami:** Sefazolin+amikasin.

TARTIŞMA

Nekrotizan enterokolit sıklıkla preterm yenidoğanları etkileyen ağır bir MBS hastalığıdır (1). YYBÜ'e başvuran bebeklerde sıklık %1-5 ve 1000 canlı yenidoğanda 0,5-5 hasta arasında değişmektedir. NEK'e bağlı ölüm oranları ise %15-30 arasındadır (20,22,25,26,30,35,36). YYBÜ'nün gelişmesi ve daha çok preterm yenidoğanın sağkalımı sonucunda NEK sıklığı artmıştır (31). Genel olarak yenidoğan sağkalımı artmış olmasına rağmen NEK'in mortalite oranı değişmemiştir (22,30,38). Preterm yenidoğanlarda önemli bir ölüm ve sakatlık nedeni olmasına karşın, NEK etiyojisi ve patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Tedavisi zor ve hastalığın önlenmesi konusunda henüz benimsenmiş etkin bir yöntem yoktur (22).

Nekrotizan enterokolitin patogeneğinde birden fazla etkenin rol oynadığı görüşü hakimdir. Genel olarak kabul görmüş 4 önemli etiyojistik etken vardır. Bunlar; 1-pretermlik (gelişmemiş MBS), 2-hipoksi, iskemi ve yeniden kanlanma hasarı, 3-hastalık oluşturan mikropların varlığı, 4-ağızdan beslenmenin başlamasıdır (20,22,26,31,34,35).

Laboratuvar yöntemleri ile ayırıcı tanının erken dönemde gerçekleştirilmesi açısından elastaz, lökosit esteraz, miyeloperoksidaz, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi birçok parametre bakılması öne sürülmüş olup, bu göstergelerin büyük kısmının hastalığa özgü olmadığı görülmüştür (4). Halen NEK'in erken tanısında hastalığa özgü güvenilir bir göstergeye ihtiyaç vardır (5).

Preterm yenidoğanlarda nekrotizan enterokolitin öncü göstergesi ve tedaviye yanıtın bir belirteci olarak dışkı "calprotectin" düzeyinin kullanılmasının anlamlı olup olmadığını araştırdığımız çalışmamızın sonucunda, NEK olan hastaların gebelik haftalarını ve doğum ağırlıklarını NEK olmayanlara göre daha düşük bulduk. Bu sonuç literatürle uyumluydu. (1,3,16-20,22,24,25,30,36,61,87,101,102,143). Benzer şekilde literatürle uyumlu olarak

olgularımızda NEK gelişimi açısından cinsiyetler arasında fark yoktu (43,45,46,48,51,56,89,133,134).

Bu çalışmada NEK'li grupta SGA'lık oranı, NEK'siz gruba göre daha yüksek saptandı. SGA'larda süregelen intrauterin hipoksiye ikincil olarak artmış eritropoetin polisitemiye neden olur. Polisitemik SGA'larda ise hiperbilirubinemi, hipoglisemi ve NEK gibi sorunlar daha sıktır (13,19,145,146). Literatürde özellikle 2000 gramın üzerinde doğum tartısı olan yenidoğanlarda polisiteminin, NEK gelişme riskini artırdığı saptanmıştır (17,39,61,102,104). Oysa çalışmamızda polisitemi gelişmesi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun nedeninin çalışma kapsamına alınan yenidoğanların preterm olmaları ve kısa süre intrauterin hipoksiye maruz kalmalarıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Gorbe ve ark. (147)'nin ÇDDA'lı makat gelişi yenidoğanların sezeryan veya NSVY ile doğmalarının hastaların kısa dönem ölüm ve sakatlıkların oranları üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmalarında, NSVY ile doğumun daha düşük Apgar skorlarına sebep olduğunu ve NSVY ile doğan bu hastalarda Evre III ve IV İVK ve NEK sıklığının anlamlı derecede arttığını tespit etmişlerdir. Manzoni ve ark. (148) ise çalışmalarında aşırı düşük doğum tartılı yenidoğanlarda NSVY ile doğumun NEK sıklığını ve diğer morbiditeleri artırmadığını saptadılar. Çalışmamızda NEK olan ve olmayan gruplar arasında sezeryan ile NSVY sıklıklarının farklı olmadığı tespit edildi.

Çalışmamızda olguların doğum yerlerinin birinci veya ikinci basamak sağlık merkezleri olması ile üçüncü basamak sağlık merkezi olması arasında NEK gelişimi açısından fark olmadığı saptandı. Bu sonuç literatür ile uyumluydu (37). Çalışmanın gerçekleştiği hastanenin bir bölge hastanesi olması ve diğer hastanelerden özellikle riskli veya preterm yenidoğanların anne karnında sevk ediliyor olmasının daha fazla olgunun üçüncü basamakta doğmasına neden olduğunu ve her iki grupta da üçüncü basamakta doğumların %90 üzerinde olduğunu saptadık.

Nekrotizan enterokolitli hastaların hastanede kalış süreleri beklenildiği gibi ve literatürle uyumlu olarak (17,37) diğer hasta grubundan daha uzundu.

Çalışmamızda NEK'li grupta NEK'li olmayan gruba göre ölüm oranı yüksek olmasına rağmen, her iki grupta da ölen olgu sayısı az olduğu için bu istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Ayrıca NEK'li olguların evreleri incelendiğinde Evre III olgu sayısı çok azdır. Literatürde de yüksek ölüm oranı ağır NEK'li olgular arasında (Bell sınıflamasına göre evre III) bildirilmektedir (22).

Doğum öncesi ve doğuma ait risk faktörlerini incelediğimizde; anne yaşı bakımından iki grup arasında fark yoktu. Literatürde anne yaşı ve NEK arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma bulunamadı.

Çalışmamızda annede gebelik diyabeti bulunması açısından gruplar arasında fark saptamadık. Rehan ve ark. (149) annelerinde gebelik diyabeti olan ÇDDA'lı yenidoğanları, anneleri hasta olmayan uygun ÇDDA'lı yenidoğanlarla karşılaştırmışlar, hastaların NEK gelişim sıklığı açısından farklı olmadığını saptamışlardır. Sonuç olarak iyi kontrol edilmiş gebelik diyabeti olan annelerin bebeklerinde ölüm ve sakatlıkların sıklığı açısından diyabetik anne bebeği olmaktan çok pretermliğin önemli olduğu vurgulanmıştır. Bu sonuç bizim bulgularımız ile uyumludur. Bununla birlikte literatürde annenin diyabetinin NEK'e yol açan predispozan faktörlerden biri olduğuna dair yayınlar da vardır (41).

Friedman ve ark. (150) otuzbeş haftalıktan küçük yenidoğanlarda tek başına annenin preeklampitik olmasının hastanın prognozu üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, 24-35. gebelik haftaları arasında dünyaya gelen yenidoğanlarda NEK gelişmesi sıklığı açısından preeklampsinin herhangi bir etkisi olmadığını saptamışlardır. Buna karşın term yenidoğanların annelerinde preeklampsi bulunmasının NEK için risk faktörü olduğuna dair çalışmalar vardır (19,151). Çalışmamızda NEK olan olgularımızın annelerinde preeklampsi/eklampsi olup olmaması ve NEK gelişimi arasında ilişki bulamadık. Bunu hastalarımızın preterm oluşuna bağladık.

Refuerzo ve ark. (152) çalışmalarında 32-34 gestasyonel haftalık yenidoğanlarda EMR'nin NEK gelişimi açısından risk faktörü oluşturmadığı sonucuna varmışlardır. Bu hipotezi destekleyen başka yayınlar da bulunmakla birlikte literatürde 2000 gramın üstündeki yenidoğanlarda EMR ile ilişkili önemli ölçüde artmış NEK riski bulunmuştur (61,102,104). Bu çalışmada EMR açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Rocha ve ark. (153) çalışmalarında 34 haftalıktan küçük yenidoğanlarda koryoamniyonitin NEK riskini artırmadığını saptamışlardır. Literatürde bu çalışma ile uyumlu yayınlar olduğu gibi koryoamniyonitin NEK sıklığını arttırdığı yönünde yayınlar da mevcuttur (102,104). Bizim çalışmamızda saptanan bulgular da Rocha ve ark.'ın (153) sonucuna benzer idi. Ayrıca literatürle uyumlu olarak, annede idrar yolu infeksiyonu varlığının da NEK gelişmesi açısından fark yaratmadığını tespit ettik (104).

Fantuzzi ve ark. (154) çalışmalarında annenin doğum öncesi dönemde sigara dumanına maruziyetinin preterm doğuma neden olduğunu, ancak bunun NEK sıklığını doğrudan artırmadığı sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak annenin sigara maruziyetinin NEK sıklığını değiştirmedini saptadık (136,154).

Literatürde de anneye gebelik sırasında antibiyotik verilmesinin NEK sıklığını değiştirmedeği yönünde çalışmalar mevcuttur (104,155). Çalışmamızda da anneye doğum öncesi antibiyotik uygulanmasının NEK gelişim sıklığı açısından fark yaratmadığı sonucunu elde ettik.

Doğum öncesi steroid uygulaması başlıca RDS ve İVK sıklığını azaltıcı etkisi nedeniyle preterm eylemlerde uygulamaya girmiştir (156). “National Institutes of Health” 24 ile 34 gebelik haftası arasındaki gebelere yedi gün içinde doğum riski varsa tek kür (12 saat ara ile iki kez) kortikosteroid uygulamasını önermektedir (157). Preterm eylemlerin çoğunda histolojik koryoamniyonit vardır ve buna rağmen RDS’den korumak için doğum öncesi steroid verilir. Histolojik koryoamniyonit olsa bile doğum öncesi uygulanan steroidin RDS’den korumada yararlı olduğu bilinmektedir (156,158). Doğum öncesi uygulanan steroidlerin RDS’den korumadaki etkilerini araştırılırken NEK sıklığının da azaldığı saptanmıştır (156). Buna karşın halen yapılmakta olan çalışma ve metaanalizler ise bu konuda çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Bazı yayınlar doğum öncesi steroid uygulamasının preterm yenidoğanlarda bağırsak olgunlaşmasını hızlandırarak NEK gelişimini önlemeye yardımcı olduğu savını desteklemektedir (13,17,20). Bununla birlikte preterm doğumdan önce verilen steroidlerin RDS, İVK sıklığını ve preterm yenidoğanların ölüm oranlarını azalttığı halde NEK sıklığı üzerinde etkisi olmadığını bulan yayınlar da mevcuttur (37,156,158). Çalışmamızda ise NEK gelişen olgularımızın annelerinde, gelişmeyenlere göre doğum öncesi steroid uygulaması istatistiki olarak anlamlı derecede daha yüksek orandaydı. Bu da doğum öncesi steroid tedavisinin NEK gelişimini azalttığını savunan yayınları desteklemektedir.

Anne karnında bebeğin sağlık durumunun saptanmasında kullanılan Doppler kan akımı çalışmaları açısından gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak her gebeye Doppler kan akımı çalışmalarının yapılamamış olması nedeniyle sonucun tam olarak güvenilir olduğunu söyleyememekteyiz. Literatürde ise bebeğe giden kan akımının bozulmasıyla bağırsak kan akımının bozulması ve sonrasında takip edecek hipoksiye ikincil oluşumlar nedeniyle NEK riskinin arttığı tespit edilmiştir (61,145,159)

Bu konuda yapılan çalışmaların çoğunda NEK gelişen olgularda 1. ve 5. dk. Apgar skorları NEK gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (17,61,102). NEK’li olgularımızın da 1. ve 5. dk. Apgar skorları NEK olmayan olgulara göre daha düşüktü. Bu da literatürle uyumluydu.

Anneye tokoliz uygulanması açısından gruplar karşılaştırıldığında NEK gelişen ve gelişmeyen olguların annelerine tokoliz uygulanması açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. Literatürde tokoliz uygulamasının NEK sıklığını değiştirmedeği yönünde veriler

bulundu (104,152). Buna karşılık Major ve ark. (160)'nın yürüttüğü çalışmada ise indometazin ile tokoliz uygulamasının NEK sıklığını arttırdığı saptanmıştır.

Çalışmamızda NEK'li olgular daha yüksek oranda RDS tanısı almıştı. Bunun NEK'li olguların daha düşük doğum ağırlığına ve gebelik haftasına sahip olması ile ilişkili olduğu düşüncesindeyiz. Literatürde ise RDS'nin doğum sonrası stres yaratan faktörlerden biri olarak NEK sıklığını artıran bir faktör olduğu savunulmaktadır (17,61,102,104).

Stranak ve ark. (161)'nin çalışmasında surfaktan uygulamasının başlamasıyla birlikte doğum tartısı 1500 gramın altında olan yenidoğanlarda tüm sakatlık ve ölüm oranlarının azaldığı belirlenmiştir. Buna karşın ekzojen sürfaktanın NEK'e karşı koruyucu olmadığını belirleyen çalışma da literatürde mevcuttur (37). Çalışmamızda iki grup arasında surfaktan uygulanması açısından anlamlı derecede fark vardı. Surfaktan uygulaması NEK'li grupta daha yüksek bulundu. Bunun NEK'li hastaların daha preterm olmaları ve annelerine daha fazla antenatal steroid uygulanmasından dolayı olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda NEK gelişen ve gelişmeyen olgular kan gazı değerleri açısından karşılaştırıldığında NEK gelişenlerde NEK gelişmeyenlere göre ilk 2 saatte pH değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı değildi. Ancak özellikle solunum sıkıntısı olmayan ve surfaktan uygulanmayan tartısı ve gebelik yaşı büyük NEK gelişmeyen gruptaki preterm yenidoğandan kan gazı alınmamış olması bu sonucu değerlendirmede kısıtlılığa neden oldu.

Vinocur ve ark. (162) geç başlangıçlı NEK'e yol açan risk faktörlerini saptamak için yaptıkları çalışmada mekanik ventilatör aracılığı ile veya sadece burundan oksijen verilmesinin NEK gelişim riskini artırdığını saptadılar. Çalışmamızda NEK olanlar ve olmayanların ventilatörde kalma ve oksijen tedavisi alma sürelerinin istatistiksel olarak birbirinden farklı değildi.

Literatürde teofilinin NEK riskini artırdığı yönünde veriler mevcuttu (17). Çalışmamızda teofilin tedavisi alanların sayısının NEK'li grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğunu saptadık. Ancak NEK gelişen bu olguların çoğunda solunum problemleri vardı ve aynı zamanda surfaktan tedavisi uygulamıştı. Dolayısıyla bu olgularda teofilinin olumsuz etkisini söyleyebilmemiz zordu.

Cherif ve ark. (163) çalışmalarında PDA tedavisi için kullanılan oral ibuprofenin preterm yenidoğanlarca iyi tolere edildiği, NEK ve diğer preterm hastalıklarında bir artışa neden olmadığı sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak NEK'li ve NEK'siz grupta ibuprofen tedavisi alanların sayısı istatistiksel olarak farklı değildi. Ayrıca çalışmamız sonucunda literatür ile uyumlu olarak eritromisin tedavisi alanların sayısının NEK'li ve NEK'siz grupta istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü (164).

Yapılan çalışmalarda hastane infeksiyonunun varlığının NEK gelişiminde bir risk faktörü olduğuna dikkat çekilmiştir (13,17-20,25,26,61,102,104). Çalışmamızda da NEK'li grupta sepsis oranı NEK'siz gruba göre daha fazlaydı.

Preterm yenidoğanın olası hastalıkları ROP, apne ve KAH, NEK gelişen grupta anlamlı derecede yüksek saptandı. NEK gelişen grubun NEK gelişmeyen gruba göre daha küçük gebelik haftasına sahip olması beklenildiği gibi sorunların oranlarını da artırmıştır.

Stoll ve ark. (40)'nın çalışmasında NEK'in işitmenin gelişimine olumsuz etkisi olduğu sonucuna varılmıştı. Çalışmamızda işitme sorunu gelişmesi açısından olgular değerlendirildiklerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Literatürde hiperbilirubineminin NEK gelişimi riskini artırdığı yönünde veriler söz konusudur (61). Çalışmamızda ise hiperbilirubinemi ve fototerapi almaları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Intraventriküler kanama gelişmesi açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Bu iki grubu da preterm olmasına bağlandı.

Kaempf ve ark. (165) çalışmalarında doğum sonrası steroid uygulaması ile kronik akciğer hastalığı sıklığında, hastanede kalış süresinde azalma ve dolayısı ile NEK gelişiminde azalma oluştuğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise doğumdan sonra steroid verilmesi NEK'li grupta NEK'siz gruba göre anlamlı derecede fazla bulundu. Hastalarımıza geç dönemde (KAH tedavisi amacıyla doğum sonrası 28. günde) steroid verilmesi ünitemizde protokol olarak benimsenmiştir. NEK'li olgulara bakıldığında ise, NEK gelişme süresi ortalama 16 gündür. Ünitemizde doğum sonrası steroid verilmesi genellikle NEK geliştikten sonraki günlerde gerçekleşmektedir.

Grupların beslenme durumları karşılaştırıldığında; NEK gelişen hastaların beklendiği gibi ağızdan beslenmeye başlama günü ve tam ağızdan beslenmeye geçiş günleri daha geçti.

Anne sütü güçlendiricisi kullanımı açısından gruplar karşılaştırıldığında NEK'li grupta NEK'siz gruba göre anne sütü güçlendiricisi kullanımının daha fazla olduğu görüldü. Bunun nedeni yine ünite de 1500 gr altı tüm bebeklere anne sütü alıyorsa 100 cc/kg/gün ağızdan beslenmeye geçildiğinde anne sütü güçlendiricisinin başlanması olabilir. Literatürde anne sütü güçlendiricilerinin kullanımının yenidoğanın büyümesini hızlandırdığı, hastanede kalış süresini, dolayısıyla preterm yenidoğanın sakatlıklarını azalttığı ve ebeveynler üzerinde psikolojik ve ekonomik olarak olumlu etki yarattığı saptanmıştır (166).

Beslenme şekli (anne sütü veya anne sütü + preterm maması) açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuç hastalarımızın sadece preterm mama ile değil, her birinin mutlaka anne sütü ile de besleniyor olmasına

bağlanabilir. Anne sütü ile beslenmenin NEK'e karşı koruyucu olduğu ve anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda mamalar ile beslenenlere göre NEK oranının daha az görüldüğü yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (20,121).

Hastanın daha uzun süre takip edildiği yer (yoğun bakım veya ileri bakım) açısından değerlendirildiğinde beklendiği gibi NEK'li grubun daha uzun süre yoğun bakımda izlendiği tespit edildi.

Preterm yenidoğanlarda NEK ile dışkı "calprotectin" düzeylerinin ilişkisini araştırdığımız çalışmamızda toplam 101 hastanın dışkı "calprotectin" düzeylerini inceledik. Çalışmamızın sonuçları ile karşılaştırmak için daha önce yenidoğan döneminde dışkı "calprotectin" düzeyini inceleyen çalışmaların sonuçlarını gözden geçirdik.

Laforgia ve ark. (6) yüzotuzbir (84 term ve 47 preterm) yenidoğanda mekonyum "calprotectin" düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında ortalama dışkı "calprotectin" değerini 145,2 µg/gr tespit etmişlerdi. Aynı çalışmada mekonyum "calprotectin" değerlerinin cinsiyet, doğum şekli, intrauterin büyüme geriliği, preeklampsi ve erken membran rüptüründen etkilemediğini, buna karşılık doğum tartısı, gebelik yaşı ve 5. dakika Apgar skorunun ise mekonyum "calprotectin" düzeyini azalttığını saptamışlardır. Çalışmamızın sonucunda tüm preterm olgularda dışkı "calprotectin" düzeylerini mekonyum örneklerinde 60±30 µg/gr, 2. örneklerde 40±22 µg/gr, 3. örneklerde 25±17 µg/gr, 4. örneklerde 17±14 µg/gr (ortalama±SD) bulduk. Çalışmamızda preterm olguların mekonyumlarındaki "calprotectin" düzeyi hem NEK'li hem NEK'siz grupta benzerdi ve Laforgia ve ark. (6)'nın saptadığı değerlerden daha düşük olarak ölçüldü. Buna karşın mekonyumdaki "calprotectin" değerleri çalışmada doğum sonrası ortalama 7, 14 ve 21. günde alınan 2., 3. ve 4. dışkı "calprotectin" değerlerinden yüksekti. Mekonyum "calprotectin" değerlerini anneye ait özelliklerden preeklampsi/eklampsi, diyabet, membranların doğumdan 18 saat önce açılması, koryoamniyonit, idrar yolu infeksiyonu, doğum öncesi steroid uygulanması, annenin antibiyotik kullanımı ile ilişki olmadığı saptandı. Ayrıca doğumsal özelliklerden gebelik haftası, doğum şekli, doğum tartısı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, cinsiyet, doğumdan sonra ilk 2 saat içinde alınan kan gazı pH değeri, örnek alımı sırasında O₂ alıp almaması, ağızdan beslenme ve antibiyotik kullanma ile mekonyum "calprotectin" seviyesi arasında ise ilişki tespit etmedik.

Olafsdottir ve ark. (8) doğum sonrası yaşları 2-10 hafta olan 110 olguda dışkı "calprotectin" düzeylerini inceledikleri çalışmalarında, olguların 76'sında infantil kolik, 7'sinde geçici laktoz intoleransı tespit etmişlerdi, bunların 27'si sağlıklıydı. Çalışma sonucunda ortalama dışkı "calprotectin" değerleri sırasıyla 278 µg/gr, 300 µg/gr ve 277 µg/gr

olarak ölçülmüş ve infantil kolik, geçici laktoz intoleransı ve sağlıklı olgularda dışkı “calprotectin” düzeyleri arasında fark saptanmamıştır. Bu değerler bizim 2., 3. ve 4. örneklerimizdeki “calprotectin” değerlerinden yüksek değerlerdir. Bununla birlikte çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde dışkı “calprotectin” düzeyleri kitin öngördüğü kurallara uygun hazırlıklar sonrasında ELISA yöntemiyle çalışılmıştır ve dışkılar çalışılmadan önce -20 derecede saklanmıştır.

Carroll ve ark. (10) gebelik yaşları ortalama 30 hafta olan 14 preterm yenidoğanı geriye dönük olarak inceledikleri çalışmalarında olguları NEK geliştirip geliştirmedine göre iki gruba ayırmışlardır. 7 olgunun NEK geliştirdiğini 7 olgunun da NEK geliştirmedini, bu olguların ortalama dışkı “calprotectin” düzeylerinin ise NEK’li grupta 288.4 µg/gr ve NEK’siz grupta 98.0µg/gr olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmada olguların NEK geliştirme ortalama günü ve NEK geliştirmeyen gruptaki olgulardan benzer doğum sonrası zamanda mı dışkı “calprotectin” değerinin bakıldığı belirtilmemiştir. Bu nokta dışkı “calprotectin” değerinin zaman içinde azalması nedeniyle önemlidir. Çalışmamızda ise preterm bebekler ileriye dönük olarak izlenirken NEK geliştiren ve geliştirmeyen olgulardan yaklaşık benzer zamanlarda alınan dışkı “calprotectin” değerleri arasında fark saptanmamıştır. NEK geliştirmeden önce de dışkı “calprotectin” değerleri artmamış, NEK geliştirdikleri ortalama 7-16. günler arasındaki 2. ve 3. örneklerinde de NEK’siz grupta benzer dışkı “calprotectin” değerleri tespit edilmiştir.

Campeotto ve ark. (9) altmışdokuz sağlıklı term yenidoğanda beslenme içeriği ve dışkı “calprotectin” düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelediklerinde dışkı “calprotectin” değerini 167 µg/gr (ortanca) saptamışlar ve bu değerlerin beslenme içeriği ile ilgisi olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda da mekonyum örneklerindeki “calprotectin” değerlerinin beslenme şekli ve miktarı ile ilişkisi olmamasına rağmen Campeotto ve ark. (9)’nın çalışmasının aksine 2. ve 4. örnekteki “calprotectin” değerlerinin ağızdan alınan besin miktarı arasında önce negatif sonra ağızdan alınan miktar arttıkça pozitif bir ilişki olduğunu saptadık.

Nissen ve ark. (11) gebelik yaşları ortalaması 31 hafta olan 11 sağlıklı preterm yenidoğan ve ortalama gebelik yaşları 39 hafta olan 16 sağlıklı term yenidoğanda doğum sonrası 3-18. günler arasında dışkı “calprotectin” düzeylerini incelemişler, preterm yenidoğanlarda dışkı “calprotectin” düzeylerini ortalama 150 µg/gr ve termlerde 235 µg/gr bulmuşlardır. Çalışmamız yalnızca preterm olguları içermektedir. NEK’li grupta ortalama gebelik haftası 30 (26-35), NEK’siz grupta ortalama gebelik haftası 35 (26-36) idi. Her iki grupta da benzer günlerde alınan (postmekonyum 2. ve 3. örnekler) dışkı “calprotectin”

değerleri, Nissen ve ark. (11)'nin preterm yenidoğanlarda elde ettikleri dışkı “calprotectin” değerlerine göre düşüktü.

Josefsson ve ark. (143)'nin yürüttüğü çalışmada ÇDDA'lı 59 yenidoğanda dışkı “calprotectin” düzeyi ileriye dönük ölçülmüştür. Çalışmanın amacı takip sırasında şiddetli karın sorunu geliştirecek preterm yenidoğanlarda dışkı “calprotectin” değerinin değişimini belirlemektir. Çalışma boyunca olgulardan 7'si NEK'i de içeren ciddi karın hastalığı geliştirmiştir. Karın sorunu geliştirmeyen ortalama gebelik haftaları $27,2 \pm 2,7$ ve doğum tartıları 939 ± 273 gr olan 52 preterm yenidoğan kontrol grubu bebekler olarak gruplandırılmıştır. Her iki gruptan da mekonyumda “calprotectin” değeri bakılmış, sonra da postnatal 1-8 hafta arasında her hafta dışkı “calprotectin” değerleri ölçülmüştür. Karın sorunu geliştiren bebeklerden daha sık dışkı “calprotectin” değerleri ölçmüşlerdir. Kontrol grubunda mekonyumda bakılan “calprotectin” değerleri ortalama $332 \mu\text{g/gr}$ (12-9386) olarak saptanmıştır ve Apgar skoru ile negatif olarak ilişkili bulmuşlardır. Birinci ve sekizinci haftalarda alınan mekonyum sonrası örneklerinde ölçülen “calprotectin” değerleri ortalama $253 \mu\text{g/gr}$ (9-1867) olarak bulunmuştur. “Calprotectin” değerleri mekonyum örneğinde ilk hafta örneğine göre yüksek saptanmış fakat daha sonraki haftalarda istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme göstererek benzer seviyelerde seyretmiştir. Çalışmada mekonyum sonrası “calprotectin” değerlerinin sezeryan doğum, doğum sonra geçen süre ve ağızdan beslenme miktarı ile pozitif, antibiyotik ve kortikosteroid tedavisi almak ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur. Kontrol grubunda “şüpheli NEK olguları” ayrıca incelendiğinde dışkı “calprotectin” değerlerinin hiç karın bulgusu geliştirmeyenlerden farklı olmadığı belirlenmiştir. Kesin NEK geliştirmiş veya şiddetli karın sorunu olan grupta ise NEK geliştiren 4 olgunun birinde radyolojik bulgulardan 4,5 saat önce dışkı “calprotectin” değeri kontrol grubundaki en yüksek değerden ($>2000 \mu\text{g/gr}$) daha yüksek bir değere ulaşmıştır. Diğer 3 olgudan 2'sinde tanı anından sonra elde edilen ilk örnekte dışkı “calprotectin” değerleri yüksek saptanmış bir olgudan ise tanıdan 24 saat sonra öldüğü için dışkı örneği alınamamıştır. İki olguda bölgesel bağırsak delinmesi gelişmiş, bu olgulardan ne tanı öncesi ne de sonrası dışkı “calprotectin” değerleri yükselmemiştir. Bir olguda da ince bağırsakta subakut volvulus gelişerek kapalı delinmeye yol açmıştır. Bu olguda ameliyattan 11 gün önce dışkı “calprotectin” değerleri yüksek seyretmeye başlamıştır. Çalışmacılar dışkı “calprotectin” değerinin $>2000 \mu\text{g/gr}$ olmasının karın sorunu olasılığını düşündürmede faydalı olduğunu, fakat bu değer ÇDDA'lı yenidoğanlarda NEK'in öncü bir göstergesi olmadığı sonucuna varmışlardır. Çalışmamız Josefsson ve ark. (143)'nin yürüttüğü çalışmaya benzer şekilde ileriye dönük bir çalışma olup, ÇDDA'lı yenidoğanlardan 3 hafta boyunca 4 dışkı örneği

toplanmıştır. NEK’li grup 33 olgudan (ortanca gebelik haftası 30, ortanca doğum tartısı 1185 gr), NEK’siz grup 68 olgudan oluşmuştur (ortanca gebelik haftası 34, ortanca doğum tartısı 1737 gr). Çalışmamızda mekonyum “calprotectin” değerleri Josefsson ve ark. (143)’nın çalışmasında olduğu gibi her iki grupta da yüksek iken haftalar içerisinde giderek düşme göstermiştir. NEK’li olgular içinde 4. dışkı örneğinden sonra NEK geliştirmiş olan 4 olgu NEK sırasında ve sonrasında dışkı “calprotectin” değeri alınmadığı için çalışma dışı bırakılarak iki grup arasındaki 1. 2. 3. ve 4. dışkı “calprotectin” değerleri karşılaştırılmıştır. NEK’li ve NEK’siz gruplar arasında 4. dışkı örneği “calprotectin” düzeyinin NEK’li olgularda NEK’sizlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olması dışında fark saptanmamıştır. Olgularımız içerisinde sadece Evre II ve daha ileri derecede NEK gelişenlerden Grup 1’i oluşturup, Evre I NEK gelişen olguların değerlendirme dışı bıraktığımızda iki grubun dışkı “calprotectin” düzeyleri arasında yine 4. örneklerde “calprotectin” düzeylerinin NEK’li olgularda NEK’sizlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olması dışında fark saptanmamıştır. Josefsson ve ark.’ın çalışmalarına (143) benzer şekilde şüpheli NEK’li olguların dışkı “calprotectin” düzeylerini NEK’siz gruptan farklı bulmaz iken, kesin NEK tanısı alan hastalarımızın da NEK öncesi ve sonrasında alınan örnekleri de NEK’siz gruptan farklı değildi. Çalışmamızda Josefsson ve ark. (143)’nın çalışmasından farklı olarak mekonyum “calprotectin” değerini etkileyen doğum dönemine ve doğum sonrası döneme ait faktör saptanmadı. Bununla birlikte Josefsson ve ark. (143)’nın da tespit ettiği gibi 2. örneğin “calprotectin” düzeyleri ile hastanın ağızdan aldığı besin miktarı arasında zayıf pozitif bir ilişki saptandı. Ayrıca 4. dışkı örneklerindeki “calprotectin” değerleri ile hastanın antibiyotik kullanımı arasında ters zayıf bir ilişki vardı. Antibiyotikler tedavi edici veya koruyucu amaçlı kullanılmış olabileceğinden yakın zamanda geçirilmiş olan enfeksiyonu belirlemek amacıyla CRP değeri de değerlendirmeye alınmıştır. Ancak hastalarda CRP düzeyi ile dışkı “calprotectin” düzeyleri arasında bir ilişki bulamadık. Bu bize sistemik enfeksiyonun dışkı “calprotectin” düzeylerini etkilemediğini gösterdi. “Calprotectin” değerleri ile hastanın antibiyotik kullanımı arasındaki zayıf ilişkinin varlığını bağırsakların bakteriyel kolonizasyonunun dışkı “calprotectin” düzeyini etkiliyor olmasına bağladık. Bu sonuç Josefsson ve ark. (143)’nin çalışmasının sonucuyla da uyumluydu. Çalışmamızda postnatal 28. günde alınan 4. dışkı örneğinde NEK’li hastalarda dışkı “calprotectin” değerlerinin düşük çıkmasını, antibiyotik kullanımının dışkı “calprotectin” düzeyi ile negatif ilişki içinde olmasına ve birçok NEK’li hastanın 4. dışkı örneği alındığı dönemde halen antibiyotik kullanıyor olmasına bağladık. Mekonyum sonrası dışkı örneklerindeki “calprotectin” değerini bağımsız etkileyebileceği düşünülen değişkenler incelendiğinde 2. örnek dışkı “calprotectin”

düzeyleri ile dışkının alındığı gün hastanın ağızdan aldığı besin miktarı arasında negatif, ağızdan alınan miktarın damardan alınan sıvı miktarına oranı ile negatif ve o gün beslenmeye ara verilmesi ile pozitif bir ilişki varlığı belirlenmiş olup, dışkı “calprotectin” değerini %14 oranında açıklayabilecek bir model oluşturulmuştur. Aynı şekilde 4. dışkı örneği “calprotectin” düzeyleri ile dışkı alındığı gün hastanın ağızdan aldığı besin miktarı arasında pozitif, toplam sıvı hacmi (ağızdan ve damardan) arasında negatif, ağızdan alınan besin miktarının damardan alınan sıvı miktarına oranı ile negatif, aynı gün hastanın beslenmesine ara verilmesi ve hastanın steroid kullanımı arasında pozitif bir ilişki belirlenmiş, dışkı “calprotectin” değerini %38 oranında açıklayabilecek bir model oluşturulmuştur. Dördüncü örnek dışkı “calprotectin” düzeyi ile steroid kullanımı arasında pozitif ilişki saptanması Josefsson ve ark. (143)’nin sonuçlarından farklıdır. Onlar dışkı “calprotectin” düzeyi ve doğum sonrası steroid kullanımı arasında negatif yönde bir ilişki saptamışlar ve tartışmalarında bu sonuçla ilgili bir yorum yapmamışlardır. Doğum sonrası steroid kullanan hastalarda dışkı “calprotectin” düzeyinde artış olmasını steroidlerin periferik kanda nötrofil sayısını arttırıcı etkisine bağlı olabileceğini düşündük. Sonuç olarak Josefsson ve ark. (143)’nin çalışmasına benzer şekilde şüpheli NEK’li olgularda dışkı “calprotectin” değerinin öncü gösterge olmadığını tespit ettik. Ayrıca farklı olarak kesin NEK’li olgularda da öncü gösterge olmadığını saptadık. Çalışmamızda mekonyum örnekleri dışında dışkı “calprotectin” değeri 97,5 persantilin üstünde olan vakalar değerlendirildiğinde bu hastaların hiçbirinin NEK olmadığı görüldü. Bu olguların takip nedenleri ve gelişen sorunları; olgu 5’te ikiz eşi olma, olgu 17’de üçüz eşi olma, RDS tip 1 ve hiperbilirubinemi, olgu 19’da HELLP (Hemolysis, Elevated liver enyzmes, Low platelets) sendromlu anne bebeği ve asimetric SGA, olgu 21’de preeklampitik anne bebeği, RDS tip 1 ve hiperbilirubinemi, olgu 31’de yenidoğanın geçici taşipnesi ve erken sepsis idi.

Term ve preterm yenidoğanlarda yüksek seyrettiği tespit edilen dışkı “calprotectin” düzeylerinin bu durumu, bağırsak mukozasının olgunlaşmamış olması, artmış geçirgenliği ve MBS’nin fizyolojik iltahabı ile açıklanmaktadır. Bu iki olayın da nötrofillerin bağırsak boşluğuna göçüne neden olup, NEK’li hastaların dışkı “calprotectin” seviyesini yükselttiği düşünülmektedir (143). Ancak preterm yenidoğanların ek hastalıklar sırasında kemik iliği yetersizliğine bağlı ortaya çıkabilecek nötropeni, hastanın antibiyotik kullanıyor olması dolayısıyla bağırsak florasının etkilenmesi, hastanın dolaşım yetmezliğine bağlı kan dolaşımının yetersizliğinin nötrofillerin MBS’ye göçünü değiştirebileceği gibi birçok etmenin MBS’de bulunan nötrofil sayısını, dolayısıyla dışkı “calprotectin” düzeylerini etkileyebileceği görüşünderiz.

Carroll ve ark. (10)'nın yürüttüğü gebelik yaşları ortalama 30 hafta olan 14 preterm yenidoğanı geriye dönük olarak inceledikleri çalışmalarında olguları NEK geliştirip geliştirmemelerine göre iki gruba ayırmışlardır. NEK geliştirmiş ve en az 7 gündür ağızdan beslenmesi kesilmiş, damardan antibiyotik ve tamamen damardan beslenme uygulanan 7 olgunun dışkı "calprotectin" düzeyleri ve cinsiyeti, gebelik haftaları ve doğum sonrası yaşları uyumlu 7 pretermden oluşan NEK'siz grubun dışkı "calprotectin" düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Dışkı "calprotectin" düzeylerinin NEK'li hastalarda NEK'sizlere göre yüksek olduğu gösterilmiş ve dışkı "calprotectin" düzeylerinin NEK'in erken bir belirteci olup olamayacağı konusunda görüş ortaya atılmıştır. Hem bizim çalışmamızda hem de Josefsson ve ark. (143)'nin çalışmasında, NEK ve diğer şiddetli karın hastalığı olan hastaların dışkıları ardışık olarak toplanmıştı. Böylece dışkı hem klinik olarak hastalık başlamadan önce ve hastalık döneminde hem de hastalığın iyileşme döneminde toplanmıştı. Ancak NEK gelişmeden önce dışkı "calprotectin" seviyelerinde artış saptamadık. Josefsson ve ark. (143)'nin çalışmalarında da dışkı "calprotectin" konsantrasyonundaki artışın ancak radyolojik bulgular ortaya çıktıktan sonra geliştiği bildirilmiştir. İltahaplı bölgeye kan akımı artışı ve bakterilerin oluşturdukları hidrojen gazları nedeniyle, o bölgedeki ödemin ve bağırsak duvarı içindeki gaz görüntülerinin önce radyolojik olarak görünüyorması beklenmelidir. Çünkü o dönemde nötrofillerin lümen göçü ve artmış geçirgenlik nedeniyle bağırsak boşluğunda kalmaları ve kalanların dışkı ile dışarı çıkması zaman alacaktır. Bu hastaların bağırsak geçiş zamanlarının da uzun olduğu göz önünde bulundurulursa radyolojik bulguların dışkı "calprotectin" yükselişinden önce ortaya çıkması mantıklı gözükmektedir.

Nissen ve ark. (11) preterm ve term yenidoğanlarda dışkı "calprotectin" düzeylerinin olgular arasındaki değişkenliğinin fazla olduğunu saptamışlardır. Bu tespit Josefsson ve ark. (143)'nin çalışmasında da vardır. Bu nedenle, dışkı "calprotectin" düzeyleri çok yüksek değerlere ulaşmadıkça NEK'in erken tanısında kullanılmasının mümkün olmayacağını belirtmişlerdir. Olafsdottir ve ark. (8)'nin yaptıkları çalışmada ise aynı hastada dışkı "calprotectin" değeri 2 farklı zamanda değerlendirildiğinde anlamlı derecede farklı iki ayrı sonuç bulunmuştur. Bu da dışkı "calprotectin" değerinin aynı hastada da farklı zamanlarda değişik düzeylerde saptanabileceğini göstermesi açısından anlamlıdır. Bu üç çalışmanın sonucunda dışkı "calprotectin" değerinin gebelik haftaları aynı olan sağlıklı yenidoğanlarda birbirinden çok uzak değerlerde olabileceği, aynı sağlıklı çocukta birkaç gün arayla farklı değerlerde olabileceği ve yükselmiş değerlerin NEK ile ilişkisi olmayabileceği tespit edilmiştir.

Çalışmanın zayıf taraflarından biri diğer çalışmalarda da olduğu gibi dışkıların yenidoğanların bezlerinden alınmış olmasıdır. Bu durum Olafsdottir ve ark. (8)'nin yapmış oldukları çalışmada belirtildiği üzere bezlerin suyu emmesi nedeniyle dışkı “calprotectin” konsantrasyonunun %30 artmasına neden olmaktadır. Ancak klinikte pratikte uygulanabilecek tek dışkı toplama yöntemi bu şekilde olup, daha önceki çalışmalarda da bu yöntem kullanılmıştır. Buna rağmen dışkı “calprotectin” düzeylerimiz diğer çalışmalara göre düşük bulunmuştur.

Poullis ve ark. (167)'nin “calprotectin” ile ilgili yayınlanmış tüm makalelerden yapmış oldukları derlemede şu ana kadar dışkı “calprotectin” düzeylerinin birçok çalışmada tanısı konmuş hastada çalışıldığı, bir tarama testinin kullanılabilir olması için hassas, özgün, kolay ve hedef hasta grubunun uyum gösterebileceği türde bir test olması gerektiği ve bu nedenlerle dışkı “calprotectin” düzeyi ölçümünün tarama testi olması için uygun olmadığı sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda önceki çalışmaların aksine dışkı “calprotectin” düzeylerinin NEK'li yenidoğanlarda artmadığını ve preterm yenidoğanlarda zamanla tedrici olarak azaldığını saptadık. Bulgularımız diğer çalışmaların aksine dışkı “calprotectin” düzeylerinin yenidoğan döneminde bağırsak iltahabının (ağızdan beslenme ile gelişen fizyolojik iltahab ve intrauterin asfiksi veya doğum sonrası hastalık durumlarında görülen patolojik iltahab) bir göstergesi olarak kullanılamayacağını işaret etmektedir. NEK ile dışkı “calprotectin” arasındaki ilişkinin belirlenmesi ve erken gösterge olarak kullanılabilmesi için daha fazla sayıdaki olguyu içeren büyük, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varıldı.

SONUÇLAR

Nekrotizan enterokolit gelişiminde rol oynayan risk faktörlerini ele almayı, dışkı “calprotectin” düzeyleri ile NEK arasındaki ilişkiyi ve dışkı “calprotectin” düzeylerinin NEK’i öngören bir gösterge olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırdığımız bu çalışmada 36 gebelik haftası ve öncesinde doğan preterm yenidoğanlar doğum sonrasında takip edildi. NEK geliştirenler Grup 1, geliştirmeyenler Grup 2 olarak sınıflandırıldı.

1. Çalışmaya 51 erkek ve 50 kızdan oluşan 101 yenidoğan alındı. Ve 33 olguda NEK gelişti.
2. Grupların doğum öncesi ve doğum dönemlerine ait özellikleri değerlendirildiğinde; NEK gelişen grupta gebelik haftası daha küçük, doğum ağırlığı daha düşüktü, SGA olma oranı daha sıktı. Annelerdeki risk faktörleri incelendiğinde NEK gelişenlerin annelerine steroid uygulanması oranı daha yüksek saptandı.
3. Doğum sonrası özellikler incelendiğinde; NEK gelişen olgularda RDS Tip 1 gelişimi ve sürfaktan uygulanması daha sıktı. Teofilin ve postnatal steroid tedavisi alma oranı daha yüksekti. Sepsis, ROP, apne, KAH ve hiperbilirubinemi de daha sık saptandı. NEK gelişen olgular daha geç ağızdan beslenmeye başlamışlardı ve tam ağızdan beslenmeye geçiş günleri daha geçti. Anne sütü güçlendiricisi kullanım oranı NEK’li grupta daha fazla olup, olguların bir kısmı hiç ağızdan beslenememişti.
4. NEK gelişen olguların hastanede kalım süreleri daha uzundu.
5. Gruplar dışkı “calprotectin” düzeyleri açısından karşılaştırıldığında Grup 1’de 3 ve 4. dışkı “calprotectin” değerleri Grup 2’ye göre daha düşüktü. Diğer günlerde alınan dışkı “calprotectin” düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu.

6. Gruplar seri olarak alınan dışkı “calprotectin” değerlerinin değişkenlikleri açısından karşılaştırıldığında, her iki grupta dışkı “calprotectin” değerlerinin zamanla tedrici olarak azaldığı görüldü.
7. İlk dışkı (mekonyum) “calprotectin” düzeylerini etkilediği öne sürülen faktörler (preeklampsi/eklampsi, diyabet, membranların doğumdan 18 saat önce açılması, koryoamniyonit, idrar yolu infeksiyonu, antenatal steroid uygulanması, annenin antibiyotik kullanımı, yenidoğanın gestasyonel haftası, doğum şekli, doğum tartısı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, cinsiyeti, doğumdan sonra ilk 2 saat içinde alınan kan gazı pH değeri, örnek alımı sırasında O₂ alıp almaması, enteral beslenme ve antibiyotik kullanması) ile ilk örnekte (mekonyumda) saptanan “calprotectin” seviyesi arasında ilişki saptanmadı.
8. İkinci, 3. ve 4. örneklerdeki “calprotectin” düzeylerini etkilediği öne sürülen etmenler [dışkı alındığı gün hastanın beslenip beslenmediği, ağızdan aldığı besin miktarı, toplam sıvı hacmi (ağızdan ve damardan), ağızdan aldığı besin miktarının damardan aldığı sıvı miktarına oranı, CRP değeri, karın bulguları olup olmaması, dışkısında kan varlığı, oksijen alımının devam edip etmediği, antibiyotik kullanımı, steroid kullanımı] ile dışkı “calprotectin” düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı incelendiğinde 2. ve 3. dışkı örneklerindeki “calprotectin” değerleri ile hastanın ağızdan aldığı besin miktarı arasında zayıf pozitif bir ilişki saptandı. Ayrıca 4. dışkı örneklerindeki “calprotectin” değerleri ile hastanın antibiyotik kullanımı arasında ters zayıf bir ilişki saptandı.
9. Mekonyum sonrası dışkı örneklerindeki “calprotectin” değerini bağımsız etkileyebileceği düşünülen 11 değişken [dışkı alındığı gün hastanın beslenip beslenmemesi, ağızdan aldığı besin miktarı, beslenme şekli (anne sütü, anne sütü + preterm maması), aldığı toplam sıvı hacmi (ağızdan ve damardan), ağızdan aldığı besin miktarının damardan aldığı sıvıya oranı, CRP değeri, karın bulguları olup olmaması, dışkıda kan varlığı, oksijen alımının devam edip etmemesi, antibiyotik kullanıp kullanmadığı, steroid kullanıp kullanmadığı] incelendi. Bunlardan 2. örnek dışkı “calprotectin” düzeyleri ile dışkının alındığı gün hastanın ağızdan aldığı besin miktarı arasında negatif ilişki, aynı gün hastanın ağızdan aldığı besin miktarınıdamardan aldığı sıvıya oranı ile pozitif ilişki ve o gün beslenmeye ara verilmesi ile negatif ilişki saptandı. 4. dışkı örneği “calprotectin” düzeyleri ile modele giren 11 değişken arasında dışkı alındığı gün hastanın ağızdan aldığı besin mktarı ile pozitif ilişki, aynı gün hastanın aldığı toplam sıvı hacmi (ağızdan ve damardan) ile negatif ilişki, ağızdan aldığı besin miktarının damardan aldığı sıvı miktarına oranı ile

negatif ilişki, aynı gün hastanın beslenmesine ara verilmesi ile pozitif ilişki, hastanın steroid kullanımı ile pozitif ilişki bulundu.

10. Nekrotizan enterokolitli olgularda dışkı “calprotectin” düzeylerinde yükselme saptanmadığından ve dışkı “calprotectin” düzeyleri hem NEK’li hem de NEK’siz vakalarda zamanla tedrici olarak azaldığından NEK’te dışkı “calprotectin” düzeyinin NEK’i öngören veya tedavide yol gösterici bir ölçüt olarak kullanılamayacağı sonucuna varıldı.
11. NEK ile dışkı “calprotectin” arasındaki ilişkinin belirlenmesi, erken gösterge ve tedavide yol gösterici olarak kullanılabilmesi için daha fazla sayıdaki olguyu içeren büyük, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varıldı.

ÖZET

Dışkı “calprotectin” düzeylerinin nekrotizan enterokoliti öngören bir parametre ve tedaviye yanıtın bir belirteci olarak kullanılıp kullanılamayacağını ve dışkı “caprotectin” düzeyini etkileyebilecek faktörlerin dışkı “caprotectin” düzeyi ile ilişkisini araştırdığımız çalışmamıza 36 gebelik haftası ve öncesinde doğan 101 olgu prospektif olarak alındı. Nekrotizan enterokolit geliştirenler Grup 1 (n=33) ve geliştirmeyenler Grup 2 (n=68) olarak ayrıldı. Prenatal, natal ve postnatal özellikleri kayıt edildi. Tüm olgulardan postnatal ilk, 7, 14, 21. günlerde ve nekrotizan enterokolit geliştirenlerden hastalığın ilk, 3 ve 7. günlerinde dışkı örnekleri alınarak dışkı “calprotectin” düzeylerine bakıldı. Tüm hastaların dışkı “calprotectin” düzeyleri diğer çalışmalardaki term ve orta derecede preterm yenidoğan sonuçlarına göre düşük bulundu. Nekrotizan enterokolit gelişen olguların 4. dışkı örneği “calprotectin” değerleri gelişmeyenlere göre daha düşüktü. Olgularda ilk dışkı (mekonyum) “calprotectin” değerini ile onu etkilediği öne sürülen faktörler arasında ilişki saptanmadı. İkinci, 3. ve 4. örneklerdeki “calprotectin” düzeylerini etkilediği öne sürülen faktörler ile dışkı “calprotectin” düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı incelendiğinde; 2. ve 3. dışkı örneklerindeki “calprotectin” değerleri ile hastanın aldığı enteral hacim arasında ve 4. dışkı örneklerindeki “calprotectin” değerleri ile hastanın antibiyotik kullanımı arasında ilişki saptandı. Mekonyum sonrası dışkı örneklerindeki “calprotectin” değerini bağımsız etkileyebileceği düşünülen değişkenler incelendiğinde; 2. örnek dışkı “calprotectin” düzeyleri ile dışkının alındığı gün hastanın aldığı enteral hacim, enteral hacmin parenteral hacme oranı ve hastanın beslenmesine ara verilmesi arasında ilişki saptandı. 4. dışkı örneği “calprotectin” düzeyleri ile dışkı alındığı gün hastanın aldığı enteral hacim, hastanın aldığı total sıvı hacmi (enteral ve parenteral), enteral hacmin parenteral hacme oranı, hastanın beslenmesine ara

verilmesi ve hastanın steroid kullanması ilişkili bulundu. Dışkı “calprotectin düzeylerinin nekrotizan enterokolitli olgularda yükselmediği ve tüm olgularda zamanla tedrici olarak azaldığı saptandı. Olgu sayımızın az olmasının uygun değerlendirme yapmamızı engellediği ve daha geniş çaplı ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Preterm yenidoğan, nekrotizan enterokolit, dışkı “calprotectin” düzeyi

INVESTIGATION OF FECAL "CALPROTECTIN" LEVELS AS A PREDICTOR OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS AND AN INDICATOR OF TREATMENT RESPONSE IN PRETERM INFANTS

SUMMARY

The aim of this research was to investigate fecal calprotectin levels as a predictor of necrotizing enterocolitis and an indicator of treatment response and to evaluate the relation between prenatal, natal and postnatal factors and fecal calprotectin levels. 101 infants less than or equal to 36 weeks of gestational age were recruited prospectively to our study. Those infants who developed necrotizing enterocolitis were designated as Group 1 (n=33) and those who did not as Group 2 (n=68). Prenatal, natal and postnatal data of the cases were recorded. Stool samples were collected on postnatal days 1, 7, 14 and 21 and from those infants who developed necrotizing enterocolitis on day 1, 3 and 7 of disease. And fecal calprotectin levels were measured. The fecal calprotectin levels of all cases were lower than the levels of term and preterm infants reported on previous studies. Fecal calprotectin levels in 4th samples were lower in necrotizing enterocolitis group. Fecal calprotectin levels of the 1st samples were not affected from prenatal and postnatal factors. Variables considered to influence fecal calprotectin levels in 2nd, 3rd and 4th samples were evaluated. Fecal calprotectin levels of the 2nd and 3rd samples was correlated with enteral feeding volume. Fecal calprotectin levels of the 4th samples was correlated with antibiotic use. Variables considered to influence fecal calprotectin levels independently in postmeconium samples were evaluated. Volume of enteral feeding, ratio between enteral and parenteral volume, withheld feeding were

explanatory factors for fecal calprotectin levels in 2nd samples. Volume of enteral feeding, total volume of fluids (enteral and parenteral), ratio between enteral and parenteral volume, withheld feeding and postnatal use of steroids were correlated with fecal calprotectin levels in 4th samples. We couldn't find any increase in fecal calprotectin levels in necrotizing enterocolitis cases before and after diagnosis of necrotizing enterocolitis. In both groups fecal calprotectin levels inclined to decrease. The low number of infants could have limited the evaluation of this association. Further and larger studies are required in this respect.

Key words: preterm infant, necrotizing enterocolitis, fecal calprotectin levels

KAYNAKLAR

1. Stoll BJ, Kliegman RM. Digestive system disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. p.590-2.
2. Premji SS. Standardised feeding regimens: hope for reducing the risk of necrotizing enterocolitis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005;90:192-3.
3. Oygür N. Nekrotizan enterokolit. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). Neonatoloji'de. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. s.553-6.
4. Pardi DS, Sandborn WJ. Predicting relapse in patients with inflammatory bowel disease: what is the role of biomarkers? Gut 2005;54:321-2.
5. Vieten D, Cairns P. The role of calprotectin in the diagnosis of neonatal necrotising enterocolitis. Ir Med J 2005;98:69.
6. Laforgia N, Baldassarre ME, Pontrelli G, Indrio F, Altomare MA, Di Bitonto G et al. Calprotectin levels in meconium. Acta Paediatr 2003;92:463-6.
7. Holte MR, Staff AC, Berge LN, Fagerhol MK, Lyberg T. Calprotectin plasma level is elevated in preeclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand 2005;84:151-4.
8. Olafsdottir E, Aksnes L, Fluge G, Berstad A. Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children. Acta Paediatr 2002;91:45-50.
9. Campeotto F, Butel MJ, Kalach N, Derrieux S, Aubert-Jacquin C, Barbot L et al. High faecal calprotectin concentrations in newborn infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004;89:353-5.
10. Carroll D, Corfield A, Spicer R, Cairns P. Faecal calprotectin concentrations and diagnosis of necrotizing enterocolitis. Lancet 2003;361:310-1.

11. Nissen AC, van Gils CE, Menheere PP, van den Neucker AM, van der Hoeven MA, Forget PP. Fecal calprotectin in healthy term and preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:107-8.
12. Can G, İnce Z. Preterm doğanlar, intrauterin büyüme geriliği, makrozomi, çoğul gebelik. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). *Pediatric 1'de*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2002. s.326-42.
13. Dağoğlu T. Prematürite. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji'de*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2004. s.123-9.
14. Türk Neonatoloji Derneği Çok Merkezli Çalışma Grubu. Türkiye'de perinatal mortalite-1999. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni* 2001;3:8-12.
15. Tansuğ N. Kronik akciğer hastalığı. Yurdakök M, Erdem G. (Editörler) *Neonatoloji'de*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. s.495-9.
16. Martin CR, Walker WA. Intestinal immune defences and the inflammatory response in necrotising enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:369-77.
17. Çetinkaya M, Köksal N. Nekrotizan enterokolit. *Güncel Pediatric* 2004;2:146-51.
18. Ford HR. Mechanism of nitric oxide-mediated intestinal barrier failure: insight into the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2006;41:294-9.
19. Ostlie DJ, Spilde TL, St Peter SD, Sexton N, Miller KA, Sharp RJ et al. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. *J Pediatr Surg* 2003;38:1039-42.
20. Albanese CT, Rowe MI. Necrotizing enterocolitis. In: O'Neill Jr. JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG (Eds.). *Pediatric surgery*. 5th ed. St. Louis: Mosby; 1998. p.1297- 320.
21. Akisu M. Nekrotizan enterokolitten korunma stratejileri. Anne ve Bebek Sağlığı Vakfı II. Neonatoloji günleri program ve özet kitabı s.59-60, İstanbul, 2005.
22. Stoll BJ, Win PJ. Necrotizing enterocolitis. *Lancet* 2006;368:1271-83.
23. Crawford JM. Oral cavity and gastrointestinal system. In: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (Eds.). *Basic Pathology*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p.471-515.
24. Henry CM, Moss RL. Current issues in the management of necrotizing enterocolitis. *Semin Perinat* 2004;28:221-33.
25. Berseth CL, Poenaru D. Necrotizing enterocolitis and short bowel syndrome. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (Eds.). *Avery's diseases of the newborn*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.1123-33.
26. Crissinger KD. Understanding necrotizing enterocolitis-promising directions. *Pathophysiology* 1999;5:247-56.

27. Berdon WE, Grossman H, Baker DH, Mizrahi A, Barlow O, Blanc WA. Necrotizing enterocolitis in the premature infant. *Radiology* 1964;83:879-87.
28. Mizrahi A, Barlow O, Berdon W, Blanc WA, Silverman WA. Necrotizing enterocolitis in premature infants. *J Pediatr* 1965;66:697-705.
29. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7.
30. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:179-201.
31. Noerr B. Current controversies in the understanding of necrotizing enterocolitis. Part 1. *Adv Neonatal Care* 2003;3:107-20.
32. Chandler JC, Hebra A. Necrotizing enterocolitis in infants with very low birth weight. *Semin Pediatr Surg* 2000;9:63-72.
33. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:409-32.
34. Neu J. Neonatal necrotizing enterocolitis: an update. *Acta Paediatr Suppl* 2005;94:100-5.
35. Powis MR, Smith K, Rennie M, Halliday D, Pierro A. Characteristics of protein and energy metabolism in neonates with necrotizing enterocolitis--a pilot study. *J Pediatr Surg* 1999;34:5-10.
36. Molik KA, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR, Engum SA, Grosfeld JL. Portal venous air: the poor prognosis persists. *J Pediatr Surg* 2001;36:1143-5.
37. Luig M, Lui K. Epidemiology of necrotizing enterocolitis--Part I: Changing regional trends in extremely preterm infants over 14 years. *J Paediatr Child Health* 2005;41:169-73.
38. Ewer AK. Role of platelet-activating factor in the pathophysiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91:2-5.
39. Wilson R, del Portillo M, Schmidt E, Feldman RA, Kanto WP. Risk factors for necrotizing enterocolitis in infants weighing more than 2,000 grams at birth: a case-control study. *Pediatrics* 1983;71:19-22.
40. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292(19):2357-65.

41. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005;115:696-703.
42. Berseth CL. Gestational evolution of small intestine motility in preterm and term infants. *J Pediatr* 1989;115:646-51.
43. Berseth CL. Neonatal small intestinal motility: motor responses to feeding in term and preterm infants. *J Pediatr* 1990;117:777-82.
44. Jadcherla SR, Berseth CL. Effect of erythromycin on gastroduodenal contractile activity in developing neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:16-22.
45. Sase M, Lee JJ, Ross MG, Buchmiller-Crair TL. Effect of hypoxia on fetal rabbit gastrointestinal motility. *J Surg Res* 2001;99:347-51.
46. Ross G. Escape of mesenteric vessels from adrenergic and nonadrenergic vasoconstriction. *Am J Physiol* 1971;221:1217-22.
47. Chun K, Drugas G, Ferguson D, Biewer J, Clemens MG. Intestinal villus microcirculatory response to hemorrhage in adult and immature rats. *J Pediatr Surg* 1992;27:322-7.
48. Kosloske AM. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl* 1994;396:2-7.
49. Insoft RM, Sanderson IR, Walker WA. Development of immune function in the intestine and its role in neonatal diseases. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:551-71.
50. Eckmann L. Defence molecules in intestinal innate immunity against bacterial infections. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:147-51.
51. Beach RC, Menzies IS, Clayden GS, Scopes JW. Gastrointestinal permeability changes in the preterm neonate. *Arch Dis Child* 1982;57:141-5.
52. Potoka DA, Nadler EP, Upperman JS, Ford HR. Role of nitric oxide and peroxynitrite in gut barrier failure. *World J Surg* 2002;26:806-11.
53. Hyman PE, Clarke DD, Everett SL, Sonne B, Stewart D, Harada T et al. Gastric acid secretory function in preterm infants. *J Pediatr* 1985;106:467-71.
54. Kliegman RM. Experimental validation of neonatal feeding practices. *Pediatrics* 1999;103:492-3.
55. Hoy CM, Wood CM, Hawkey PM, Puntis JW. Duodenal microflora in very-low-birth-weight neonates and relation to necrotizing enterocolitis. *J Clin Microbiol* 2000;38(12):4539-47.
56. Claud EC, Savidge T, Walker WA. Modulation of human intestinal epithelial cell IL-8 secretion by human milk factors. *Pediatr Res* 2003;53:419-25.

57. Claud EC, Lu L, Anton PM, Savidge T, Walker WA, Cherayil BJ. Developmentally regulated IkappaB expression in intestinal epithelium and susceptibility to flagellin-induced inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(19):7404-8.
58. Nanthakumar NN, Fusunyan RD, Sanderson I, Walker WA. Inflammation in the developing human intestine: A possible pathophysiologic contribution to necrotizing enterocolitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(11):6043-8.
59. Caplan MS, Simon D, Jilling T. The role of PAF, TLR, and the inflammatory response in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2005;14:145-51.
60. Jilling T, Lu J, Jackson M, Caplan MS. Intestinal epithelial apoptosis initiates gross bowel necrosis in an experimental rat model of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 2004;55:622-9.
61. Coit AK. Necrotizing enterocolitis. *J Perinat Neonatal Nurs* 1999;12:53-66.
62. Dolgin SE, Shlasko E, Levitt MA, Hong AR, Brillhart S, Rynkowski M et al. Alterations in respiratory status: early signs of severe necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1998;33:856-8.
63. Kanto WP, Hunter JE, Stoll BJ. Recognition and medical management of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994;21:335-46.
64. Caplan M, Hsueh W, Kelly A, Donovan M. Serum PAF acetylhydrolase increases during neonatal maturation. *Prostaglandins* 1990;39:705-14.
65. Caplan MS, Kelly A, Hsueh W. Endotoxin and hypoxia-induced intestinal necrosis in rats: the role of platelet activating factor. *Pediatr Res* 1992;31:428-34.
66. MacKendrick W, Hill N, Hsueh W, Caplan M. Increase in plasma platelet-activating factor levels in enterally fed preterm infants. *Biol Neonate* 1993;64:89-95.
67. Akisu M, Kultursay N, Ozkayin N, Coker I, Huseyinov A. Platelet-activating factor levels in term and preterm human milk. *Biol Neonate* 1998;74:289-93.
68. Caplan MS, Sun XM, Hsueh W, Hageman JR. Role of platelet activating factor and tumor necrosis factor-alpha in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990;116:960-4.
69. Birk D, Berger D, Limmer J, Beger HG. Is the elimination of endotoxin and cytokines with continuous lavage an alternative procedure in necrotizing enterocolitis? *Acta Paediatr Suppl* 1994;396:24-6.
70. Ren Y, Lin CL, Li Z, Chen XY, Huang X, Lui V et al. Up-regulation of macrophage migration inhibitory factor in infants with acute neonatal necrotizing enterocolitis. *Histopathology* 2005;46:659-67.

71. Morecroft JA, Spitz L, Hamilton PA, Holmes SJ. Plasma cytokine levels in necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl* 1994;396:18-20.
72. Harris MC, Costarino AT, Sullivan JS, Dulkerian S, McCawley L, Corcoran L et al. Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1994;124:105-11.
73. Edelson MB, Bagwell CE, Rozycki HJ. Circulating pro- and counterinflammatory cytokine levels and severity in necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1999;103:766-71.
74. Ford H, Watkins S, Reblock K, Rowe M. The role of inflammatory cytokines and nitric oxide in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1997;32:275-82.
75. 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.
76. Jones CA, Cayabyab RG, Kwong KY, Stotts C, Wong B, Hamdan H et al. Undetectable interleukin (IL)-10 and persistent IL-8 expression early in hyaline membrane disease: a possible developmental basis for the predisposition to chronic lung inflammation in preterm newborns. *Pediatr Res* 1996;39:966-75.
77. Steidler L, Hans W, Schotte L, Neiryck S, Obermeier F, Falk W et al. Treatment of murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting interleukin-10. *Science* 2000;289(5483):1352-5.
78. Du X, Liu Q, Yang Z, Orazi A, Rescorla FJ, Grosfeld JL et al. Protective effects of interleukin-11 in a murine model of ischemic bowel necrosis. *Am J Physiol* 1997;272:545-52.
79. Dvorak B, Halpern MD, Holubec H, Dvorakova K, Dominguez JA, Williams CS et al. Maternal milk reduces severity of necrotizing enterocolitis and increases intestinal IL-10 in a neonatal rat model. *Pediatr Res* 2003;53:426-33.
80. Duh G, Mouri N, Warburton D, Thomas DW. EGF regulates early embryonic mouse gut development in chemically defined organ culture. *Pediatr Res* 2000;48:794-802.
81. Pollack PF, Goda T, Colony PC, Edmond J, Thornburg W, Korc M et al. Effects of enterally fed epidermal growth factor on the small and large intestine of the suckling rat. *Regul Pept* 1987;17:121-32.
82. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329(27):2002-12.
83. MacKendrick W, Caplan M, Hsueh W. Endogenous nitric oxide protects against platelet-activating factor-induced bowel injury in the rat. *Pediatr Res* 1993;34:222-8.
84. Grover Z, Tubman R, McGuire W. Glutamine supplementation for young infants with severe gastrointestinal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):5947-53.

85. Becker RM, Wu G, Galanko JA, Chen W, Maynor AR, Bose CL et al. Reduced serum amino acid concentrations in infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2000;137:785-93.
86. Kliegman RM, Walker WA, Yolken RH. Necrotizing enterocolitis: research agenda for a disease of unknown etiology and pathogenesis. *Pediatr Res* 1993;34:701-8.
87. Anderson DM, Kliegman RM. The relationship of neonatal alimentation practices to the occurrence of endemic necrotizing enterocolitis. *Am J Perinatol* 1991;8:62-7.
88. Kliegman RM. Experimental validation of neonatal feeding practices. *Pediatrics* 1999;103:492-3.
89. La Gamma EF, Browne LE. Feeding practices for infants weighing less than 1500 G at birth and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994;21:271-306.
90. Li N, DeMarco VG, West CM, Neu J. Glutamine supports recovery from loss of transepithelial resistance and increase of permeability induced by media change in Caco-2 cells. *J Nutr Biochem* 2003;14:401-8.
91. Haller D, Bode C, Hammes WP, Pfeifer AM, Schiffrin EJ, Blum S. Non-pathogenic bacteria elicit a differential cytokine response by intestinal epithelial cell/leucocyte co-cultures [abstract]. *Gut* 2000;47:79-87.
92. Neish AS. The gut microflora and intestinal epithelial cells: a continuing dialogue. *Microbes Infect* 2002;4:309-17.
93. Lawrence G, Bates J, Gaul A. Pathogenesis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet* 1982;1:137-9.
94. Parks DA, Bulkley GB, Granger DN. Role of oxygen-derived free radicals in digestive tract diseases. *Surgery* 1983;94:415-22.
95. Harris MC, Costarino AT, Sullivan JS, Dulkerian S, McCawley L, Corcoran L et al. Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1994;124:105-11.
96. Bell MJ, Shackelford P, Feigin RD, Ternberg JL, Brotherton T. Epidemiologic and bacteriologic evaluation of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1979;14:1-4.
97. Kosloske AM. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl* 1994;396:2-7.
98. Kosloske AM, Ulrich JA. A bacteriologic basis for the clinical presentations of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1980;15:558-64.
99. Blakey JL, Lubitz L, Campbell NT, Gillam GL, Bishop RF, Barnes GL. Enteric colonization in sporadic neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:591-5.

100. Kosloske AM, Ball WS, Umland E, Skipper B. Clostridial necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1985;20:155-9.
101. Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994;21:205-18.
102. Kafetzis DA, Skevaki C, Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:349-55.
103. Overturf GD, Marcy SM. Focal bacterial infections. In: Remington JS, Klein JO (Eds.). *Infectious diseases of fetus and newborn infant*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p.1047-91.
104. Kosloske AM. Necrotizing enterocolitis in the neonate. *Surg Gynecol Obstet* 1979;148:259-69.
105. Maalouf EF, Fagbemi A, Duggan PJ, Jayanthi S, Counsell SJ, Lewis HJ et al. Magnetic resonance imaging of intestinal necrosis in preterm infants. *Pediatrics* 2000;105:510-4.
106. Kaplan RN, Bussel JB. Differential diagnosis and management of thrombocytopenia in childhood. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:1109-40.
107. Ververidis M, Kiely EM, Spitz L, Drake DP, Eaton S, Pierro A. The clinical significance of thrombocytopenia in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2001;36:799-803.
108. Acunas B, Vatansever U, Duran R, Aladag N. Çok düşük tartılı yenidoğanlarda nekrotizan enterokolit şiddetini öngörecek etmenlerin incelenmesi. *Turk Ped Arş* 2006;2:95-9.
109. Romagnoli C, Frezza S, Cingolani A, de Luca A, Puopolo M, de Carolis MP et al. Plasma levels of interleukin-6 and interleukin-10 in preterm neonates evaluated for sepsis. *Eur J Pediatr* 2001;160:345-50.
110. Kowalewska B, Turzyniecka M. Hyperglycemia in necrotizing enterocolitis. Abstracts for ISPAD'99 p55, April 1999. Warsaw, Poland.
111. Hall NJ, Peters M, Eaton S, Pierro A. Hyperglycemia is associated with increased morbidity and mortality rates in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2004;39:898-901.
112. Edelson MB, Sonnino RE, Bagwell CE, Lieberman JM, Marks WH, Rozycki HJ. Plasma intestinal fatty acid binding protein in neonates with necrotizing enterocolitis: a pilot study. *J Pediatr Surg* 1999;34:1453-7.
113. Duffy LC, Zielezny MA, Carrion V, Griffiths E, Dryja D, Hilty M et al. Concordance of bacterial cultures with endotoxin and interleukin-6 in necrotizing enterocolitis. *Dig Dis Sci* 1997;42:359-65.

114. Ricketts RR, Jerles ML. Neonatal necrotizing enterocolitis: experience with 100 consecutive surgical patients. *World J Surg* 1990;14:600-5.
115. Oygür N. Gastrointestinal Sistemin Gelişmesi. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji*'de. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. s.545-9.
116. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Staphylococcal infections. In: Pickering LK (Ed.). *Red Book*. 27th ed. USA: American Academy of Pediatrics; 2006. p.599-610.
117. Ricketts RR. Surgical treatment of necrotizing enterocolitis and the short bowel syndrome. *Clin Perinatol* 1994;21:365-87.
118. Egan EA, Nelson RM, Mantilla G, Eitzman DV. Additional experience with routine use of oral kanamycin prophylaxis for necrotizing enterocolitis in infants under 1,500 grams. *J Pediatr* 1977;90:331-2.
119. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet* 1990; 336(8730):1519-23.
120. McGuire W, Anthony MY. Donor human milk versus formula for preventing necrotising enterocolitis in preterm infants: systematic review [abstract]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:11-4.
121. Coşkun T. Anne sütü ile beslenme, bazı yeni bulgular. Yurdakök M, Coşkun T (Editörler). *Pediatrici*. Ankara: Güneş Kitabevi; 1995. s.538-9.
122. Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005;115:1-4.
123. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005;115:178-81.
124. Halac E, Halac J, Begue EF, Casanas JM, Indiveri DR, Petit JF et al. Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis: a controlled trial. *J Pediatr* 1990;117:132-8.
125. Caplan MS, Kelly A, Hsueh W. Endotoxin and hypoxia-induced intestinal necrosis in rats: the role of platelet activating factor [abstract]. *Pediatr Res* 1992;31:428-34.
126. Brun JG, Ulvestad E, Fagerhol MK, Jonsson R. Effects of human calprotectin (L1) on in vitro immunoglobulin synthesis [abstract]. *Scand J Immunol* 1994;40:675-80.
127. Kronborg O, Ugstad M, Fuglerud P, Johne B, Hardcastle J, Scholefield JH. Faecal calprotectin levels in a high risk population for colorectal neoplasia. *Gut* 2000; 46:795-800.

128. Johnes B, Fagerhol MK, Lyberg T, Prydz H, Brandtzaeg P, Naess-Andresen CF, Dale I. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 1997;50:113-23.
129. Fagerhol MK. Nomenclature for proteins: is calprotectin a proper name for the elusive myelomonocytic protein? *J Clin Pathol: Mol Pathol* 1996;49:74-9.
130. Alic M. Is fecal calprotectin the next standard in IBD activity tests? *Am J Gastroenterol* 1999;94:3370-1.
131. Dale I, Fagerhol MK, Naesgaard I. Purification and partial characterization of a highly immunogenic human leukocyte protein, the L1 antigen [abstract]. *Eur J Biochem* 1983;134:1-6.
132. Steinbakk M, Naess-Andresen CF, Lingaas E, Dale I, Brandtzaeg P, Fagerhol MK. Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte L1 protein, calprotectin [abstract]. *Lancet* 1990;336(8718):763-5.
133. Isaksen B, Fagerhol MK. Calprotectin inhibits matrix metalloproteinases by sequestration of zinc. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 2001;54:289-92.
134. Nagase H, Woessner JF. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999;274(31):21491-4.
135. Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjonsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study [abstract]. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:793-8.
136. Lugerling N, Stoll R, Kucharzik T, Schmid KW, Rohlmann G, Burmeister G et al. Immunohistochemical distribution and serum levels of the Ca(2+)-binding proteins MRP8, MRP14 and their heterodimeric form MRP8/14 in Crohn's disease [abstract]. *Digestion* 1995;56:406-14.
137. Roseth AG, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein [abstract]. *Digestion* 1997;58:176-80.
138. Lugerling N, Stoll R, Schmid KW, Kucharzik T, Stein H, Burmeister G et al. The myeloid related protein MRP8/14 (27E10 antigen)--usefulness as a potential marker for disease activity in ulcerative colitis and putative biological function [abstract]. *Eur J Clin Invest* 1995;25(9):659-64.
139. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease [abstract]. *Gastroenterology* 2002;123:450-60.
140. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease [abstract]. *Gastroenterology* 2000;119:15-22.

141. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Gray ES, Olson S, Golden BE. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease [abstract]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:14-22.
142. Carroccio A, Iacono G, Cottone M, Di Prima L, Cartabellotta F, Cavataio F et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin Chem* 2003;49:861-7.
143. Josefsson S, Bunn SK, Domellof M. Fecal calprotectin in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:407-13.
144. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;119:417-23.
145. Morecroft JA, Coombs RC. An update on necrotizing enterocolitis. *Curr Pediatr* 1997;7:207-12.
146. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction [abstract]. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:257-69.
147. Gorbe E, Chasen S, Harmath A, Patkos P, Papp Z. Very-low-birthweight breech infants: short-term outcome by method of delivery [abstract]. *J Matern Fetal Med* 1997;6:155-8.
148. Manzoni P, Farina D, Maestri A, Giovannozzi C, Leonessa ML, Arisio R et al. Mode of delivery and threshold retinopathy of prematurity in pre-term ELBW neonates [abstract]. *Acta Paediatr* 2007;96:221-6.
149. Rehan VK, Moddemann D, Casiro OG. Outcome of very-low-birth-weight (< 1,500 grams) infants born to mothers with diabetes [abstract]. *Clin Pediatr* 2002;41:481-91.
150. Friedman SA, Schiff E, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1785-8
151. Grujic I, Milasinovic L. Hypertension, pre-eclampsia and eclampsia--monitoring and outcome of pregnancy [abstract]. *Med Pregl* 2006;59:556-9.
152. Refuerzo JS, Blackwell SC, Wolfe HM, Hassan SS, Sorokin Y, Berry SM. Relationship between fetal pulmonary maturity assessment and neonatal outcome in premature rupture of the membranes at 32-34 weeks' gestation [abstract]. *Am J Perinatol* 2001;18:451-8.
153. Rocha G, Proenca E, Quintas C, Rodrigues T, Guimaraes H. Chorioamnionitis and neonatal morbidity [abstract]. *Acta Med Port* 2006;19:207-12.
154. Fantuzzi G, Aggazzotti G, Righi E, Facchinetti F, Bertucci E, Kanitz S et al. Preterm delivery and exposure to active and passive smoking during pregnancy: a case-control study from Italy [abstract]. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007;21:194-200.

155. Song GA, Han MS. Effect of antenatal corticosteroid and antibiotics in pregnancies complicated by premature rupture of membranes between 24 and 28 weeks of gestation [abstract]. *J Korean Med Sci* 2005;20:88-92.
156. Boggess KA, Bailit JL, Singer ME, Parisi VM, Mercer BM. Projected benefits of universal or scheduled antepartum corticosteroids to prevent neonatal morbidity: a decision analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(4):1415-23.
157. Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:131-9.
158. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:322-35.
159. Murdoch EM, Sinha AK, Shanmugalingam ST, Smith GC, Kempley ST. Doppler flow velocimetry in the superior mesenteric artery on the first day of life in preterm infants and the risk of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2006;118:1999-2003.
160. Major CA, Lewis DF, Harding JA, Porto MA, Garite TJ. Tocolysis with indomethacin increases the incidence of necrotizing enterocolitis in the low-birth-weight neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:102-6.
161. Stranak Z, Janota J, Miletin J, Simak J. Effect of natural surfactant on mortality and morbidity in neonates with a birth weight below 1500 grams [abstract]. *Ceska Gynekol* 2000;65:38-42.
162. Vinocur P, Stine MJ. Risk factors for late-onset necrotizing enterocolitis [abstract]. *Indiana Med* 1990;83:478-80.
163. Cherif A, Jabnoun S, Khrouf N. Oral ibuprofen in early curative closure of patent ductus arteriosus in very premature infants [abstract]. *Am J Perinatol* 2007;24:339-45.
164. Nuntnarumit P, Kiatchoosakun P, Tantiprapa W, Boonkasidecha S. Efficacy of oral erythromycin for treatment of feeding intolerance in preterm infants [abstract]. *J Pediatr* 2006;148:600-5.
165. Kaempf JW, Campbell B, Sklar RS, Arduza C, Gallegos R, Zabari M et al. Implementing potentially better practices to improve neonatal outcomes after reducing postnatal dexamethasone use in infants born between 501 and 1250 grams. *Pediatrics* 2003;111:534-41.
166. Bhat BA, Gupta B. Effects of human milk fortification on morbidity factors in very low birth weights infants [abstracts]. *Ann Saudi Med* 2001;21:292-5.
167. Poullis A, Foster R, Mendall MA, Fagerhol MK. Emerging role of calprotectin in gastroenterology. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:756-62.

EKLER

184

EK 1




T.C
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL KARARLARI

Orun Sayısı : 10

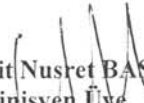
Karar Tarihi : 11.08.2005


17- Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 11.08.2005 tarihinde "Preterm Yenidoğanlarda Nekrotizan Enterekolitin Öncü Göstergesi ve Tedaviye Yanıtın Bir Belirteci Olarak Fekal Calprotectin Düzeyinin Araştırılması" adlı TÜTFEK-2005/093 pro tokol no.lu Araş.Gör.Dr.D.Ayşe MENTEŞ'in tez çalışmasını incelemek üzere toplandı. Toplantıya Doç.Dr.H.Betül UĞUR ALTUN izinli olması nedeniyle katılamadı ve diğer üyelerin katılımıyla çalışmanın incelenmesine geçildi.

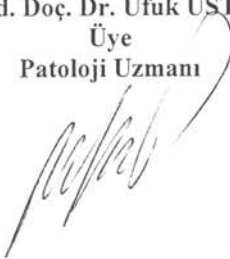
Yapılan inceleme sonucunda çalışmanın Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapılacağı Yrd.Doç.Dr.Ülfet VATANSEVER ÖZBEK'in yürütücüsü olduğu, Trakya Üniversitesi Araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına Trakya Üniversitesi Araştırma Projeleri tarafından desteklenmesi koşuluyla yapılabileceğine mevcudun oybirliği ile karar verildi.

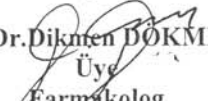

Doç.Dr.Selma SÜER GÖKMEN
BAŞKAN
Biyokimya Uzmanı

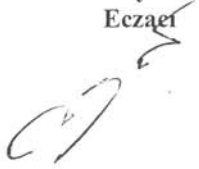
Doç.Dr.Betül UĞUR ALTUN
Klinisyen Üye
İç Hastalıkları Uzmanı

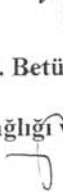

Doç.Dr.Ümit Nusret BAŞARAN
Klinisyen Üye
Çocuk Cerrahisi Uzmanı


Doç. Dr. Dilek MEMİŞ
Klinisyen Üye
Anesteziyoloji Uzmanı


Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA
Üye
Patoloji Uzmanı


Doç.Dr. Dikmen DÖKMECİ
Üye
Farmakolog


Ecz.İmran OĞUZ
Üye
Eczacı


Doç. Dr. Betül BİNER ORHANER
Üye
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı

Posta Adresi :
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Güllapoğlu Yerleşkesi
22030 EDİRNE

Tel (0-284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: (0-284)2357652

EK 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “preterm yenidoğanlarda nekrotizan enterokolitin öncü bir göstergesi ve tedaviye yanıtın bir belirteci olarak fekal calprotectin düzeyinin araştırılması”dır. Bu araştırmanın amacı, preterm yenidoğanlarda fekal calprotectin düzeylerinin nekrotizan enterokolit (NEK) erken tanısında ve tedaviye cevapta erken bir gösterge olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır. Bu araştırmada bebeğinizin ilk gaitasının ve daha sonra 7. günde , 14. günde ve 21. günde gaitalarının rutin olarak alınması , ayrıca bebeğinizde nekrotizan enterokolit (NEK) gelişirse bebeğinizin NEK geliştiği gün ve sonraki 3 ve 7.günde gaita örneği alınması planlanmaktadır. Araştırmada yer alacak bebeklerin sayısı 400’dir.

Bu araştırmada bebeğiniz için herhangi bir risk yoktur. NEK sıklıkla preterm yenidoğanları etkileyen ağır bir gastrointestinal sistem hastalığıdır . NEK her 1000 canlı yenidoğandan 1 ile 3’ünü etkilemekte ve bu bebeklerin % 30’unda ciddi abdominal cerrahi ihtiyacı doğmaktadır. Bu çalışma preterm yenidoğanlarda fekal calprotectinin erken NEK tanısında ve tedaviye yanıtta klinisyen için öncü bir belirteç olup olmadığının belirlenmesi açısından önemlidir.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0284 235 76 41- 4900’dan Dr. Didem Ayşe Menteş’e başvurabilirsiniz.Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, bebeğin klinik durumuna bağlı olarak bebeğinizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, bebeğinizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir. Bebeğinize ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde bebeğe ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanıdı. Bu koşullar altında, bebeğime ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tarih ve İmza:

Tel.-Faks:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tarih ve İmza:

Tel.-Faks:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tarih ve İmza:

Tel.-Faks:

EK 3



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ

SAYI : B.30.2.TRK.0.70.73.0/ 3043 -9454
KONU :

EDİRNE
05 TEMMUZ 2006

Sayın Yrd.Doç.Dr. Ülfet VATANSEVER
Trakya Üniversitesi
Tıp Fakültesi
EDİRNE

Yöneticiliğini yapmış olduğunuz ve "Preterm Yenidoğanlarda Nekrotizan Enterokolitin Öncü Göstergesi ve Tedaviye Yanıtın Bir Belirteci Olarak Fekal Calprotectin Düzeyinin Araştırılması" başlıklı araştırma projesinin, ödenek temin edilmesi nedeniyle başlatılmasına, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nun 27.06.2006 tarih ve 51 sayılı toplantısında mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilimsel Araştırma Projeleri Yönergesi'nin 12. maddesi uyarınca düzenlenen ve ekte sunulan Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Sözleşmesi'nin tarafınızca imzalanarak 1 (bir) hafta içinde Rektörlüğe iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr. Beyhan KARAMANLIOĞLU
Rektör Yardımcısı ve
Komisyon Başkanı

EK: 1 adet protokol sözleşmesi