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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Rıdvan DURAN

PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA ERİTROSİT SÜSPANSİYONU TRANSFÜZYONU İLE NEKROTİZAN ENTEROKOLİT İLİŞKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Aslı DURMUŞ

EDİRNE – 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve tecrübe kazanmamda emeği geçen, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Betül ACUNAŞ olmak üzere, tez hocam Prof. Dr. Rıdvan DURAN' a, hocalarım Prof. Dr. Serap KARASALİHOĞLU, Prof. Dr. Mehtap YAZICIOĞLU, Prof. Dr. Betül ORHANER, Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER, Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK, Prof. Dr. Neşe ÖZKAYIN, Yrd. Doç. Dr. Yasemin KARAL ve Yrd. Doç. Dr. Nükhet ALADAĞ ÇİFTDEMİR, Doç. Dr. Selman GÖKALP, Uzm. Dr. Tuba EREN, Biyoistatistik ve Bilişim Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Necdet SÜT, ile uzmanlık öğrencisi arkadaşlarım, tüm çocuk kliniği çalışanları ve elbette değerli aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

- **PREMATÜRE YENİDOĞANLAR** 3
- **PREMATÜRE YENİDOĞANLARIN SORUNLARI** 5
- **NEKROTİZAN ENTEROKOLİT** 13
- **YENİDOĞANDA ERİTROSİT TRANSFÜZYONU ENDİKASYONLARI** 16
- **NEKROTİZAN ENTEROKOLİT VE ERİTROSİT TRANSFÜZYONU İLİŞKİSİ** 18

GEREÇ VE YÖNTEMLER 26

BULGULAR 33

TARTIŞMA 47

SONUÇLAR 56

ÖZET 59

SUMMARY 61

KAYNAKLAR 63

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

BPD **:** Bronkopulmoner displazi

CRP **:** C-reaktif protein

ÇDDA **:** Çok düşük doğum ağırlıklı

DİK **: “**Diffüz intravasküler koagülasyon”, yaygın damar içi pıhtılaşma

EPO **:** Eritropoetin

ET **:** Endotelin

IL **:** İnterlökin

İUBG **:** İntrauterin büyüme geriliği

İVİG **:** İntravenöz İmmunglobulin

İVK **:** İntraventriküler kanama

İYE **:** İdrar yolu enfeksiyonu

NEK **:** Nekrozitan enterokolit

NO **:** Nitrik oksit

PAF **:** ‘’Platelet activating factor’’, trombosit aktive edici faktör

PDA **:** Patent duktus arteriozus

PPV **: ‘’**Positive pressure ventilation’’, Pozitif basınçlı ventilasyon

PR **:** Prematüre retinopatisi

RDS **:** Respiratuar distress sendromu

TDP **:** Taze donmuş plazma

TİNEK **:** Transfüzyon ilişkili nekrotizan enterokolit

TÜTF **:** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

YYBÜ **:** Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

GİRİŞ VE AMAÇ

Nekrotizan enterokolit (NEK), prematüritenin bilinen mortalite ve morbiditesi yüksek bir komplikasyonudur (1). Otuz iki haftadan küçük gebelik haftasıyla doğan yenidoğanların %2-3' ünü ve çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların %6-7' sini etkilemektedir (2). Görülme sıklığı prematüre bebeklerde en yüksek olmakla birlikte, tüm vakaların %10' unu miadında doğan bebekler oluşturmaktadır (3). Nekrotizan enterokolitin patogenezi iyi bilinmemektedir. Klinik ve deneysel çalışmalar hastalığın, koruyucu mekanizmaları henüz olgunlaşmamış olan ve stresle karşılaşmış bağırsakta çeşitli faktörlerin etkisiyle oluştuğu görüşünü desteklemektedir (4). Nekrotizan enterokolitin erken safhalarında klinik, radyolojik, laboratuar bulguları hastalığa özgül olmadığından tanınması zordur. İlerleyen safhalarında ise cerrahi gerektirmektedir (5). İntestinal perforasyon saptanan vakalarda mortalite oranı %20-40 arasındadır (3).

Hastalığın maliyetinin yüksek olması, patogenez ve etyolojisinin tıpta ve teknolojideki gelişmelere ve bu konuda yapılan tüm çalışmalara rağmen tamamen aydınlatılamaması, başlangıç bulgularının hafif ve hastalığa özgü olmaması, erken tanı için laboratuvar parametre ya da radyolojik göstergenin olmaması, geç tanı aldığında çoğunlukla cerrahi tedavi gerektirmesi ve prognozunun kötü olması, kısa ve uzun dönemde ciddi komplikasyonlarının gelişmesi nedeniyle NEK risk faktörlerinin saptanması, risk skorlarının yapılması önemlidir (4).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) yatan prematüre yenidoğanlarda gerek fizyolojik anemi gerekse tetkik amacıyla alınan kan miktarı nedeniyle iyatrojenik olarak anemi sık görülmektedir (6). Anemi, mezenterik kan akımının azalmasına bağlı bağırsakta hipoksi ve

mukozal hasara sebep olmaktadır. İskemi sonrası gelişen reperfüzyon hasarının anemik prematüre yenidoğanlarda bağırsakta ülserasyon ve nekroz oluşturduğu düşünülmektedir (7). Eritrosit transfüzyonunu takip eden 48 saat içerisinde yenidoğan bebeklerde NEK görülme sıklığında belirgin artış saptanmasını takiben transfüzyon ilişkili nekrotizan enterokolit (TİNEK) tanımlanmıştır. Mally ve ark. (8) 2006 yılında çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda eritrosit transfüzyonu ile NEK gelişimi arasında ilişkiyi ortaya koymuşlardır. Nekrotizan enterokolit ve transfüzyon arasındaki ilişki 2012 yılında 12 çalışmanın metaanalizi ile belirlenmiş olmasına karşın sebebi ya da bu ilişkinin etkisi tam olarak açıklanamamıştır. Transfüzyon ilişkili nekrotizan enterokolit geçiren yenidoğanların 1,5 hafta daha erken doğum haftasına sahip olduğu, doğum tartılarının 500 gr daha düşük olduğu, daha sıklıkla patent duktus arteriozus (PDA) geliştirdiği, daha uzun süre mekanik ventilatör ihtiyacı gösterdikleri ve daha yüksek mortalite oranına sahip oldukları belirtilmiştir (9). Özduğan ve ark. (10) tarafından prematüre yenidoğanlarda NEK risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmada, NEK tanılı yenidoğanların daha düşük gebelik haftasıyla doğdukları ve daha düşük doğum tartısına sahip oldukları ortaya konmuştur. Yenidoğanın demir depolarının son trimesterde dolması, tetkik amacıyla kan alınması gibi nedenlerle ileri derece prematüre yenidoğanlarda anemi ve transfüzyon ihtiyacı daha sık görülmektedir (11). Transfüzyon ilişkili NEK gelişen grup genellikle ileri derecede prematüre yenidoğanlar olduğu için çalışmamızı ileri derecede prematüre ve ÇDDA'lı yenidoğanlar üzerinde yaptık (12).

Bu çalışmadaki amacımız YYBÜ' nde yatarak tedavi alan çok düşük doğum ağırlıklı prematüre yenidoğanlarda NEK gelişiminin risk faktörleriyle ilişkisini saptamak, eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ile nekrotizan enterokolit arasındaki ilişkiyi belirlemek ve transfüzyon ilişkili nekrotizan enterokolit ile transfüzyondan bağımsız nekrotizan enterokolit arasındaki risk faktörleri açısından farklılıkları ortaya koymaktır.

GENEL BİLGİLER

PREMATÜRE YENİDOĞANLAR

Normal gebelik süresi annenin son adet kanamasının ilk gününden doğuma kadar geçen süredir. Bu süre normalde 40 haftadır, 38 ile 42 hafta arasında değişebilir. Bu süreyi tamamlayarak dünyaya gelen bebeklere "term" ya da "miadında doğan" yenidoğan bebek denir. Gebelik haftası 38 haftadan (<37 hafta +6) erken doğanlar prematür, 42 haftadan sonra doğanlar ise postmatür yenidoğan olarak kabul edilirler. Özel bakım gereksinimlerinde yol gösterici olmak açısından prematüre doğan bebekler gebelik yaşlarına göre ileri derecede prematür (22 ile 32 hafta arası), orta derecede prematür (32 hafta+1 gün ile 36 hafta +7 gün arası), sınırda prematür (37 hafta+1 gün ile 37 hafta+7 gün arası) doğan yenidoğan olarak adlandırılır. Aynı amaçla doğum ağırlığına göre sınıflama da kullanılmaktadır. Doğum ağırlığı 2500 gramın altında olanlara düşük doğum ağırlıklı yenidoğan; 1500 gramın altında olanlara çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğan (ÇDDA), 1000 gramın altında olanlara aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) yenidoğan denir. Prematüre doğumların çoğunluğunu (% 65-70'i) 36 haftadan büyük ve doğum ağırlığı 1500 gr' dan fazla, sınırda vakalar oluşturur (4).

Son 10 yılda neonatolojideki hızlı gelişmeler, teknik olanakların çok gelişmesi, bilgi ve deneyim birikimi ile önceleri 28 hafta olan dış ortamda yaşayabilme sınırı 24 haftaya, hatta son yıllarda 22 haftaya kadar düşürülmüştür. Bugün 500 g olarak belirlenen yaşayabilme için en düşük ağırlık sınırının da daha aşağı çekilmesi olasıdır (4). Perinatal bakımdaki gelişmeler neticesinde majör konjenital anomalili, organ yetmezlikli ve kardiyorespiratuar sistem hastalığı bulunan yenidoğanların yaşama şansını artırmıştır. Perinatal mortalite oranı 1990' dan 2003 yılına kadar ABD' de %10 oranında azalmıştır. Bronkopulmoner displazi, intraventriküler

kanama ve nekotizan enterokolit dahil majör morbiditeler bulunmaksızın sağkalım oranı ise %70 olarak saptanmıştır. 1997'ten 2002'ye, doğum tartısına göre sağkalım, tartısı 500-750 gr olan bebeklerde %55, 751-1000 gr olanlarda %88, 1001-1250 gr olanlarda %94 ve 1251-1500 gr olanlarda %96'dır. Yaşayan kız bebek sayısı daha fazladır (13). Dünya Sağlık Örgütünün açıkladığı en son verilere göre 1990 yılında 1000' de 36 olan yenidoğan mortalite oranı 2015 yılı itibarıyla % 47 azalarak 1000' de 19' lara gerilemiştir (14). Prematüreliğin saptanabilen sebepleri Tablo 1' de gösterilmiştir (4,15).

Prematür doğumlar, beslenme durumunun iyileştirilmesi, doğum kontrol yöntemlerinin kullanımının arttırılmasıyla sık doğumların önlenmesi, anne sağlığının iyileştirilmesi, sosyoekonomik ve sosyokültürel yapının düzeltilmesi, gebelik süresince yakın izlem ile azaltılabilir (4).

Tablo 1. Prematüre doğumun saptanabilen nedenleri (4,15)

Fetus ile ilgili	Fetal distres, çoğul gebelik, eritroblastozis fetalis, hidrops
Plasenta ile ilgili	Plasenta previa, abruptio plasenta
Uterus ile ilgili	Uterus anomalisi, servikal yetersizlik (erken dilatasyon)
Anne ile ilgili	Preeklampsi, kronik hastalık (Siyanotik kalp hastalığı, böbrek hastalığı), infeksiyon (Listeria monocytogenes, B grubu streptokok, idrar yolu enfeksiyonu, bakteriyel vajinozis, koriyoamniyonit), madde kullanımı (kokain, sigara) , sık doğum
Diğer	Erken membran rüptürü (EMR), polihidroamniyos, ilaç etkisi, travma

Yenidoğanın Fizyolojik Özellikleri

Prematüre yenidoğanlarda fizyolojik hipotoni vardır. Başın gövdeye oranı normal yenidoğana kıyasla büyüktür. Fontanel geniş, gögüs 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. Kulak kepçesinde kıkırdağın oluşumu 35-36 haftadan sonra hızlandığı için daha erken doğan prematürelerde kepçe deri kıvrımı gibidir. Küçük prematür yenidoğanlarda 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 lanugo 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 (4).

Gebelik yaşının belirlenmesi için son adet tarihi ve ilk trimesterde erken dönem obstetrik ultrason ile değerlendirmenin yanı sıra doğumdan sonra fizik ve nörolojik bulguların değerlendirilmesi de kullanılabilir. Dubowitz ve ark. (16) yaptığı puanlama sistemi 1970' li yıllarda en çok kullanılan yöntemdi. Ancak uygulama zorluğu nedeniyle artık kullanılmamaktadır. Dubowitz skorlama sistemi, 11 fizik muayene bulgusu ve 10 nörolojik bulgu içermektedir ve nörolojik kriterlerin belirlenmesi için bebeğin istirahatte ve aktif olması gerekmektedir. Asfiktik doğum, primer nörolojik hastalığı olan, annede kullanılan ilaçlar nedeniyle deprese doğan bebeklerde nörolojik muayene skorlaması yetersiz olur (17). Bu sebeple Ballard ve ark. (18) Dubowitz skorlama sistemini 6 fizik ve 6 nörolojik kriteri kapsayacak şekilde kısaltmışlardır. Ballard yöntemi özellikle immatür bebekler için ve yoğun bakımda kataterizasyon gibi girişimler uygulanan bebeklerde bebeği yerinden hareket ettirmek gerekmediğinden kolayca uygulanır (17). Ballard skorlama sistemi Şekil 1'de gösterilmiştir (18).

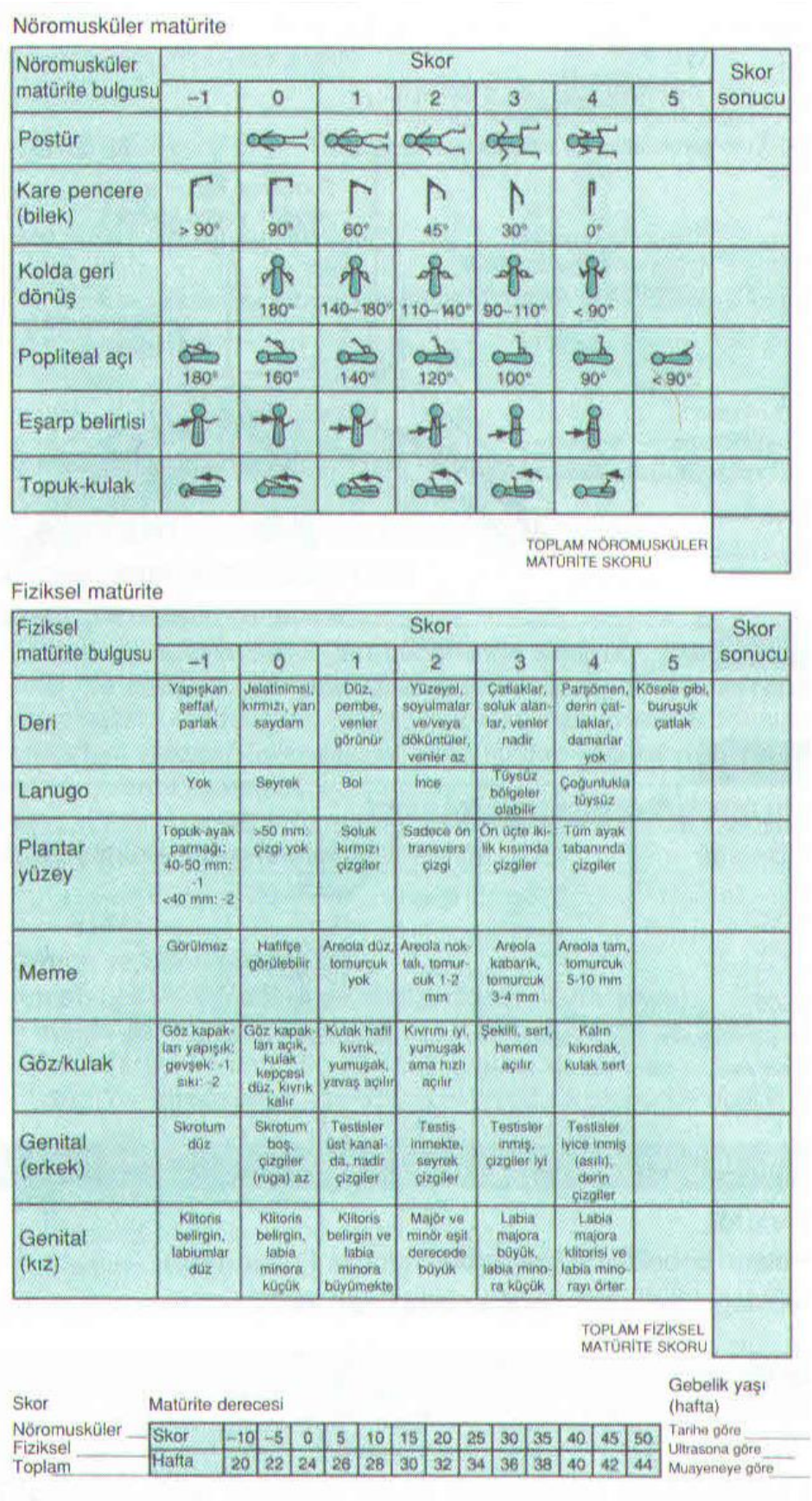
PREMATÜRE YENİDOĞANLARIN SORUNLARI

Prematüre yenidoğanlarda en sık karşılaşılan sorunlar respiratuar distres sendromu, prematüre retinopatisi (PR), nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD), patent duktus arteriozus (PDA), intraventriküler kanama (İVK), prematüre anemisi, prematüre apnesi, bradikardi, hipoglisemi, hipotermi ve infeksiyonlardır (4,15).

Hipoglisemi

Prematür yenidoğanlarda glikojen depolarının, kas kitlesinin, yağ tabakasının az olması, glikoneogenez ve glikoliz kapasitelerinin sınırlı olması nedeni ile miadında yenidoğanlara göre hipoglisemi daha sıktır. Yenidoğan hipoglisemisinin tanımı tartışmalıdır (4). Cornblath ve arkadaşları tarafından 2000 yılında, ilk 24 saatte 45mg/dl, 24. saatten sonra ise 50 mg/dl glukoz seviyesi müdahale eşiği olarak kabul edilmiştir (19). Doğum sonrası adaptif süreçlerden insülin sekresyonunun geçici olarak inhibisyonu ve büyüme hormonu, kortizol, epinefrin, glukagon gibi insülin karşıtı hormonların artışı ile kan şekeri düzenlenir.

Bu sebeple olağan seyreden gebelik ve doğum olayının ardından rutin kan şekeri takibine gerek yoktur.



Şekil 1. Yeni Ballard skorlama sistemi (18)

Erken kan şekeri kontrolünü gerektiren durumlar: 1-) Maternal β-agonist veya intrapartum i.v glukoz verilmesi 2-) Diyabetik anne bebeği 3-) İntrauterin büyüme gelişme geriliği olan bebekler 4-) Anne karnında veya doğum eylemi esnasında fetal distrese giren yenidoğanlar 5-) Orta hat yüz anomalisi varlığı (hipofizer yetmezlik belirtisi olabilir) 6-) Hepatomegali saptanan yenidoğanlar (glikojen depo hastalıkları açısından) 7-) Beslenme güçlüğü, letarji, hipotoni, irritabilite, tremor, nöbet benzeri hareketler ya da apne gibi hipoglisemi semptomu varlığı (20).

Hipotermi

Yenidoğanlar radyasyon (ışınım), kondüksiyon (iletim), konveksiyon (yayılım) ve evaporasyon (buharlaşma) yollarıyla ısı kaybetmektedir. Prematüre yenidoğanlar, vücut yüzeyinin, vücut ağırlığına göre geniş olması, kahverengi yağ dokusu azlığı ve glikojen depolarının yetersiz olması sebebiyle term bebeklere göre hipotermiye daha yatkındırlar (4,21). Yenidoğan bebeklerde normal deri ısısı 36-36,5 °C, rektal ısı 37-37,5 °C olup bu sıcaklığın korunması gerekir (22).

Hipotermiyi önlemek amacıyla bebek doğar doğmaz önceden ısıtılmış radyant altına alınmalı, ıslak bırakılmadan hemen kurulanmalı, ısı kaybının 1/5'i baş kısımdan olduğundan mutlaka başlık takılmalı, prematüre yenidoğanlar küvöze alınmalı, küvöz içinde nem oranı %50-70 arasında tutulmalıdır (4).

Respiratuar Distres Sendromu

Respiratuar distres sendromu öncelikle prematüre yenidoğanlarda görülür, doğum ağırlığı ve gebelik haftasıyla ters orantılıdır. Sınırda prematüre yenidoğanlarda nadir görülmekle birlikte, 32-36 hafta arası prematürelerde %15-30 ve <28 haftadan önce doğan prematürelerde ise %60-80 oranında görülmektedir. Annede diyabet, çoğul gebelik, erkek cinsiyet, sezaryen doğum, hızlı eylem, asfiksi, soğuk stresi ve daha önceden etkilenen bebek öyküsü RDS gelişim riskini artırırken kronik veya gebelik ilişkili hipertansiyon, annenin eroin kullanımı, erken membran rüptürü, antenatal kortikosteroid kullanımı RDS gelişim riskini azaltır (23). Respiratuar distres sendromu, sürfaktan eksikliği ile başlayan ve buna ikincil ortaya çıkan akciğer zedelenmesi nedeniyle şiddeti artan bir hastalıktır. Yüzey aktif ajanlar alveoller içerisinden salınırlar; yüzey gerginliğini azaltarak ekspirasyon sonunda küçük hava boşluklarının kapanmasını önlerler. Amniyos sıvısında 28 ile 32. gebelik haftalarında görülmekle birlikte akciğerlerde sıklıkla 35 hafta sonunda olgun sürfaktan bulunmaktadır.

Sürfaktan sentezi normal pH, ısı ve perfüzyon şartlarına bağlıdır; asfiksi, hipoksi, pulmoner iskemi, hipovolemi, hipotansiyon, soğuk stresi gibi durumlarda sentezi azalmaktadır (23).

Sürfaktan sentezinde veya salınımındaki yetersizlik küçük solunum yolları ve yumuşak göğüs duvarı ile birlikte atelektazilere neden olur. Alveoller perfüze olur, fakat ventile olmaz ve hipoksi gelişir. Azalmış akciğer kompliyansı, küçük tidal volüm ve yetersiz alveoler ventilasyon hiperkapniye yol açar. Pulmoner arter daralır, foramen ovale, duktus arteriozus ve akciğer yoluyla sağdan sola şant artar. Pulmoner kan akımının azalmasıyla ortaya çıkan iskemik hasar nedeniyle alveolar boşluklara proteinli bir sıvı sızar. Bu sıvının koagülasyonu ve nekrotik pnömositler ile hyalin membranlar oluşur. Pulmoner interstisyel ödem vardır. Erken dönemde bu değişiklikler yama tarzındadır, 24 saatten sonra yaygınlaşır. Daha sonraki 2-3 gün içinde membranlar ayrışır ve makrofajlar tarafından alınır. Epitel rejenerasyonu ile komplike olmayan RDS' de hyalin membranlar 7 günde kaybolur (23,24).

Profilaktik surfaktan uygulaması yapılmadığında RDS' nin klinik tanı ölçütleri; doğumdan sonraki ilk 4-6 saatte ortaya çıkan ve 24 saatten uzun süre taşipne, inlemeli solunum, çekilmeler (interkostal, suprasternal) ve oksijen verilmediğinde siyanoz gelişmesi olarak tanımlanırdı. Bu dönemi geçiren bebeklerde sürfaktan yapımının arttığı 24- 36. saatlerde hastalığın seyri hafifler, spontan diürez başlar ve 7- 10 gün içinde klinik durum düzelir. Akciğer grafisinde ince granüler görünüm ve hava bronkogramları görülür. Tedavi; sürfaktan ve genel destek tedavisidir. Korunmada prematüre eylemin engellenmesi esastır. Erken doğum yapması beklenen kadınlara 1 hafta öncesinde 1 veya 2 gün süreyle betametazon ya da deksametazon verilmesi önerilir. Doğumdan 24 saatten daha kısa süre önce steroid alanlarda etki daha azdır. En iyi etki 28-31 gebelik haftaları arasında gözlenirken 28 haftadan küçüklerde yararı kısıtlıdır (24).

Apne ve Bradikardi

Periyodik solunum, bradikardi ve siyanoz olmaksızın 5-10 sn süren solunum durmasıdır, prematürelerde sıklıkla görülen ileri araştırma ve oksijen gereksinimi gerektirmeyen normal bir durumdur. Apne ise 20 saniyenin üzerinde süren bradikardi ve/veya siyanozun eşlik ettiği solunum durması şeklinde tanımlanır. Patogeneze göre 3 gruba ayrılır. En sık (%50-70) görülen şekli mikst apnedir. Ataklar çoğu kez obstrüktif olarak başlar, ardından olaya santral kısım eklenir. Santral apnede ise immatüriteye bağlı olarak solunum merkezi yeterli uyarılamamakta ve hipoksiye yanıt olarak term bebeklerde görülen hiperventilasyon yerine apne oluşmaktadır. Obstrüktif apne, bebeklerde havayolunun açık tutulmasını sağlayan

kasların güçsüzlüğü ve işlevlerindeki koordinasyon eksikliği, üst hava yollarında sekresyonların kolaylıkla birikmesi, inspiryum sırasında farinksin kollabe olabilmesi, havayollarının kapanması yoluyla oluşur. Sıklıkla boyun hiperekstansiyonu sonucu gelişir (4,25).

Prematüre yenidoğanlarda apne nedenleri: asfiksi, İVK, konvülziyon, ilaç etkisi, malformasyonlar, üst hava yolları obstrüksiyonu, RDS, pnömoni, pnömotoraks, kalp yetmezliği, anemi, hipotansiyon, şok, hipoglisemi, hipokalsemi, hipo-hipernatremi, hiperamonyemi, organik asidemi, hipo-hipertermi, sepsis, menenjit, NEK, respiratuvar sinsityal virüs enfeksiyonu (RSV), gastroözofageal reflü ve gastrik perforasyondur (4).

İntraventriküler Kanama

İntraventriküler kanama sıklıkla yaşamın ilk üç günü içinde gelişir. Prematüre bir bebekte doğumun 2-3. Günü Moro refleksinin zayıflaması veya kaybolması, hipotoni, letarji, apne gelişmesi ve genel durumun bozulması germinal matriks-intraventriküler kanamayı düşündürür (4). Görülme sıklığı gebelik haftası ve doğum ağırlığıyla ters orantılıdır. Ağır İVK doğum ağırlığı 1001-1500 gr arası olan yenidoğanlarda %7, 751-1000 gr olan yenidoğanlarda %14 ve ≤750 gr preterm yenidoğanlarda %24 oranında saptanmıştır (26). Beynin olgunlaşma sürecinde nöronal ve glial gelişimin hızlı olduğu germinal matriks zedelenmeye eğilimlidir. Beyin kan akımını artıran ya da bu dengeyi bozan hipoksi, RDS, pnömotoraks, ventilatör tedavisi, ani volüm değişiklikleri kanamayı kolaylaştırır. Erken dönemde klinik olarak sessizdir; ancak rutin ultrason taramasıyla tespit edilebilir. Prematüre yenidoğanlarda özellikle 32 haftadan küçük olanlarda, ilk üç günde ve 7. günde serebral ultrasonografi yapılmalıdır (4). Papile ve ark. (27) tarafından 1978 yılında yapılan evreleme Tablo 2' de belirtilmiştir. Buna göre germinal matriks kanaması (GMK) Evre I, kanamanın lateral ventrikülün %50' sinden azını doldurması Evre II, lateral ventrikülü doldurup genişletmesi Evre III, intraparankimal kanama varlığı ise Evre IV olarak tanımlanmıştır (27). Günümüzde ultrasonografi kullanılarak evreleme yapılmaktadır.

Tablo 2. Papile' in intraventriküler kanama evrelemesi (27)

Evre I	Germinal matriks kanaması
Evre II	Kanamanın lateral ventrikülün % 50'sinden azını doldurması
Evre III	Kanamanın lateral ventrikülü doldurup genişletmesi
Evre IV	İntraparankimal kanama

Komplikasyonları periventriküler hemorajik enfarkt, posthemorajik ventriküler dilatasyon, serebellum kanaması, periventriküler lökomalazi, periventriküler hemorajik enfarkttır (28). Antenatal steroid uygulaması ve doğum sonrası yenidoğanda düşük doz indometazin kullanımı ile GMK/İVK sıklığı ve ağırlık şiddetinde azalma bildirilmiştir (4).

Bronkopulmoner Displazi (BPD)

Antenatal steroid ve sürfaktan öncesi dönemde klinik, radyografik bulgular ve histopatolojik olarak tanımlanan ve dört evreye ayrılan "klasik" BPD' nin günümüzde sürfaktan ve gelişmiş mekanik ventilasyon uygulamaları ile daha küçük prematüre yenidoğanlarda görülmesine neden olmuştur. Doğum sonrası 28 gün boyunca oksijen ihtiyacı devam eden yenidoğanlarda postkonsepsiyonel 36. Haftada yeniden değerlendirilmesiyle hastalık derecelendirilir. National Institutes of Health tarafından 2000 yılında BPD' li yenidoğanların klinik durumunu daha iyi açıklayabilmek için evrelemeyle ilgili bir çalışma yayınlanmıştır (29). Bronkopulmoner displazinin evreleri Tablo 3' te gösterilmiştir (30).

Tablo 3. Bronkopulmoner displazinin tanı ölçütleri (30)

Gebelik yaşı	≤32 hafta	≥32 hafta
Tanı zamanı: En az 28 gün %21'den fazla oksijen gereksinimine ek olarak	Postkonsepsiyonel 36. Haftada veya taburcu edilirken	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken
HAFİF BPD	Postkonsepsiyonel 36.haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi yok	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi yok
ORTA BPD	Postkonsepsiyonel 36.haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi %30'dan az	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi %30'dan az
ŞİDDETLİ BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi PPV veya NCPAP	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi PPV veya NCPAP

BPD: Bronkopulmoner displazi**, NCPAP:** Nazal CPAP "Continuous Positive Airway Pressure"**, PPV:** Positive pressure ventilation.

Bronkopulmoner displazi için risk faktörleri prematürite, volütravma, oksijen toksisitesi, sıvı yüklenmesi, hava kaçakları, koriyoamniyonit, genetik yatkınlık, erkek cinsiyet, ailede atopi veya astım öyküsü, hipokarbi, pulmoner hipertansiyon, PDA' dır. Tedavi seçenekleri uygun beslenme desteği, sıvı kısıtlaması, yeterli oksijenizasyonun devamı, ilaç tedavisi (diüretikler, bronkodilatatör ilaçlar, steroidler) ve enfeksiyonlardan korunma şeklindedir. ÇDDA' lı yenidoğanlarda A vitamini takviyesi, erken CPAP uygulaması, hızlı

ekstübasyon ve CPAP' e geçiş BPD riskini azaltır. Korunmada en önemli faktör prematüreliğin ve RDS' nin önlenmesidir. Antenatal steroid ve postnatal sürfaktan kullanımı, daha iyi ventilasyon yöntemlerinin ve bakım uygulanması ile ölüm ve BPD' nin şiddeti azalmıştır (23).

Prematüre Retinopatisi (PR)

Prematüre retinopatisi düşük doğum ağırlıklı ve erken doğan bebeklerde görülen retinal damarların anormal proliferasyonu ile karakterize etiyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Gebelik yaşı, düşük doğum ağırlığı, insülin benzeri büyüme faktörü 1 eksikliği, oksijen tedavisi, erkek cinsiyet, hiperoksi, hipoksi, asidoz, İVK, ışığa maruziyet, E vitamini eksikliği ve septisemi risk faktörleridir (31). Retinopati sıklığı 1500 gr' dan ve özellikle 1000 gr' dan küçük prematürelerde görülür. Vakaların %70-80' inin ağırlığı 1000 gr altındadır. Ağırlığı ≤1500 gr ve gebelik yaşı 34 haftadan, özellikle 32 haftadan küçük olan tüm prematüre yenidoğanlar, 4-6. haftalarda deneyimli bir göz hastalıkları uzmanı tarafından muayene edilmelidir. Vaskülarizasyon tamamlanana dek takibi önemlidir (32).

Uluslararası PR sınıflamasına göre; Evre I' de demarkasyon hattı vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayırır, Evre II' de demarkasyon hattı vitreus içine doğru hafif bir kabarıklık gösterir, Evre III' te kabartıyla beraber ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon görülür, Evre IV' te neovaskülerizasyon vitreus içine ilerler, fibrozis ve skar oluşur ve subtotal retina dekolmanı gelişir, Evre V' te ise total retina dekolmanı görülür. Artı hastalıkta ise kabartının arkasındaki damarlarda kıvrılma ve dilatasyon görülmektedir (32).

Tedavi lazer fotokoagülasyon yöntemi ile ablasyondur. Retinal bulgulara göre tedavi gerektiren durumlar; Zon 1 PR' de herhangi bir evrede artı hastalık varlığında, Zon 2' de evre 3- artı hastalık yokluğunda, Zon 3' te artı hastalık ile birlikte evre 2-3' tür (33). İleri evrelerde tedavisiz kalırsa körlüğe sebep olur, daha erken evrelerde olayın duraklaması, strabismus, diplopi, vizyon kusuru gibi görme kusurlarına yol açabilir (4).

Patent Duktus Arteriozus

Çocuklarda doğumsal kalp hastalıkları içinde PDA ikinci en sık anomali (%10-15) olarak bildirilmiştir. Term bebeklerde duktusun açıklığı yapısal bozukluktan kaynaklanırken, prematüre yenidoğanlarda etiyolojide ön planda hipoksi ve immaturite rol oynamaktadır (4). Yirmisekiz haftadan küçük gebelik yaşı olan prematüre yenidoğanlarda PDA sıklığı %60 iken, 30 hafta ve üzerinde doğan yenidoğanlarda RDS varlığına rağmen insidans sadece %11 olarak saptanmıştır (34).

Risk faktörleri arasında prematürite, RDS ve sürfaktan uygulaması, fazla sıvı yüklemesi, asfiksi, konjenital anomaliler (konjenital rubella sendromu, Trisomi 13, Trizomi 18, Rubinstein-Taybi sendromu ve XXXXX sendromu), yüksek rakım ve konjenital kalp hastalıkları bulunmaktadır. PDA oluşumunu antenatal steroid uygulaması, İUBG, uzamış membran rüptürü azaltmaktadır (35).

Üfürüm (%75 sistolik, %25 devamlı), sol ventrikül atımında şiddetlenme, nabız basıncında artış (klinikte sıçrayıcı nabız), respiratuar durumda bozulma, hiperaktif prekordiyum, apekste middiyastolik üfürüm, taşikardi, taşipne, hepatomegali gibi klinik bulgular saptandığında ekokardiyografi ve Doppler inceleme yapılması gerekir (36). Kapanmamış PDA pulmoner kan akımını ve ödemi artırırken; renal, mezenterik ve serebral kan akımının azalmasına sebep olur (37). Çalışmalarda hemodinamik olarak belirgin PDA ile beyin natriüretik peptid (BNP) düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu ortaya konulmuştur (38-41). BNP düzeylerinin duktus çapı ve şant derecesi ile ilişkili olduğu özellikle 2 günden daha büyük yenidoğanlarla ilişkili bulunmuştur (40). Semptomatik PDA' larda medikal veya cerrahi tedavi sonrasında BNP düzeylerinde belirgin azalma saptanmıştır. Yenidoğanlarda solunum sıkıntısının kardiyak orijinli olup olmadığını ayırt etmede BNP ölçümleri kullanışlı olabilir. Fakat kullanılabilirliği yarı ömrünün 20 dk olması, çalışmalarda düzey ölçümlerinin çeşitliliği ve hayatın ilk dönemlerinde düzeylerindeki değişkenlik nedeniyle kısıtlılık göstermektedir (42).

Tedavide sıvı kısıtlaması, kalp yetersizliğinin tedavisi, prostaglandinlerin kullanımı ve cerrahi ligasyon olarak sıralanabilir. Semptomatik PDA'lı prematüre yenidoğanlarda medikal tedavi yetersiz kaldığında cerrahi tedaviye başvurulur (4). Tedavinin ne zaman yapılması gerektiği ile ilgili tartışma mevcuttur. Prognoz, yalnızca PDA bulunan yenidoğanlarda mükemmeldir. Çalışmalar 30 haftadan küçük prematüre yenidoğanlarda kendiliğinden PDA kapanma oranının %72 olduğunu göstermiştir. Cerrahi yapılmaksızın tedavi uygulananlarda kapanma oranı ise %94' tür (35).

Prematüre Anemisi

Prematüre anemisi genellikle gebelik yaşı <32 hafta prematüre yenidoğanlarda 3-12. haftada ortaya çıkan düşük eritropoetin konsantrasyonu ile birlikte olan normositik, normokrom anemi olarak tanımlanır (43). Alınan kan örnekleri, kan kaybı, eritrositlerin yarı ömrünün kısa olması, prematüre yenidoğanlarda hipoksiye yanıt olarak eritropoetin sentezindeki yetersizlik nedeniyle eritropoezin suboptimal olması anemiye sebep olur. Yaşamın ilk haftalarında eritrosit transfüzyonlarının çoğu flebotomi nedeniyle alınan kan örneklerini yerine koymak içindir.

Birkaç hafta sonra yapılan eritrosit transfüzyonlarında amaç ise prematüre anemisi semptomlarını tedavi etmektir. Semptomlar taşikardi, taşipne, dispne, apne nöbetleri, beslenme güçlüğü şeklindedir (11). Gereksiz ve fazla miktarda kan verilmesini önleyebilmek amacıyla eritrosit transfüzyonu için kılavuzlar oluşturulmuştur. Bell ve ark. (44) transfüzyon öncesi düşük hematokrit düzeylerine izin veren kılavuzların uygulandığı yenidoğanlarda apne ataklarının, İVK ve periventriküler lökomalazinin daha sık görüldüğünü tespit etmişlerdir. Yapılan çalışmaların büyük kısmında serbest transfüzyon uygulanan ve kılavuzlara bağlı kalınarak eritrosit süspansiyonu verilen prematüre yenidoğanlar arasında önemli mortalite ve morbidite farkının bulunmadığı belirtilmiştir (44).

Aneminin önlenmesi için gereksiz kan alımının önüne geçilmesi, umblikal kordun en az 30 saniye geç klemplenmesi, tüm prematüre yenidoğanlara postnatal 4-6 haftadan başlayarak demir (2-3 mg/kg/gün) veya demirden zengin formül sütler verilmesi ve folik asit desteği (50 microgram/gün) yapılması, standardize edilmiş transfüzyon kılavuzlarının kullanılması ve gerektiğinde uygun dozlarda eritropoetin kullanımı önemlidir (4,45). Rekombinant insan eritropoetini (EPO) kullanımı 2001 yılında yapılan metaanalizle araştırılmış, kan transfüzyonu sayısını azaltmakla birlikte prematüre anemisinde standart tedavi olarak önerilebilmesi için erken olduğu fikrine varılmıştır (46).

NEKROTİZAN ENTEROKOLİT

Nekrotizan enterokolit ilk defa 1823 yılında Charles Billard tarafından "gangrenöz enterokolit" adıyla, küçük ve zayıf yenidoğanların gastrointestinal yolunun enfeksiyon, enflamasyon ve nekrozu şeklinde tanımlanmıştır (1). Daha sonra 20. yüzyılda Avrupa' da gelişen tıbbi bakım uygulamaları ile dünyada yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde görülen gastrointestinal sistemin en acil durumu olduğu farkedilmiştir. Mizrahi tarafından 1965 yılında kusma, batın distansiyonu, şok, intestinal kanama ve perforasyonu içeren klinik durumu tanımlamak için "nekrotizan enterokolit" adı kullanılmıştır (47). Bell ve ark. (48), 1978 yılında NEK'i klinik durumuna göre 3 evreye ayıran sınıflama sistemi ve tedavi stratejilerini önermişlerdir.

Nekrotizan enterokolit özellikle prematüre yenidoğanlarda görülen ve yenidoğanlar arasında gastrointestinal sistemin en sık görülen hayatı tehdit edici hastalığıdır. Enflamasyon ve bağırsak duvarının yamalı nekrozu ile karakterize sepsis, bağırsak perforasyonu ve ölüme sebep olan bir durumdur (5). Bölgesel olarak belirgin farklılık olmasına karşın 1500 gr altındaki yenidoğanlarda NEK görülme sıklığı %7-10 arasında görülmektedir. Hastalığın mortalite oranı %25-30 arası iken bu oran cerrahi girişim gerektirenlerde %50' lere kadar çıkmaktadır. Sağ

kalanlarda ise intestinal darlık ve kısa bağırsak sendromu gibi gastrointestinal komplikasyonların ve nörogelişimsel geriliğin görülmesi riski belirgin artmıştır (49).

Epidemiyoloji

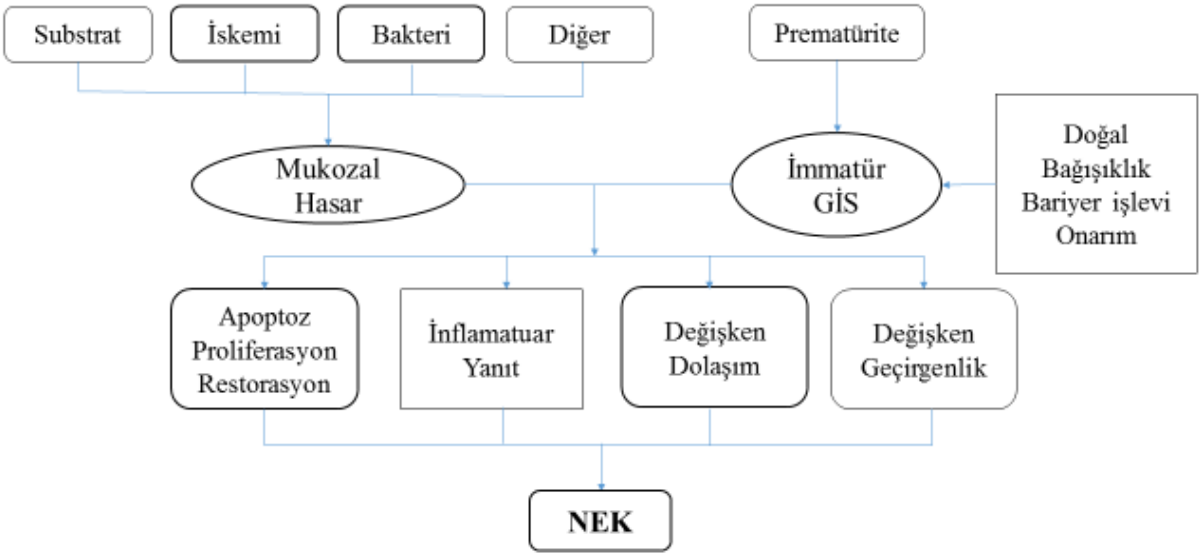
Görülme sıklığı 1000 canlı doğumda 1-3 arasında görülmektedir. Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların %2-5' inde görülmekte ve YYBÜ' ne kabullerin %1-8' ine denk gelmektedir (50-54). Nekrotizan enterokolite bağlı mortalite 1998 yılında %22 iken 2010 yılında %13' lere kadar azalmıştır (53). Yirmialtı haftadan küçük prematüre yenidoğanlarda %14 sıklıkta görülen NEK, 32 haftadan sonra doğan yenidoğanlarda <%1 ortaya çıkar. Mortalite oranı doğum ağırlığı 500-1500 gr olan yenidoğanlar arasında %42 ile %16 arasında değişkenlik göstermektedir (52). Miadında doğan yenidoğanlarda sık görülmemekle birlikte term bebeklerde konjenital kalp hastalıkları, asfiksi, polisitemi, kan değişimi veya intrauterin büyüme geriliği (İUBG) gibi durumlara eşlik eder (55).

Patofizyoloji

Patogenezde başlıca mukozal hasar, olgunlaşmamış gastrointestinal sistem ve inflamatuar yanıt rol oynamaktadır. Hastalığın ortaya çıkmasında en çok üzerinde durulan risk faktörü prematüritedir.

İntestinal mukozal bariyerin immatüritesi, enzim yapımının, sekretuar Ig A' nın yetersizliği prematürelerde NEK oluşumuna zemin hazırlamakta ve 30. haftadan önce doğan bebeklerde prematürite tek başına risk faktörü olabilmektedir. Sindirim sistemindeki immatürite, gastrointestinal sistem bariyerindeki bozulma, motilite bozukluğu, gelişmemiş bağışıklık yanıtını kapsar. Patofizyoloji Şekil 2' de gösterilmiştir (5).

Enteral beslenmeye hızlı ve erken geçiş enterik kan akımında ve mukozanın oksijen ihtiyacında artışa sebep olmakta ve NEK gelişen prematüre yenidoğanların %90-95' inde bulguların beslenmeye başladıktan sonra saptanması, NEK ile beslenme arasında önemli ilişki olduğunu düşündürmektedir. Besin içeriği yönünden mamalar gastrointestinal sistemde bakteri proliferasyonu için substrat görevi yapar. Ayrıca hiperosmolar mamaların izoosmolar olanlara kıyasla riski daha da arttırdığı düşünülmektedir. Anne sütü ise özellikle sekretuar immunglobulin A zenginliği ve içerdiği büyüme faktörleri, antikorlar, sellüler immün faktörlerle bağışıklık koruyucu etki göstererek bebeği NEK' ten koruyucu görev yapmaktadır (7).



GİS: Gastrointestinal sistem, **NEK:**Nekrotizan enterokolit

Şekil 2. NEK patofizyolojisi (5)

Yavru domuzlarda yapılan çalışmada doğumdan sonra enteral beslenenlerle 2-3 günlük total parenteral beslenme (TPB) alımını takiben enteral beslenmeye başlananlar NEK gelişme riski açısından karşılaştırılmıştır. Enteral beslenme öncesinde 2-3 gün TPB alan yavru domuzlarda, doğum sonrası kolostrum veya formula başlanan yavru domuzlara göre NEK daha fazla oranda görülmüştür. Yine bu çalışmada kolostrum verilen grubun formula ile beslenen gruba göre daha az sıklıkla NEK geliştirdiği gösterilmiştir (56).

Patogenezden sorumlu tek bir ajan saptanamamakla birlikte koagülaz negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter spp., Proteus mirabilis, Clostridium spp., Streptococcus faecalis, Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans* gibi çeşitli mikroorganizmalar NEK' li yenidoğanlardan izole edilmiştir (57). İmmatür gastrointestinal sistemde çeşitli sebeplerle ortaya çıkan mukozal hasar inflamatuar cevabın oluşmasına sebep olur. Bu cevap bakteri hücre duvarı ürünlerinin toll-like reseptörlerini (TLR-4) de içeren reseptör grubunca tanınmasıyla başlar ve ardından bağırsak epiteline sunularak nükleer transkripsiyon faktörü kappa B (NF-kβ)' nin translokasyonu ile hücre çekirdeğini aktifler. Böylece inflamatuar yol tetiklenerek sonucunda intestinal hasara yol açar. İnflamatuar süreç ile tümör nekrozu faktörü α, interlökinler (IL1, 6, 8, 12, 18), nitrik oksit, serbest oksijen radikalleri açığa çıkar. Bu sitokinlerin düzeyi hastalığın ağırlık derecesine göre artış gösterir. İçlerinden platelet aktive edici faktörün (PAF) apoptozu ve mukozal geçirgenliği artırması,

ikincil inflamatuar yanıtın aktive edilmesi ve bağırsak nekrozuna sebep olması yönüyle inflamatuar olayda esas etken olduğu gösterilmiştir (5).

İntestinal kan akımında değişkenlikle ilişkili olan klinik faktörler NEK riskini etkileyebilir. Umbilikal arteryel kateter intestinal kanlanma için bir tehdit oluşturabilir, ancak kateterli bebeklerde daha yüksek risk olduğuna dair kesin kanıtlar yoktur. Doğum ağırlığı <1000 gr olan bebeklerle ilgili randomize kontrollü bir çalışmada, duktus arteriosusun cerrahi ligasyonla profilaktik olarak kapatılması NEK oranını kontrol grubuna göre %30, erken kapatılan gruba göre %8 azalttığı gösterilmiştir. Başka çalışmalar PDA' nın indometazin ile tedavisinin, indometazin intestinal dolaşıma olan etkisinden dolayı PDA' nın kendisinden bile daha fazla NEK riskini arttırdığını savunmaktadır. Yine maternal kokain kullanımının fetal intestinal vazokonstrüksiyona yol açtığı ve bazı hayvan deneyleri ile gözlemsel preterm yenidoğan araştırmalarında NEK riskini arttığı gösterilmiştir.

Son yapılan çalışmalarda, eritrosit transfüzyonu ile artmış NEK riski arasındaki ilişkiyi ve bu hastalarda aneminin hızla düzeltilmesinin intestinal vasküler otoregülasyonu etkileyip NEK riskini arttırdığı savunulmuştur (49). Eritrosit transfüzyonu ile splanknik dokuda oksijenlenme derecesinde serebral kan akımındakinden daha büyük değişkenlik olduğu ortaya konmuştur (58). Hala iskeminin NEK' in nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu bilinemese de; NEK tanılı insan bağırsağından elde edilen submukozal arteriollerle yapılan bir in vitro çalışmada vasküler olayların NEK patogenezinde primer ya da başlatıcı faktörler olduğu bildirilmiştir. Perinatal asfiksi ya da büyüme geriliği olan fetuslardaki uzamış düşük akım perfüzyonu sonrasında gelişen iskemi-reperfüzyon hasarı, kanıtlanması gereken önemli risk faktörleridir. İskemi-reperfüzyon nedeniyle endotel hücrelerinin parçalanması, azalmış perfüzyon veya proinflamatuar faktör aracılığıyla Endotelin 1 (ET-1) ve nitrik oksit (NO) arasındaki denge vazokonstriksiyon lehine bozularak bağırsaktaki hasarın artışına neden olur (59).

YENİDOĞANLARDA ERİTROSİT TRANSFÜZYONU ENDİKASYONLARI

Yenidoğanlarda en sık transfüzyon nedenleri flebotomi ya da akut/kronik kanamalara bağlı kan kaybı, hemoliz ve prematüre anemisidir. Transfüzyondaki esas amaç doku oksijenizasyonunun düzeltilmesidir. Bu nedenle günümüzde doku oksijenzasyonunun normal olarak sürdürülebildiği en düşük Hb değeri kritik ya da eşik Hb değeri olarak tanımlanmakta ve sıklıkla bu değere ve eşlik eden klinik bulgulara göre transüzyon kararı verilmektedir. Ancak doku oksijenizasyonunu gösteren net bir belirteç mevcut olmadığı için klinik semptomların bilinmesi önem taşımaktadır (60).

Çalışmalarda daha düşük Hb düzeylerinde gerçekleştirilen transfüzyonlar kısıtlı, daha yüksek Hb değerlerindeki transfüzyonlar ise liberal transfüzyon olarak tanımlanmıştır. Bu konuyla ilgili en önemli iki çalışma olan IOWA ve PINT çalışmalarındaki eşik Hb değerleri Tablo 4'te belirtilmiştir (60).

Tablo 4. Liberal ve kısıtlı transfüzyon çalışmalaındaki eşik Hb değerleri (gr/dL) (60)

Postnatal yaş	Liberal Grup		Kısıtlı Grup	
	Solunum desteği	Destek yok	Solunum desteği	Destek yok
1. Hafta	13.0	12.0	11.0	10.0
2. Hafta	12.5	11.0	10.0	8.5
≥3. Hafta	11.0	10.0	8.5	7.0

Günümüzde term ve prematüre bebeklerin transfüzyonunda kullanılacak net bir Hb değeri mevcut olmayıp, bunun belirlenmesinde oksijen ihtiyacı, mekanik ventilatörde olma durumu ve postnatal yaşın önemli olduğu düşünülmektedir. Ancak, term veya prematüre bir bebekte %20' nin üzerinde kan kaybı varsa, %10-20 kan kaybı ve eşlik eden asidoz gibi oksijen dağılımında yetersizlik durumunun görüldüğü veya kanamanın devam ettiği akut kan kaybı ile giden durumlar varlığında acil transfüzyon uygulanmalıdır. Yenidoğan bebeğin özellikleri, postnatal günü ve eşik Hb değerlerine göre oluşturulan Türk Neonatoloji Derneği önerileri ise Tablo 5' te gösterilmiştir (60).

Tablo 5. Türk Neonatoloji Derneği eritrosit süspansiyonu transfüzyonu için eşik Hb değerleri (60)

Postnatal yaş	**Solunum desteği, Hb gr/dL**	**Solunum desteği minimal veya yok, Hb gr/dL**
1 hafta	12	10
1-2 hafta	11	9
2-3 hafta	10	8.5
≥ 4 hafta	9	7

Bu sınırların altındaki değerlerde hasta semptomlar açısından hasta başında değerlendirilerek transfüzyon kararı alınır. Solunum desteği kriterleri: Hedef satürasyon (%90-95) için; Yüksek frekanslı ventilasyon, konvansiyonel mekanik ventilasyon, non-invaziv ventilasyon, ≥2L/dk HHFNC, FiO_2 gereksinimi >%35. Solunum desteği minimal/yok kriterleri: Hedef satürasyon (%90-95) için; <2L/dk HHFNC, FiO_2 gereksinimi %21-%35, oksijen gereksinimi yok. Eşik Hb değeri varlığında semptomlardan 1 tanesinin varlığı: >24 saat taşikardi veya takipne olması (KTA >180/dk, SS >60/dk), son 48 saatte oksijen gereksiniminin 2 katına çıkması, laktat ≥2.5 mEq/L veya akut metabolik asidoz (pH<7.20), son 4 günde >120 kcal/kg/gün alırken kilo alımı 10 gr/kg/gün ise, 72 saatte majör cerrahi yapılacaksa transfüzyon yapılır (60).

NEKROTİZAN ENTEROKOLİT VE ERİTROSİT TRANSFÜZYONU İLİŞKİSİ

McGrady ve ark. (61) tarafından 1986 yılında 3 ay içinde 20 olguda NEK olgusu tespit edilip salgın olarak bildirilmesi üzerine Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından yapılan epidemiyolojik araştırmada yalnızca eritrosit transfüzyonu ile belirgin ilişki tespit edilmiştir (62). Yaklaşık 10 yıl sonrasında Berdnarek ve ark. (63), Boston' da 6 merkezli olarak yaptıkları bir çalışmada eritrosit transfüzyonu ile NEK arasındaki ilişkiyi raporlamıştır. En fazla miktarda transfüzyon uygulanan iki merkezle en az transfüzyon uygulanan iki merkez arasındaki karşılaştırmada; yüksek transfüzyon yapılan merkezde diğerine göre İVK ve BPD sıklığının daha fazla olduğu, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olan tek parametrenin NEK olduğu belirtilmiştir (63). Yapılan bazı çalışmalar NEK' in patogenezinde eritrosit transfüzyonunun tek başına bağımsız risk faktörü olduğunu bildirmiştir (8,62,64,65). TİNEK, mezenterik doku oksijenizasyonunda eritrosit transfüzyonu öncesi ve sonrasındaki değişiklik kapsamında değerlendirilmiştir (9,66-68). Transfüzyon ilişkili nekrotizan enterokolitin patogenezinde açıklanan faktörlerin hepsi aslında NEK patogenezi ile ilişkilidir. Mezenter oksijenlenmesindeki azalmanın derecesi ve süresi, intestinal dokuda iskemi ve TİNEK gelişmesi riskini artrmaktadır. Risk faktörleri ise 3 kategoride ele alınmıştır. Bunlar: 1-) Transfüzyon, 2-) Enteral beslenme, 3-) Gastrointestinal immatürite. Çalışmalar bu faktörlerin yenidoğan sindirim sistemini tek başına ya da birlikte etkileyebildiklerini göstermektedir (2,8,12,48,64,67,69). Gastrointestinal sistemin immatüritesi bariyerin bozulması, dismotilite, bağışıklık sistemi cevabında immatürite ve dolaşım sistemindeki bozukluğu içine alır.

Prematüre yenidoğanın bağırsak mukozal bariyer bütünlüğü değişikliklere karşı çok hassastır. Erken dönemde enteral beslenmeye başlaması bu zayıf epitel bariyer için koruyucu

olmakla birlikte (70), stres, indometazin verilmesi, glukokortikoidler ve enteral beslenmeme mukozal yüzeyi bozar (71). Gastrointestinal sistemin motilitesi yaklaşık 34. gebelik haftasında uygun gelişimi gösterir (72). Gecikmiş mide boşalması, etkin olmayan sindirim, motilite bozukluğu, substrat birikimi ve asit üretiminde artışa sebep olur (73).

Tam olarak anlaşılamamasına karşın prematüre yenidoğanın gelişmemiş bağışıklık sisteminde, organizmaya patojen bir bakteri girişiyle ortaya çıkan abartılmış yanıt nedeniyle hücresel zeminde ölüme ve takibinde epitel hasarına sebep olmaktadır (74). İnflamasyona katkı sağlayan aracılar tümör nekrozu faktörü alfa (TNF-α), PAF ve interlökinler (IL-1β, IL-6 ve IL-8) ile damarlarda güçlü vazokonstrüksiyona neden olur ve NEK tanılı prematüre yenidoğanlarda artmış seviyelerde saptanmıştır (75). Çalışmalarda prematüre yenidoğanlarda aynı zamanda IL-4 ve IL-10 gibi antiinflamatuar aracılar da tespit edilmiştir ki bunların vazodilatasyona neden olarak vazokonstrüktör ajanların etkisini dengelemeye çalıştıkları düşünülmektedir (76). Buna rağmen antiinflamatuar ajanlar damarlardaki vazokonstrüksiyonu engelleyemez, proinflamatuar sitokinler baskın gelerek intestinal iskemi riskinin artışına sebep olur (77).

İntestinal dolaşımın bozulması NEK gelişiminde belirgin rol oynamaktadır. Hipoksik dönemler boyunca yenidoğan barsağına yeterli kan desteği sağlanamaz ve kendi kendine ayarlama mekanizmalarının yetersizliğine bağlı olarak doku oksijenlenmesinde yetersizlik ve iskemik hasar açısından risk artışına sebep olur. Doğumda gerçekleşen hipoksik-iskemik hasar veya asfiksi bu bilgiyle uyumsuz şekilde NEK ile ilişkilendirilmemiş olmasına karşın; tekrarlayan veya uzamış hipoksik dönemler doğum sonrası dönemde intestinal kan akımını azaltacağından prematüre bebeği tehlikeye sokar (73).

Kan akımı (A) damar direnci (D) ile ters orantılıdır, böylece damar direnci ne kadar yüksek olursa kan akımı o kadar yavaşlar. Damar direnci de damar yarıçapının dördüncü kuvveti (r^4) ile ters orantılıdır. $D \alpha 1/r^4$ şeklinde formüle edebiliriz. Yani damar çapındaki küçük değişikliğin dirence ve dolayısıyla kan akımına olan etkisi büyük olmaktadır. Yenidoğanın intestinal kan akımı erişkinlerle kıyaslandığında istirahat halinde düşük damar direnci ile karakterizedir, böylece yüksek kan akımı ve oksijen sağlanır (76). İntestinal damar direncini kontrolü iç ve dış mekanizmaların arasındaki etkileşimleri içine alan karmaşık bir sistem tarafından sağlanır. Dıştan kontrol otonom sinir sistemi aracılığıyla düzenlenir, sistemik kardiyovasküler reflekslerle homeostazisi koruma amacıyla sindirim sisteminden çekilen kan akımını intestinal dolaşım sistemine uygun hale getirir. İç kontrol mekanizmalar intestinal sistem ve dolaşımına katılan damarlardan vazoaktif aracıların üretimi ve salınımı ile sağlanır.

Tüm bu mekanizmalar oksijenin ve besleyici maddelerin intestinal doku için sağlanması, hemodinamik dengelerin intestinal mikrosirkülasyonu da içine alacak şekilde korunması için devrededir (75). Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda en önemli iki uyaranın vazokonstrüktör etkili ET-1 ile vazodilatatör etkili NO olduğu saptanmıştır (76). Endotelin 1, reseptörü ile aralarında kurulan bağ nedeniyle etkisi saatlerce süren güçlü vazokonstrüksiyona ve doku iskemisine yol açan bir aracıdır (77). Eğer bu etki dengelenemezse ET-1 kaynaklı iskemi, hipoksi ve doku ölümüne yol açar. ET-1 sindirim sistemi içerisinde, vasküler endotel hücreleri, submukozal stroma ve sirküler kas tabakaları gibi bağırsak duvarının çeşitli yerlerinde üretilir (78). ET-1 vazokonstrüktör etkisini vasküler düz kaslarındaki ET_A reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirir (79). Yenidoğanlarda bu reseptörlerin etkileşimi sonrası ET-1' in aşırı üretimi intestinal sisteminde doku hasarına yol açar (80).

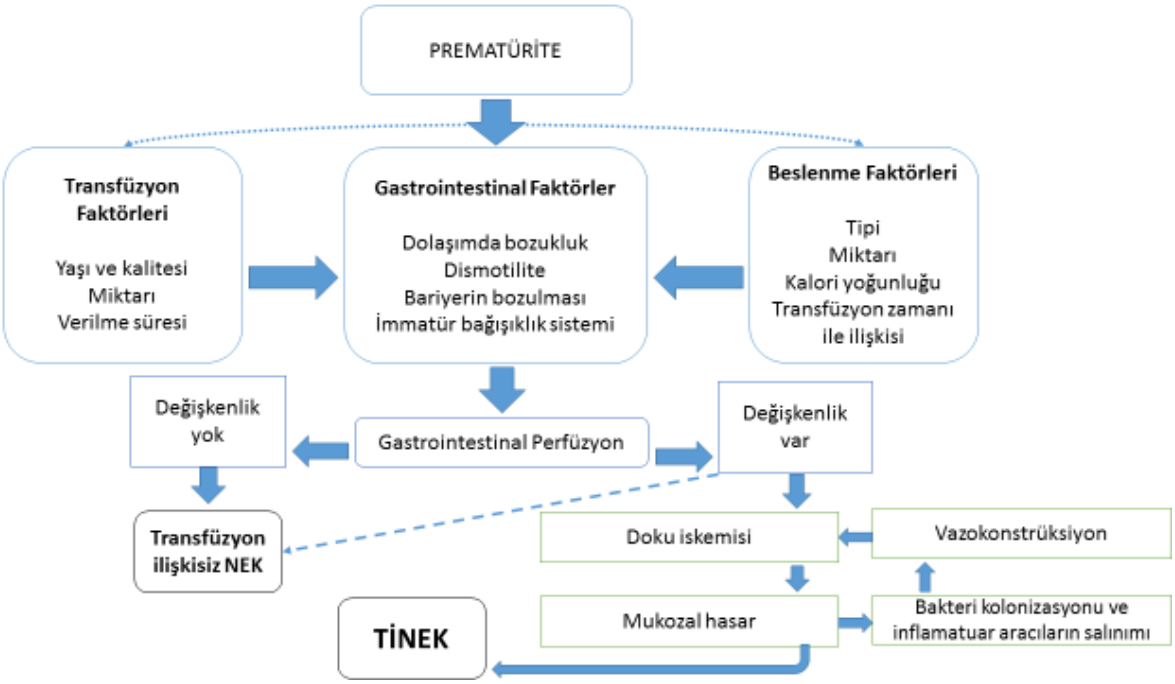
Retrospektif çalışmalar TİNEK sıklığının %25 ile %35 arasında olduğunu göstermiştir (12, 64, 65, 81). Yine çalışmalarda TİNEK olgularının 1500 gr altında, düşük gebelik haftasıyla doğan ve daha fazla yoğun bakım desteği alan yenidoğanlarda görüldüğü, NEK gelişimi ve 48 saat öncesinde transfüzyon alma durumları ile zamansal ilişkinin varlığı belirtilmiştir (2,12,64,69). Buna karşın eritrosit transfüzyonunun hacmi ve süresi, çoklu transfüzyon uygulamasının mezenterik oksijenlenmede ve perfüzyondaki etkisi bilinmemektedir (73). Transfüze edilen kanın bekleme süresinin mezenterik doku oksijenlenmesindeki etkisi de bilinmemektedir. Uzun süre beklemiş eritrosit hücrelerinin, hücrenin yapısı ve fonksiyonları üzerinde yıkıcı etkisi bulunmaktadır. Hücre ömrü yarı yarıya azalır ve en fazla 45 gün kadar canlılığını devam ettirebilirler (82). Depolanan eritrosit hücresindeki bozulma 14 günden sonra hızlanır. Yaşlanan eritrosit mikrodolaşımdaki manevra kabiliyetini kaybeder böylece mikrotıkaca ve zamanla hemolize yol açar. Hemolize uğrayan kırmızı kan hücrelerinde hemoglobin açığa çıkarak NO kaynağını tüketir (83). Depolanan kanın verilmesi ile depolama esnasında biriken sitokinler ve diğer proinflamatuar aracılar da inflamasyon cevabına yol açar (84). Prematüre yenidoğanlarda transfüzyon, gastrointestinal sistem ve beslenme faktörleri etkisiyle gastrointestinal sistem perfüzyonunda dalgalanma ortaya çıktığında, tüm prematürelerde görülmemekle birlikte doku iskemisi, mukozal hasar, bakteriyel kolonizasyon, inflamatuar aracıların salınımı ve vasküler kontraksiyon döngüsel halde TİNEK' e sebep olduğu yönünde kavramsal çerçeve çizilmiştir ve Şekil 3' te belirtilmiştir. (73).

Tanı

Klinik letarji, ısı düzensizliği, apne ve bradikardi gibi sepsis benzeri bulgularla başlar. Lökositoz, nötropeni, trombositopeni, hipoglisemi, hiperglisemi, C-reaktif proteinde (CRP)

yükseklik saptanabilir. Abdomen içine sıvı sızması ve kanama; anemi, perfüzyon bozukluğu; metabolik asidoz, elektrolit bozuklukları ve böbrek yetmezliğine ait laboratuar bulgularının ortaya çıkmasına neden olur (49).

Şüpheli NEK vakalarında 8-12 saatlik aralıklarla seri abdominal grafi çekimi hastalığın gidişini izlem ve perforasyon tanısında gecikilmemesi açısından önemlidir. Pnömotozis intestinalis veya intramural gaz; NEK için patognomonik bir bulgudur. Pnömotozis, karbonhidrattan bakteriyel metabolizmanın ürünü olarak açığa çıkan hidrojen gazının bağırsaklarda birikmesi sonucu oluşur (49). Portal venöz sistem içinde gaz görülmesi de başka bir patognomonik bulgudur. Hastalığın ciddiyetinin ve mortalitesinin pnömotozis intestinalis görülmese bile yüksek olabileceğini düşündürür. Tekrarlanan abdominal grafilerde 12 saatten daha uzun süre devam eden dilate bağırsak ansının bulunması, iskemik bağırsak ansının varlığını ve peritonit gelişmekte olduğu şüphesini düşündürmelidir (7). Pnömoperitoneum, periton boşluklarında gaz bulunmasıdır ve bağırsak perforasyonunu gösterir. En iyi sol lateral dekübitis grafilerinde görülür (49).



NEK: Nekrotizan enterokolit, **TİNEK:** Transfüzyon ilişkili nekrotizan enterokolit

Şekil 3. Transfüzyon ilişkili enterokolitin kavramsal çerçevesi (73)

Nekrotizan enterokolitin klinik bulguları tanısal olmadığından sepsis, ileus, spontan intestinal perforasyon (SİP), mekonyum tıkacı sendromu, enterokolit ile seyreden Hirschprung hastalığı, viral gastroenterit, volvulus, beslenme intoleransı, inek sütü protein alerjisi ve metabolik hastalıklardan ayırt edilmelidir (49, 85). Bell ve ark. tarafından NEK' i klinik

durumuna göre 3 evreye ayıran 1978 yılında yayınlanan sınıflama sistemi, 1986 yılında Walsch ve Kliegman tarafından modifiye edilmiştir (86). Tablo 6' da detaylı olarak gösterilmiştir. Buna göre Evre 1 şüpheli NEK kabul edilirken, Evre 2 kesin NEK ve Evre 3 ise ilerlemiş NEK olarak kabul edilmiştir. Son çalışmalar deneyimli bir radyolog tarafından bakılan abdominal ultrasonografinin (USG) pnömotozis intestinalis ve portal bölgede gaz varlığını kolayca tespit edilebildiğini göstermiştir (49). Spontan intestinal perforasyon yaşamın ilk 2 haftasında görülmekteyken nekrotizan enterokolit genellikle 2. haftadan sonra ortaya çıkar. Spontan intestinal perforasyonun etiyolojisinde enteral beslenmenin etkisi olmadığı gibi histopatolojisinde de villüslerde nekroz ve pnömotozis görülmemektedir. Mortalitesi ise NEK' e göre daha düşüktür (49).

Tablo 6. NEK' in modifiye Bell kriterlerine göre evrelendirilmesi (86)

EVRE	**SİSTEMİK**	**İNTESTİNAL**	**RADYOLOJİK**
IA. ŞÜPHELİ NEK	Letarji, apne, ısı düzensizliği, bradikardi	Gastrik rezidü artışı, hafif karın gerginliği, dışkıda gizli kan pozitifliği, kusma	Normal veya hafif intestinal dilatasyon, hafif ileus
IB.	Yukarıdaki gibi	Dışkıda taze kan	Yukarıdaki gibi
II. KESİN NEK (Evre I' dekilere ek olarak) **IIA. Hafif hasta**	Yukarıdaki gibi	Bağırsak sesleri alınamaz ± batında hassasiyet	İntestinal dilatasyon, pnömatosis intestinalis, ileus.
IIB. Orta derecede hasta	Yukarıdakilere ek olarak hafif metabolik asidoz ve hafif trombositopeni	Yukarıdakilere ek olarak batında belirgin hassasiyet± karın duvarı sellüliti veya sağ alt kadranda kitle	Evre IIA bulguları+ portal vende gaz± asit
III. İLERLEMİŞ NEK (Evre 2'dekilere ek olarak) **IIIA. Şok**	Evre IIB bulguları+ nötropeni, bradikardi, hipotansiyon, apne solunumsal ve metabolik asidoz, yaygın damar içi pıhtılaşma	Evre IIB bulguları+ yaygın peritonit bulguları, batında belirgin hassasiyet ve gerginlik	Evre IIB bulguları+ belirgin asit
IIIB. Bağırsak perforasyonu	Evre IIIA bulguları	Evre IIIA bulguları	Evre IIIA bulguları+ batında serbest hava

Laboratuar bulgularından NEK tanısını koyduracak tek bir parametre bulunmamaktadır. Lökositoz, nötropeni, trombositopeni, hiperglisemi, hipoglisemi, CRP yüksekliği, metabolik asidoz görülebilir. Trombosit sayısı hastalığın başlangıcında artmaktayken, hastalığın ilerlemesiyle ve yaygın damar içi pıhtılaşması (DİK) gelişmesi halinde trombositopeni görülebilir (57). Serumda CRP, serum amiloid A ve prokalsitonin de NEK' in tanısında ve takibinde önemli potansiyele sahip biyolojik göstergelerdir. CRP hastalık ilerledikçe seviyesi artan; fakat ileus tablosu ile düzeyi azalma gösteren bir proteindir. CRP Evre 2 ve üzerinde NEK tanılı yenidoğanın çok merkezli geriye dönük olarak değerlendirildiği bir çalışmada tanıdan 3 gün öncesinde düzeylerinde artış saptandığı gösterilmiş. Ek olarak nötrofillerinin daha immatür, trombosit sayılarının ve kan pH düzeyinin daha düşük olduğu belirtilmiştir (87). Serum amiloid A NEK vakalarında kontrol gruba göre yüksek saptanmakla birlikte sepsisli hastalarda düzeyi daha da yüksek bulunmuştur. Böylelikle Serum amiloid A, NEK ile sepsis arasında ayırım yapmak açısından uygun bir gösterge değildir; ancak NEK tanılı yenidoğanlarda hastalığın seyri hakkında bilgi verebilir. Hong Kong' ta yapılan bir çalışmaya göre enterositlerden açığa çıkan üç biyolojik imlecin birlikte değerlendirilerek oluşturulduğu LIT skorlama sistemi ile NEK tanılı vakaların kontrol ve septisemili gruba göre yüksek olduğu saptanmış. Bu imleçler enterosit ve hepatositlerden açığa çıkan karaciğer yağ asidi bağlayıcı protein, sadece enterositlerden açığa çıkan intestinal yağ asidi bağlayıcı protein (I-FABP), müsin üreten hücrelerden ve goblet hücrelerinden açığa çıkan yonca faktörü 3' tür. Yine ağır ya da ölümle sonuçlanan NEK vakalarının hayatta kalanlara göre daha yüksek LIT skoru aldığı gösterilmiştir (88).

İnflamatuar sitokinlerin birçoğu NEK' te yüksek saptanmakla birlikte IL-8 ve IL-6 hastalığın ağırlığı konusunda bilgi verebilir (88). Fekal volatil organik asit (VOC) tayini ile NEK bulguları gelişmeden 2-3 gün öncesinde kontrol grubundan ayırt edilebileceğine yönelik çalışma yayınlanmıştır. Nekrotizan enterokolitin yatak başında ve noninvazif şekilde erken tahmin ettirici yöntemi olarak fekal volatil organik asit profilinin büyük potansiyel barındırdığı gözlemlenmiştir (89).

Tedavi

Şüpheli NEK' te enteral beslenme 3 gün boyunca kesilir, mideye nazogastrik drenaj uygulanır, kan kültürü alınmasını takiben geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanır. Tanı dışlanırsa 48- 72 saat sonra ağızdan beslenme başlanabilir. Gentamisin veya üçüncü basamak sefalosporinler (sefotaksim, seftazidim) gram negatif mikroorganizmalar için, ampisilin veya

vankomisin de gram pozitif mikroorganizmalar için uygun seçeneklerdir. Anaerop tedavi (klindamisin/ metronidazol) perforasyon şüphesi veya varlığında eklenebilir. Kesin vakalarda enteral beslenme 7-14 gün kesilir; bu nedenle total parenteral beslenme mutlaka gereklidir. Anemi ve trombositopeni düzeltilir. Hasta solunum durumu, kanama diyatezi, hipotansiyon, asit-baz ve elektrolit dengesi açısından yakın izlenir. Umblikal katater varsa çekilir (4,49). İlerlemiş NEK' te antibiyoterapi 14 gün uygulanır, parasentez ve cerrahi müdahale gereksinimi olabilir. Nekrotizan enterokolit ekstrasellüler sıvının üçüncü boşluklara kayması ile sonuçlanan enflamasyon süreci olduğundan intravasküler sıvı açığı bulunmasa bile agresif sıvı desteği ilk 48-72 saat içerisinde yapılmalıdır. Sıvı tedavisi ve volüm genişletici (albümin)kullanımına rağmen yenidoğanın perfüzyonu ve tansiyonu kontrol altına alınamazsa dopamin gibi pressör ilaçlar kullanılabilir. Nekrotizan enterokolitte apne, batın gerginliği ve diyaframın yukarı doğru hareketine bağlı olarak solunum sıkıntısı yaşanması nedeniyle entübasyon ve solunum desteği gerekebilir (49).

Çoğu yenidoğan medikal tedaviyle düzelmekteyken vakaların 1/3- 1/2' si hastalığı ağır geçirir veya perforasyonla sonuçlanır ve bu durum cerrahi girişim gerektirir (49). Bağırsak gangreni oluşumunu işaret eden ve cerrahi girişim endikasyonu oluşturan kriterler klinik durumda bozulma, peritonit, karın cildinde eritem, batında kitle, portal vende gaz varlığı, pnömoperitoneum, direk grafide sabit dilate bağırsak ansı, radyolojik olarak asit varlığı, şiddetli trombositopeni, pozitif parasentez, şiddetli pnömatosis intestinalis olarak tespit edilmiştir (49, 90-92). İdeal cerrahi zamanı bağırsak nekrozunun geliştiği fakat perforasyon ve peritonitin görülmediği dönemdir (93).

Cerrahi nekrotik bağırsak rezeksiyonu ve proksimal kısmının cilde ağızlaştırılması ardından ikinci bir operasyon ile bağırsak devamının sağlanması şeklindedir. Durumu stabil iyi sınırlanmış hastalığı olanlarda rezeksiyon ve primer anastomoz beraber uygulanabilir. Cerrahinin şekli sağkalım ve prognozu etkilemediği gösterilmiş. Laparotomiyi tolere edemeyecek, klinik olarak stabil olmayan ya da çok küçük yenidoğanlarda lokal anestezi altında yoğun bakım ünitesi şartlarında peritoneal drenaj da alternatif cerrahi girişimdir (94). Peritoneal drenaj sonrasında çoğu kez gecikmiş ikincil laparotomiye ihtiyaç duyulmaktadır aynı zamanda uzun dönem komplikasyonlar (nörogelişimsel gerilik, ölüm) açısından endişe duyulmaktadır. Cerrahinin erken dönem komplikasyonları olarak yara yeri enfeksiyonu, ayrışması, stoma yeri problemleri görülmekteyken; uzun dönemde intestinal darlık, kısa bağırsak sendromu (malabsorbsiyon, büyüme geriliği, malnutrisyon), katatere bağlı komplikasyonlar (sepsis, tromboz) ve kolestatik sarılık görülebilir. Peritoneal drenaj uygulanan izole intestinal

perforasyonlu vakaların çoğunda yeniden cerrahi müdahale gereksinimi olmamakla birlikte, küçük bir grupta gelişen intestinal darlık veya fistül nedeniyle cerrahi operasyon uygulanmıştır (93).

Önleme Stratejileri

Erken doğum riski olan gebelere verilen antenatal steroid uygulaması NEK gelişme riskinde belirgin azalma sağlamıştır. Postnatal olarak kısıtlı sıvı replasmanı, anne sütü kullanımı ve probiyotik desteğinin koruyucu faktörler olduğu randomize kontrollü çalışmaların metaanalizleriyle tespit edilmiştir. Oral antibiyotik kullanımının da koruyucu olduğu gösterilmesine rağmen dirençli mikroorganizmaların gelişim riski açısından endişe vericidir (5). Yenidoğan döneminde uzamış ampirik antibiyotik ve gastrik asid sekresyon inhibitörlerinin (proton pompa inhibitörleri, H2 reseptör blokerleri) kullanımı NEK riskinin artışıyla ilişkili bulunmuştur (93). Hayvan çalışmalarında anne sütüyle beslenme, IgA desteği, profilaktik antibiyotik, steroidler, probiyotikler, çoklu doymamış yağ asitleri, PAF antagositleri, PAF-asetilhidrolaz (PAF-AH), epidermal büyüme faktörü (EGF), yonca faktörü, lökosit sayısının azalması, safra asidi taşıyıcı inhibitörü, serbest oksijen radikali yakalayıcılarının daha düşük NEK oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (49). İnsan çalışmalarında demir taşıyıcı bir protein olan laktoferrinin antiinflamatuar ve antimikrobiyal özelliğiyle sadece geç sepsis vakalarını azaltmadığı aynı zamanda NEK sıklığını da azalttığı gösterilmiştir (95).

Trofik beslenmeye başlangıç zamanı konusunda net bilgi bulunmamaktadır. Dokuz çalışmanın ele alındığı Cochrane derlemesinde erken (postnatal 96 saat öncesi) ve geç beslenmeye başlanan ÇDDA' lı yenidoğanlar arasında NEK gelişimi açısından herhangi bir fark saptanmamıştır (96). Enteral beslenmenin kesilmesi parenteral beslenme süresinin uzamasıyla intestinal atrofiye neden olmaktadır; böylece geçirgenlik ve inflamasyon artmakta ve geç başlangıçlı sepsise neden olmaktadır. Nekrotizan enterokolitin ortaya çıkması halinde beslenmenin başlanmasındaki gecikme nedeniyle hastalığın daha ağır seyrettiği düşünülmektedir (97). Anne sütünün yanında anne sütü artırıcıların eklenmesiyle NEK görülme sıklığında azalma saptandığı yapılan bir çalışmada belirtilmiştir (98).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2008-2015 yılları arasında yatışı yapılan 32 gebelik haftasının altında doğan yenidoğanların dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

Çalışma öncesinde TÜTF Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'ndan 21.01.2015 tarihli 613 sayılı, BAEK- 2015/22 protokol numarası ile etik onay alındı (Ek 1).

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

1- Gebelik yaşı <32 hafta ve doğum tartısı 1500 gramdan az olan prematüre yenidoğanlar

2- Bell kriterlerine göre en az Evre 2a NEK tanısı alan prematüre yenidoğanlar

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

1- Eksik tıbbi kayıtlı hastalar

2- Konjenital enfeksiyonu olan prematüre yenidoğanlar

3- Major anomalisi olan prematüre yenidoğanlar

Ocak 2008 ve Aralık 2014 tarihleri arasında TÜTF YYBÜ' de takip edilen 32 gebelik haftasından önce doğan 417 yenidoğanın dosyaları incelendi. Bunlardan 164 yenidoğanda NEK tanısı Walsh ve Kliegman'ın modifiye Bell kriterlerine göre konuldu. Eksik tıbbi kaydı bulunan 6 olgu çalışmadan çıkarıldı. NEK Evre 2 ve üzerindeki ÇDDA' lı 120 yenidoğan çalışma grubu olarak belirlendi (Grup 1). Nekrotizan enterokolit olguları kendi içlerinde transfüzyon ilişkili

(Grup 1a) ve transfüzyondan bağımsız olacak şekilde (Grup 1b) ikiye ayrıldı. Transfüzyon ile ilişkilendirilebilmek için transfüzyon alımını takiben 48 saat içerisinde NEK tanısının konmuş olması dikkate alındı (65). Doğum tartıları, gebelik haftaları eşleştirilmek istenen, NEK tanısı almamış 92 olgu ile kontrol grubu (Grup 2) oluşturuldu. Olguların prenatal, natal ve postnatal bilgileri yoğun bakım ünitesindeki yatış dosyalarından, yatış epikrizlerinden, Kadın Doğum ve Hastalıkları Servisindeki annenin hasta izlem kayıtlarından elde edildi. Kayıtlardan NEK gelişimi açısından risk taşıyan şu özellikler tarandı:

Prenatal Özellikler

Anne yaşı, annede preeklampsi, eklampsi, annede kronik hipertansiyon, annede EMR, koriyoamniyonit, ablasyo varlığı, antenatal kanama, doppler kan akımı sonuçları, annenin ilaç kullanımı, idrar yolu enfeksiyonu, çoğul gebelik, annede diyabet öyküsü, tokoliz uygulaması, antenatal steroid uygulaması, annede sigara kullanımı, yardımcı üreme teknikleri kullanımı ile ilgili veriler anneden alınan anamnez ve Kadın Doğum ve Hastalıkları Servisindeki dosyadan elde edildi.

Natal Özellikler

Doğum yeri (TÜTF/dış merkez), doğum şekli (Normal vajinal doğum/ Sezeryan), 1. ve 5. dakika Apgar skoru, doğumda canlandırma gereksinimi, cinsiyetleri, gebelik haftaları (Ballard skoruna göre belirlendi) (18), doğum tartıları, doğum boyu ve doğum baş çevreleri ile intrauterin büyümelerine göre AGA, SGA durumları (Lubchenco intrauterin büyüme eğrilerine göre belirlendi) (99), doğum hematokritleri yenidoğan epikriz veya dosya kayıtlarından elde edildi.

Postnatal Özellikler

Tip 1 RDS, sürfaktan uygulaması, oksijen tedavisi aldığı gün sayısı, CPAP uygulanan gün sayısı, mekanik ventilatörde kaldığı gün sayısı, İVK, PDA varlığı ve tedavi gereksinimi, BPD varlığı, kan gazında asidoz, alkaloz ve hiperkarbi varlığı, PR varlığı, kültür pozitif sepsis, hava kaçağı sendromları (pnömotoraks, pnömomediastinum vb.), polisitemi gelişimi, anemi ve kan transfüzyonu alması, kan değişimi ve fototerapi gerektiren hiperbilirubinemi, hipotermi varlığı, hipotansiyon ve pozitif inotrop veya sıvı yükleme tedavi gereksinimi, hipoglisemi atağı, hipomagnezemi, trombositopeni, intravenöz immun globülin (IVIG) kulanımı, taze donmuş plazma (TDP) kullanımı, H_2 bloker kullanımı, santral venöz kateteri varlığı, TPB süresi,

taburculukta almış olduğu tartı (gram/gün), NEK' in ortaya çıkış zamanı, hastanede kalım süresi ve ölüm oranları yenidoğan dosyalarından ve hastane otomayon sisteminden elde edilerek kaydedildi. NEK tanısı konulduğunda elde edilen hematokrit değeri NEK hematokriti, NEK saptanmayan olgularda, NEK grubunun tanı aldıkları gün ortalamasına denk gelen günlerdeki hematokrit düzeyleri ise kontrol hematokriti olarak kaydedildi. Kan transfüzyonu alımını takiben 48 saat içerisinde NEK tanısı alan olguların transfüzyon öncesi hematokrit düzeyleri TİNEK hematokriti olarak kaydedildi.

Değerlendirmede kullanılan tanımlamalar aşağıda verilmiştir;

Preeklampsi: Yeni başlangıçlı hipertansiyon (kan basıncının >140/90 mmHg veya ortalama arter basıncı >105 mmHg), ödem varlığı veya ödem olmaksızın proteinüri saptanması olarak tanımlandı (100).

Eklampsi: Gebelik ya da lohusalık sırasında preeklampsi kriterlerini taşıyan hastalarda nörolojik sorun olmaksızın gelişen konvülsiyon ve/ veya koma durumu olarak tanımlandı (100).

Kronik hipertansiyon: Kan basıncının gebeliğin öncesinde veya 20. gebelik haftasından önce 140/90 mmHg' nın üzerinde olması kronik hipertansiyon olarak kabul edildi (101).

Koriyoamniyonit: Annede 38°C'nin üzerinde ateş ile birlikte uterin hassasiyet, annede veya fetüste taşikardi, kötü kokulu veya pürülan amniyos sıvı gibi bulgulardan ikisinin varlığında koriyoamniyonit tanısı konulur. Annede taşikardi için kalp atım sayısı sınırı 100/dk iken fetüs için sınır 160/dk kabul edildi (102).

Erken Membran Rüptürü: Doğum eylemi başlamadan önce fetüse ait membranların yırtılması erken membran rüptürü olarak tanımlandı (103).

Gebenin İdrar Yolu Enfeksiyonu: İdrar yolu enfeksiyonu genel bir tanımlama olup üriner sistemin herhangi bir yerinde bakteri bulunması, çoğalması ve semptomlara neden olması olarak tanımlanmaktadır. Gebelikte üriner sistem enfeksiyonları asemptomatik bakteriüriden pyelonefrite kadar değişen çerçevede görülebilmektedir (103). Pyelonefrit tanısı

ateş (≥38°C), yan ağrısı, kostovertebral açı hassasiyeti gibi klinik bulgulara ek olarak, laboratuvar bulgularından bakteriüri (santrifüje edilmiş her alanda 20 bakteri) veya pyüri görülmesiyle konuldu (104).

Gestasyonel Diyabet: Gebelik sırasında veya öncesinde başlamasına rağmen ilk kez gebelikte farkedilen glukoz intoleransıdır. Tarama amacıyla gebeliğin 24-28. haftaları arasında 50 gr glukozun oral olarak verilmesini takiben 1. saatinde 140mg/dl üzerinde kan şekeri saptanan gebelere, 100 gr glukoz verilerek 3 saatlik glukoz tolerans testinde en az 2 değerin eşik üzerinde saptanması ile gebelerin gestasyonel diyabet tanısı belirlendi (73).

Respiratuar Distres Sendromu: Taşipne, inleme, yardımcı solunum kaslarında çekilmeler, oda havasında siyanozun eşlik ettiği veya etmediği yenidoğanlarda ön- arka göğüs radyografisinde görülen uniform retikülonodüler pattern, buzlu cam görünümü ve hava bronkogramları gibi tipik bulgularla tanı konuldu (105).

İntrauterin Büyüme Geriliği: İntrauterin büyüme geriliği optimal büyümenin yakalanamaması iken SGA olma durumu ise nüfus normallerine ya da daha önceden belirlenmiş ağırlığın altında olma durumudur. SGA, yenidoğanın gebelik haftasına göre tartısının 10. persantilin altında olması şeklinde tanımlandı (106).

Sepsis: Vücuttan alınan kan, idrar, BOS, kateter, endotrakeal tüp, sürüntü kültürü örneklerinde bir patojenin izole edildiği olgular olarak tanımlandı (107).

Patent Duktus Arteriozus: İbuprofen kullanımı gerektiren hemodinamik önemi olan PDA tanısıklinik ve ekokardiografi ile kondu. En önemli tanı yöntemi iki boyutlu ve doppler ekokardiyografik inceleme ile duktus arteriosus açıklığının >1,5 mm olması, diyastolik kan akımının görülmesi olarak kabul edildi (108).

Bronkopulmoner Displazi: Doğum sonrası 28. gününde oksijen bağımlılığı bronkopulmoner displazi olarak tanımlandı. Gebelik yaşı <32 haftada olan yenidoğanlarda taburculukta veya postkonsepsiyonel 36. haftada (hangisi önce ise) oksijen bağımlılığı göstermiyorsa hafif BPD, oksijen ihtiyacı %30' un altındaysa orta BPD; nazal CPAP ya da PPV + <%30 FiO_2 ile pozitif basınçlı venilasyon ihtiyacı gösteriyorsa ağır BPD; gebelik haftası 32

haftadan sonra doğan bebekler ise postnatal 56. gününde veya taburculukta (hangisi önce ise) oksijen ihtiyacı göstermiyorsa hafif BPD, oksijen gereksinimi FiO_2%30' un altındaysa orta BPD, oksijen gereksinimi nazal CPAP ya da PPV şeklinde ve FiO_2 >%30 ise ağır BPD olarak tanımlandı (23).

İntraventriküler Kanama: Transfontanel USG ile Papille' in kriterlerine göre tanı konuldu (27).

Prematüre Retinopatisi: "Uluslararası Prematüre Retinopatisi Sınıflandırma Komitesi" tarafından ilk defa 1984 yılında tanımlanan ve 2005 yılında yeniden değerlendirilen kriterler dikkate alınarak belirlendi (109).

Apne: Prematür yenidoğanlarda 20 saniyenin üzerinde süren ve siyanoz ve/veya bradikardinin eşlik ettiği solunumun duraksaması olarak tanımlandı (23).

Hiperbilirübinemi: Prematür yenidoğanlar için hiperbilirübinemi, yaşa ve doğum ağırlığına ve risk faktörlerine göre Türk Neonatoloji Derneği tarafından belirlenen tedavi tablosuna göre tanımlandı (110).

Anemi: Kan transfüzyonu gereksinimi olan değerler anemi olarak belirlendi. Türk Neonatoloji Derneği transfüzyon kararı ile ilgili solunum desteği alma kriterlerini hedef satürasyonu %90-95 arasında tutabilmek için; yüksek frekanslı ventilasyon, konvansiyonel mekanik ventilasyon, non-invaziv ventilasyon, ≥2L/dk üzerinde nazal kanülle oksijen verilmesi, FiO_2 gereksiniminin >%35 olması şeklinde belirtilmiştir. Bu özellikte olan yenidoğanlarda postnatal ilk haftada eşik Hb değeri 12 gr/dL, 1-2 haftada 11 gr/dL, 2-3 haftada 10 gr/dL, ≥ 4 haftada ise 9 gr/dL olarak ortaya konmuştur. Solunum desteğinin minimal ya da olmaması kriterlerini, hedef satürasyonu %90-95 arasında tutabilmek için; <2L/dk nazal kanülle oksijen kullanımı, FiO_2 gereksinimi %21-35 arası olması, oksijen gereksiniminin olmaması şeklinde belirtilmiş. Bu vakalarda transfüzyon için Hb eşik değeri postnatal ilk haftada 10 gr/dL, 1-2 haftada 9 gr/dL, 2-3 haftada 8,5gr/dL, ≥ 4 haftada ise 7 gr/dl olarak belirtilmiştir. Eşik Hb değerinin altındaki olgular hasta başında değerlendirilerek transfüzyon kararı verildi (60).

Polisitemi: Yenidoğanda santral venöz hematokrit seviyesinin %65' in üzerinde saptanması olarak tanımlandı (111).

Trombositopeni: Tam kan sayımında trombosit sayısının 150000/mm^{3}' ün altında olması olarak tanımlandı (112).

Hipomagnezemi: Serumda magnezyum seviyesinin 1,5 mg/dl' nin altında saptanması durumu olarak tanımlandı (113).

Hipotermi: Dünya Sağlık Örgütüne göre normal vücut sıcaklığı 36,5°C -37,5°C arasında olması gerektiği belirtilmiştir (114). Vücut sıcaklığının <36,5°C (aksiler) olması olarak tanımlandı.

Hipoglisemi: Kan glukoz seviyesinin yaşamın ilk 4 saatinde <40 mg/dl' nin, 4. saatinden sonra ise 45mg/dl' nin altında saptanması hipoglisemi olarak tanımlandı (19).

Hipotansiyon: Kan basıncının yaşa göre normal değerin 2 standart sapmanın altında kalması durumu olarak tanımlandı (115).

Sıvı yüklemesi: Hipotansiyonun sebebinin şüpheli olduğu durumda ampirik olarak, volüm kaybına bağlı hipotansif yenidoğanlarda düzeltici olarak 10-20mL/kg kristalloid sıvının (serum fizyolojik) intravenöz yolla 30dk'nın üzerinde verilmesi sıvı yüklemesi şeklinde tanımlandı (115).

Kan gazında asidoz: Yenidoğanlarda arteriyel kan gazı örneğinde normal kabul edilen değerler; pH:7.30- 7.45, PaCO2:35-45mmHg (pH normal aralıkta ise hafif yüksek değerler de kabul edilebilir) ve parsiyel oksijen basıncının (PaO2) oda havasında 55-65 mmHg arasında olmasıdır. Kan gazında pH 7.30' un altında olması durumuna asidoz olarak tanımlandı (116).

Kan gazında Alkaloz: Kan pH' sının 7.45' in üzerinde olması alkaloz olarak tanımlandı (116).

Hiperkarbi: Arteriyel kan gazında tespit edilen $PaCO_2$' nin 50 mmHg' den yüksek olması şeklinde tanımlandı (117).

İntravenöz immunglobulin kullanımı: Kan uyuşmazlıkları, sepsis vb. gibi nedenlerde dolayı NEK gelişiminden 48 saat önce IVIG almış olması olarak kabul edildi.

Taze Donmuş Plazma kullanımı: Kanama zamanı uzaması, sepsis yada yaygın damar içi koagülasyon bozukluğu vb. gibi sebepler yüzünden NEK gelişiminden 48 saat önce TDP alması olarak kabul edildi.

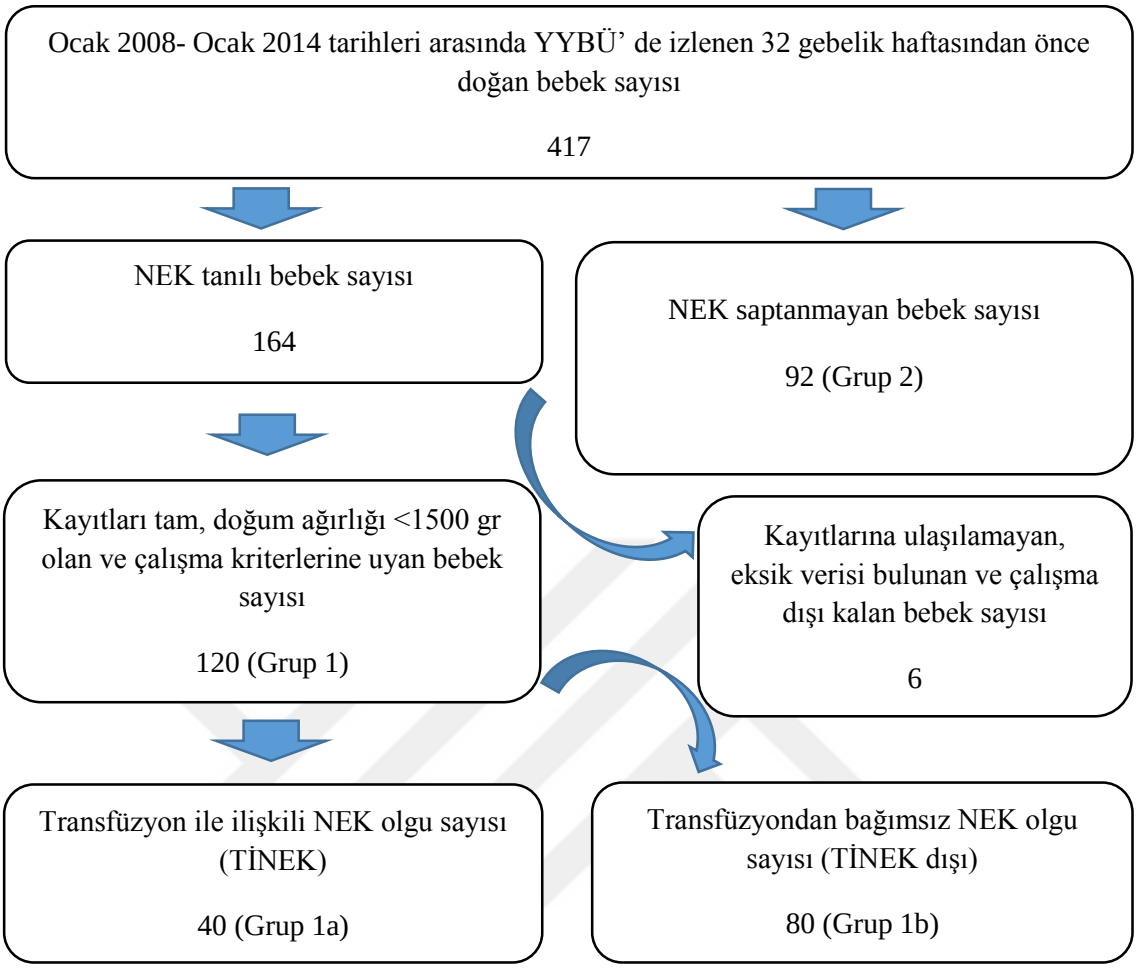
Hastanede kalım süresi: YYBÜ' nde kaldığı her bir gün hastanede kalış süresi olarak sayıldı.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi için SPSS versiyon 19.0 lisans no: 10240642 kulllanıldı. Ortalamalar standart sapmalarıyla birlikte verildi. Kolmogorov-Smirnov testi ile değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı belirlendi. Değişkenlerin normal dağılıma uyduğu koşullarda, değişkenler arasındaki karşılaştırmalar Student t-testi ile normal dağılım göstermediği durumlarda ise Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizde belirlenen olası risk faktörlerinden anlamlı sonuç verenler kullanıldı. Nekrotizan enterokolit ve TİNEK bağımlı değişken, risk faktörleri ise bağımsız değişkenler olarak alınarak lojistik regresyon metodu kulanılarak yapıldı. P değerinin 0,05' in altında olması durumu istatistiksel anlamlılık olarak değerlendirildi.

BULGULAR

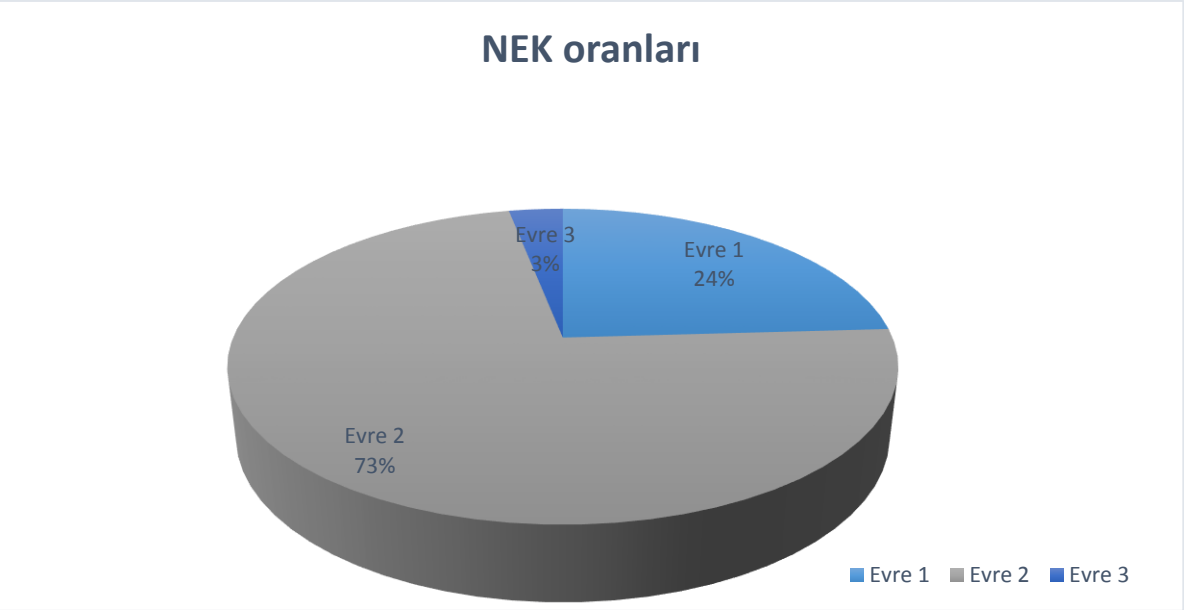
Ocak 2008 ile Aralık 2014 tarihleri arasında, TÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı YYBÜ' nde takip ve tedavi altına alınan 32. gebelik haftasından önce doğan 417 yenidoğan bebeğin dosyaları incelendi. Bu dosyalardan 164 (%39) yenidoğan bebeğin NEK tanısı aldığı tespit edildi. Bunların da 120 (%28,7) olguya kesin NEK (Evre 2 ve üzeri) tanısı konuldu. Doğum tartısı <1500 gr olan, Bell evrelemesine göre en az Evre 2 NEK tanısı alan ve çalışma kriterlerine uyan 120 dosya (Grup 1) geriye dönük olarak tarandı. Grup 1 kendi içerisinde NEK tanısı almadan 48 saat önceki dönemde kan transfüzyonu alma durumuna göre transfüzyon ilişkili NEK (TİNEK) olanlar 40 (%33) olgu ile Grup 1a, kan transfüzyonundan bağımsız NEK (TİNEK dışı) 80 (%67) olgu ile Grup 1b olarak ayrıldı. 6 olgu çalışma dışı bırakıldı. Aynı dönemde YYBÜ' nde takip edilen ve NEK saptanmayan 92 yenidoğan bebek kontrol grubu (Grup 2) olarak tanımlandı. Çalışmanın akış şeması ise Şekil 4' te gösterilmiştir. Nekrotizan enterokolit tanılı vakaların 38'inin (%24,1) şüpheli NEK (Evre 1), 115'inin (%72,8) Evre 2 NEK, 5'inin (%3,1) ise Evre 3 NEK olduğu saptandı (Tablo 7). Nekrotizan enterokolit tanılı olguların evrelerine göre oranları Şekil 5' te gösterilmiştir.



Şekil 4. Çalışmanın akış şeması

Tablo 7. NEK olgularının evrelerine göre oranları

	Vaka sayısı n (%NEK)
Evre 1	38 (24,1)
Evre 2	115 (72,8)
Evre 3	5 (3,1)



Şekil 5. Nekrotizan enterokolit olgularının oranlarının dağılımı

Çalışma Gruplarının Prenatal, Perinatal ve Demografik Verilerinin Değerlendirilmesi

Nekrotizan enterokolit tanılı ÇDDA doğan Grup 1 ve NEK saptanmayan Grup 2' deki olgular demografik özellikler açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; cinsiyet ve İUBG açısından anlamlı fark saptanmadı. Gebelik haftası ($p<0,001$), doğum tartısı ($p<0,001$), doğum boyu ($p<0,001$) ve doğum baş çevresi ($p<0,001$) ortalamaları açısından Grup 1 'de Grup 2' ye göre istatistiksel olarak ileri derecede farklıydı. Grup 1 olgular, Grup 2' ye göre gebelik yaşı açısından yaklaşık 1,6 hafta daha küçüktü. Doğum tartısı ortalaması yaklaşık 210 gr, doğum boyu ortalaması 2,4 cm, doğum baş çevresi ortalamaları da yaklaşık 1,7 cm daha düşüktü (Tablo 8).

Çalışma Gruplarının Prenatal Özellikleri

Grup 1 ve Grup 2' deki olgular prenatal özellikleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; preeklampsi, eklampsi, annede kronik hipertansiyon, anne yaşı, maternal diyabet, annenin sigara kullanımı, annenin ilaç kullanımı, erken membran rüptürü, antenatal kanama, ikizlik, antenatal steroid uygulaması ve yardımcı üreme tekniği kullanımı açısından anlamlı fark saptanmadı. Ablasyo plasenta ($p=0,039$) ve koriyoamniyonit ($p=0,013$) açısından anlamlı, annede idrar yolu enfeksiyonu ($p=0,002$), tokoliz uygulanması ($p<0,001$) ve Doppler

Tablo 8. Çalışma gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 NEK (+) n: 120	**Grup 2 NEK (-) n:92**	**p değeri**
Cinsiyet (erkek) [n(%)]	51 (42,5)	43 (46,7)	0,538*
Gebelik yaşı, hafta (ort± SS)	28,5 ±2.21	30,1 ±1,89	**<0,001****
Doğum Tartısı, gr (ort± SS)	1010 ±245	1221 ±241,7	**<0,001****
Doğum boyu (cm) (ort± SS)	35,8±3,21	38,2±3,19	**<0,001****
Doğum baş çevresi (cm) (ort± SS)	25,5±2,38	27,21±2,44	**<0,001****
İUBG (SGA) [n (%)]	32 (26,7)	26 (28,3)	0,796*

*Pearson Ki-kare testi, **Mann-Whitney U-testi. **SS:** Standart sapma, **NEK:** Nekrotizan enterokolit **İUBG:** İntrauterin büyüme geriliği **SGA:** Small for gestational age

Çalışma Gruplarının Prenatal Özellikleri

Grup 1 ve Grup 2' deki olgular prenatal özellikleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; preeklampsi, eklampsi, annede kronik hipertansiyon, anne yaşı, maternal diyabet, annenin sigara kullanımı, annenin ilaç kullanımı, erken membran rüptürü, antenatal kanama, ikizlik, antenatal steroid uygulaması ve yardımcı üreme tekniği kullanımı açısından anlamlı fark saptanmadı. Ablasyo plasenta (p=0,039) ve koriyoamniyonit (p=0,013) açısından anlamlı, annede idrar yolu enfeksiyonu (p=0,002), tokoliz uygulanması (p<0,001) ve Doppler kan akımında bozukluk (p<0,001) açısından istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark saptandı. Koriyoamniyonit, idrar yolu enfeksiyonu, tokoliz uygulanması ve Doppler kan akımında bozukluk gibi anneye ait özellikler Grup 1' de Grup 2 'ye göre daha fazlaydı (Tablo 9).

Çalışma Gruplarının Natal Özellikleri

Grup 1 ve Grup 2 olgular natal özellikleri açısından karşılaştırıldığında; doğum yeri ve şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, 5. dakika Apgar skoru ortalamaları (p<0,001), canlandırma gereksinimi (p<0,001) açısından ileri derecede anlamlı fark saptandı. Doğum hematokritleri ortalamaları (p=0,022) da anlamlı derecede farklıydı. Grup 1'in 5. dakika Apgar skoru ortalamaları ortalaması Grup 2' ye 0,6 puan, doğum hematokritleri ise %2,5 kadar düşüktü. Canlandırma gereksinimi, Grup 1 olgularda %65,5 oranında iken rağmen Grup 2 olgularda %37,4 olarak tespit edildi (Tablo 10).

Tablo 9. Çalışma gruplarının prenatal özellikler açısından karşılaştırılması

	Grup 1 NEK (+) n: 120	**Grup 2 NEK (-) n:92**	**p değeri***
Preeklampsi [n (%)]	33 (27,5)	35 (38)	0,103
Eklampsi [n (%)]	5 (4,2)	2(2,2)	0,421
Annede kronik Hipertansiyon [n (%)]	10 (8,3)	4 (4,3)	0,247
Anne yaşı (ort± SS)	28,5±5,6	28,4±5,8	0,764
Annede diyabet öyküsü [n (%)]	8 (6,7)	6 (6,6)	0,983
Annenin sigara kullanımı [n (%)]	19 (15,8)	13 (14,1)	0,731
Annenin ilaç kullanımı [n (%)]	75 (63)	53 (57,6)	0,424
Annede İYE [n (%)]	62 (51,7)	28 (30,4)	**0,002****
Erken membran rüptürü [n (%)]	34 (28,3)	19 (20,7)	0,201
Koryoamniyonit [n (%)]	39 (32,5)	16 (17,4)	**0,013**
Ablasyo plasenta [n (%)]	15 (12,5)	4 (4,3)	**0,039**
Antenatal kanama [n (%)]	45 (37,5)	27 (29,3)	0,214
Çoğul gebelik [n (%)]	19 (15,8)	14 (15,2)	0,902
Tokoliz uygulanması [n (%)]	91 (76,5)	35 (38)	**<0,001**
Antenatal steroid uygulaması [n (%)]	63(52,9)	37 (40,2)	0,066
Doppler kan akımında bozukluk [n (%)]	85 (71,4)	33 (36,3)	**<0,001**
Yardımcı üreme tekniği [n (%)]	15 (12,5)	5 (5,4)	0,081

*Pearson Ki-kare testi. **NEK:** Nekrotizan enterokolit, **İYE:** İdrar yolu enfeksiyonu

Çalışma Gruplarının Postnatal Özellikleri

Grup 1 ve Grup 2 olgular postnatal özellikleri karşılaştırıldığında; Evre 2 ve üzeri İVK, hiperbilirübinemi, polisitemi, probiyotik verilmesi, CPAP tedavisi aldığı gün sayısı ve ölüm açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tedavi gerektiren PDA varlığı (p=0,031), kan gazında alkaloz (p=0,021), trombositopeni (p=0,015), pozitif inotrop gerektiren hipotansiyon (p=0,042) açısından anlamlı fark saptanırken; BPD (p<0,001), RDS Tip 1 (p<0,001), kültür pozitifliği bulunan sepsis (p<0,001), hipotermi (p<0,001), transfüzyon gerektiren anemi (p<0,001), TDP verilmesi (p=0,002), İVİG verilmesi (p<0,001), kan gazında

Tablo 10. Çalışma gruplarının natal özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 NEK (+) n: 120	**Grup 2 NEK (-) n:92**	**p değeri**
Doğum yeri (TÜTF) [n(%)]	114 (95)	84 (91,3)	0,283*
Doğum şekli (Sezaryen) [n(%)]	97 (80,8)	72 (78,3)	0,644*
5. dakika Apgar skoru (ort± SS)	7,8±1,1	8,4 ±1,3	**<0,001****
Canlandırma gereksinimi [n(%)]	78(65,5)	34 (37,4)	**<0,001****
Doğum hematokriti (%) (ort± SS)	45,3±7,9	47,8±6,7	**0,022****

*Pearson Ki-kare testi, ** Mann-Whitney U-testi, **NEK**: Nekrotizan enterokolit, **TÜTF:** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, **SS:** Standart sapma

bozukluk (p<0,001), kan gazında asidoz (p<0,001) ve hiperkarbi (p<0,001), hipomagnezemi (p<0,001), hipoglisemi (p=0,001), hipotansiyon (p=0,008), kan transfüzyonu sayısı (p<0,001), sıvı yüklemesi (p=0,008), santral venöz katater varlığı (p=0,005), umblikal katater varlığı (p=0,001), PR varlığı (p<0,001), NEK hematokrit ortalaması (p<0,001), oksijen tedavisi aldığı gün sayısı (p<0,001), mekanik ventilasyon (p<0,001) günü, hastanede kaldığı gün sayısı (p<0,001) açısından ise ileri derecede anlamlı fark ile Grup 1' de Grup 2' ye oranla daha fazla görüldü. Grup 1, Grup 2'den ortalama 3,6 kez daha fazla eritrosit transfüzyonu almıştı. Grup 1'de NEK' in ortaya çıkış günü ortalaması 20,3±13,96 idi, NEK hematokriti ortalaması ise 31,9±6,6 idi, kontrol grubu olgularının Grup 1'deki olguların NEK ortalama gününe denk gelen zamanda bakılan hematokrit ortalamaları ise 36,7±7,3 olarak saptandı (Tablo 11).

Çok Değişkenli İstatistiksel Analizler

Nekrotizan enterokolit gelişimi bağımlı değişken, tek değişkenli analizlerde enlamlı bulunan risk faktörlerinden annede koryoamniyonit, İYE, tokoliz uygulanması, antenatal steroid verilmesi, ablasyo plasenta, doppler kan akımlarında bozukluk, canlandırma gereksinimi, PDA, BPD, RDS, kültür pozitifliği bulunan sepsis, hipotermi, anemi, TDP, İVİG verilmesi, kan gazı bozukluğu, kan gazında asidoz, alkaloz, hiperkarbi, hipomagnezemi, hipoglisemi, trombositopeni, hipotansiyon, pozitif inotrop gerektiren hipotansiyon, sıvı yüklemesi, santral venöz kateter varlığı, umblikal kateter varlığı, probiyotik verilmesi, PR bağımsız değişken olarak alındı ve lojistik regresyon analizi yapıldı ve asıl belirleyici risk faktörleri elde edildi.

Tablo 11. Çalışma gruplarının postnatal özellikleri açısından karşılaştırılması

	Grup 1 NEK (+) n: 120	**Grup 2 NEK (-) n:92**	**p değeri***
İntraventriküler kanama ≥ Evre 2 [n (%)]	14 (11,8)	5 (5,4)	0,111
PDA- tedavi gerektiren [n (%)]	23 (19,5)	8 (8,8)	**0,031**
Bronkopulmoner displazi [n (%)]	79 (69,9)	11 (12,8)	**<0,001**
Hiperbilirübinemi- kan değişimi gerektiren [n (%)]	2 (1,7)	1 (1,1)	0,723
RDS Tip 1 [n (%)]	109 (90,8)	50 (54,3)	**<0,001**
Kültür pozitif sepsis [n (%)]	30 (25)	3 (3,3)	**<0,001**
Hipotermi [n(%)]	40 (33,3)	7 (7,6)	**<0,001**
Transfüzyon gerektiren anemi [n (%)]	119 (99,2)	50 (54,3)	**<0,001**
TDP verilmesi [n (%)]	28 (23,3)	7 (7,7)	**0,002**
İVİG verilmesi [n (%)]	45 (37,5)	14 (15,4)	**<0,001**
Kan gazı bozukluğu [n (%)]	94 (79,7)	31 (33,7)	**<0,001**
Kan gazında asidoz [n (%)]	84 (71,2)	30 (32,6)	**<0,001**
Kan gazında alkaloz [n (%)]	12 (10,2)	2 (2,2)	**0,021**
Kan gazında hiperkarbi [n (%)]	89 (75,4)	25 (27,5)	**<0,001**
Hava kaçağı sendromu [n (%)]	2 (1,7)	4 (4,3)	0,252
Hipomagnezemi [n (%)]	109 (90,8)	42 (45,7)	**<0,001**
Hipoglisemi [n (%)]	45 (37,5)	16 (17,4)	**0,001**
Polisitemi [n (%)]	4 (3,3)	3 (3,3)	0,977
Trombositopeni <100.000 [n (%)]	52 (43,3)	25 (27,2)	**0,015**
Hipotansiyon [n (%)]	34 (28,3)	12 (13,2)	**0,008**
Kan transfüzyonu sayısı (ort±SS)	4,78±5,3	1,12±2,02	**<0,001****
Pozitif inotrop gerektiren hipotansiyon [n (%)]	29 (24,2)	12 (13)	**0,042**
Sıvı yüklemesi [n (%)]	32 (26,7)	11 (12)	**0,008**
Santral venöz katater varlığı [n (%)]	13 (10,8)	1 (1,1)	**0,005**
Umblikal katater varlığı [n (%)]	21 (17,5)	3 (3,3)	**0,001**
Probiyotik verilmesi [n (%)]	36 (30)	39 (42,4)	0,061

Tablo 11. Çalışma gruplarının postnatal özellikleri açısından karşılaştırılması (devam)

PR varlığı [n (%)]	46 (38,3)	9 (9,8)	**<0,001**
NEK hematokriti – Kontrol Hematokriti (%)	31,9±6,6	36,7±7,3	**<0,001****
NEK günü (ort± SS)	20,3±13,96	-	-
Oksijen tedavisi aldığı gün sayısı (ort± SS)	24,2±22,15	5,4±14,87	**<0,001****
CPAP gün sayısı (ort± SS)	1±2,6	1±3,32	0,207**
Mekanik ventilasyon gün sayısı (ort± SS)	8,22±18,32	3,8±12,62	**<0,001****
Hastanede kaldığı gün sayısı (ort± SS)	60,49±27,9	29,7±22,13	**<0,001****
Ölüm [n (%)]	25 (21,6)	12 (13)	0,111

*Pearson Ki-kare testi, ** Mann-Whitney U-testi. **İVK:**İntraventriküler kanama, **PDA:**Patent duktus arteriozus, **RDS:**Respiratuar distres senromu, **TDP:** Taze donmuş plazma, **İVİG:**İntravenöz immunglobulin, **PR:** Prematüre retinopatisi, **CPAP:** Continuous Positive Airway Pressure, **SS:** Standart sapma.

Çok değişkenli analiz sonucunda NEK gelişme riskini annede İYE olması 6,6 kat, tokoliz uygulanması 6 kat, ablasyo plasenta 21,7 kat, Doppler kan akım bozukluğu 5,4 kat, BPD 15,4 kat, kan gazında hiperkarbi 57,9 kat, hipomagnezemi 8,3 kat, hipoglisemi 6,9 kat artırdığı saptandı. Kan gazında asidozun olmamasının NEK için koruyucu olduğu saptandı (Tablo 12).

Tablo 12. Lojistik regresyon analizine göre NEK gelişimi için risk faktörleri

	Odds Ratio (OR)	**%95 güvenlik aralığı**	**p**
Annede İYE	6,622	1,952-22,469	0,002
Tokoliz uygulaması	6,053	1,834-19,985	0,003
Ablasyo plasenta	21,726	1,262-374,01	0,034
Doppler kan akımında bozukluk	5,449	1,843-16,108	0,002
BPD	15,488	0,816-294,124	0,008
Kan gazında asidoz	0,024	0,002-0,289	0,003
Kan gazında hiperkarbi	57,907	5,070-661,421	0,001
Hipomagnezemi	8,346	2,077-33,544	0,003
Hipoglisemi	6,916	1,907-25,082	0,003

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, **BPD:** Bronkopulmoner Displazi

Çalışma Alt Gruplarının Demografik Özellikleri

NEK tanısı konan çok düşük doğum tartılı yenidoğanlar arasında Grup 1a ve Grup 1b demografik verileri incelendiğinde cinsiyet, gebelik haftası, doğum tartısı, doğum baş çevresi, doğum boyu, doğum hematokriti ve İUBG açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. Çalışma alt gruplarının demografik özellikler açısından karşılaştırılması

	Grup 1a TİNEK(+) n: 40	**Grup 1b TİNEK (-) n:80**	**p değeri**
Cinsiyet (erkek) [n(%)]	18 (45)	33(41,3)	0,695**
Gebelik haftası (ort±SS)	28,11± 1,86	28,7± 2,34	0,105*
Doğum tartısı (gr) (ort±SS)	990± 234	1020± 251	0,563*
Doğum baş çevresi (cm) (ort±SS)	25,15± 2,61	25,75± 2,24	0,116*
Doğum boy (cm) (ort±SS)	35,16± 3,13	36,15± 3,22	0,127*
Doğum Hematokriti (%) (ort±SS)	44,66±7,42	45,72± 8,19	0,237*
İUBG [n (%)]	8 (20)	24 (30)	0,243**

*Mann-Whitney U-testi, **Pearson Ki-kare testi. **TİNEK:** Transfüzyon ilişkili nekrotizan enterokolit, **İUBG:** İntrauterin büyüme geriliği

Çalışma Alt Gruplarının Prenatal Özellikleri

Grup 1a ve Grup 1b olgular prenatal özellikler açısından karşılaştırıldığında; preeklampsi**,** eklampsi, kronik hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı, ilaç kullanımı, annede İYE, erken membran rüptürü, koryoamniyonit, ablasyo plasenta varlığı, antenatal kanama, çoğul gebelik, tokoliz uygulaması ve antenatal steroid kullanımı, Doppler kan akım bozukluğu ve yadımcı üreme tekniği kullanımı açısından istatistiksel bir fark saptanmazken, anne yaşının (p=0,016) Grup 1a ’da Grup 1b’ ye göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. Çalışma alt gruplarının prenatal özellikler açısından karşılaştırılması

	Grup 1a TİNEK (+) n: 40	**Grup 1b TİNEK (-) n:80**	**p değeri***
Preeklampsi [n (%)]	9 (22,5)	24 (30)	0,386
Eklampsi [n (%)]	0	5 (6,3)	0,106
Annede kronik hipertansiyon [n (%)]	3 (7,5)	7 (8,8)	0,815
Anne yaşı (ort±SS)	26,7±4,81	29,5±5,78	**0,012****
Annede diabet öyküsü [n (%)]	1 (2,5)	7 (8,8)	0,196
Annede sigara kullanımı [n (%)]	6 (15)	13 (16,3)	0,860
Annede ilaç kullanımı [n (%)]	23 (57,5)	52 (65,8)	0,374
Annede İYE varlığı [n (%)]	20 (50)	42 (52,5)	0,796
Erken Membran Rüptürü [n (%)]	14 (35)	20 (25)	0,252
Koryoamniyonit [n (%)]	16 (40)	23 (28,8)	0,215
Ablasyo plesanta varlığı [n (%)]	5 (12,5)	10 (12,5)	1
Antenatal kanama [n (%)]	19 (47,5)	27 (32,5)	0,110
Çoğul gebelik [n (%)]	7 (17,5)	12 (15)	0,724
Tokoliz uygulaması [n (%)]	32 (80)	59 (74,7)	0,518
Antenatal steroid uygulaması [n (%)]	18 (45)	45 (57)	0,217
Doppler kan akımında bozukluk (%) [n(%)]	29 (72,5)	56 (70,9)	0,854
Yardımcı üreme tekniği kullanımı [n (%)]	3 (7,5)	12 (15)	0,242

*Pearson Ki-kare testi, ** Mann-Whitney U-testi**. TİNEK:** Transfüzyon ilişkili nekrotizan enterokolit, **SS:** Standart sapma, **İYE:** İdrar yolu enfeksiyonu.

Çalışma Alt Gruplarının Natal Özellikleri

Grup 1a ve Grup 1b olgular natal özellikleri açısından karşılaştırıldığında; doğum yeri, doğum şekli, 5. dakika Apgar skoru, canlandırma gereksinimi, doğum hematokritleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. (Tablo 15).

Tablo 15. Çalışma alt gruplarının natal özellikler açısından karşılaştırılması

	Grup 1a TİNEK n: 40	Grup 1b Transfüzyon ilişkisiz NEK n:80	p değeri
Doğum yeri (TÜTF) [n(%)]	40 (100)	74 (92,5)	0,076*
Doğum şekli (Sezaryen) [n(%)]	29 (72,5)	68 (85)	0,101*
5. dakika Apgar skoru (ort± SS)	8,05 ±1,48	7,81 ±0,89	0,175**
Canlandırma gereksinimi [n(%)]	25 (62,5)	53 (67,1)	0,619*
Doğum hematokriti (ort± SS)	44,66±7,42	45,72±8,19	0,237**

*Pearson Ki-kare testi, **Mann-Whitney U-testi. **TİNEK:** Transfüzyon ilişkili nekrotizan enterokolit, **NEK:** Nekrotizan enterokolit, **TÜTF:** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, **SS:** Standart sapma.

Çalışma Alt Gruplarının Postnatal Özellikleri

Grup 1a ve Grup 1b olgular postnatal özellikler açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; İVK, tedavi gerektiren PDA, BPD, kan değişimi gerektiren hiperbilirübinemi, RDS Tip 1, kültür pozitifliği bulunan sepsis, TDP verilmesi, kan gazı bozuklukları, hava kaçağı sendromu, hipomagnezemi, hipoglisemi, polisitemi, santral venöz kateter, umblikal katater varlığı, probiyotik verilmesi, prematüre retinopatisi, cerrahi gerektiren NEK, oksijen tedavisi aldığı gün sayısı, CPAP gün sayısı ve hastanede yatış süresi açısından anlamlı fark saptanmadı. ise ileri derecede anlamlı fark bulundu. Grup 1a olgular trombositopeni varlığı (p=0,027), hipotansiyon (p=0,015), pozitif inotrop gerektiren hipotansiyon (p=0,016), sıvı yüklemesi (p=0,02) ve ölüm (p=0,011) açısından Grup 1b'ye göre anlamlı derecede farklıyken; İVİG verilmesi (p=0,001), eritrosit transfüzyonu sayısı (p<0,001), hipotermi (p=0,006), mekanik ventilatör desteği aldığı gün sayısı (p=0,001), NEK günü ortalaması (p=0,001), NEK atak sayısı (p<0,001) ve NEK hematokritleri (p<0,001) açısından ise Grup 1a olguları Grup 1b'ye göre ileri derecede anlamlı olarak fazlaydı. Grup 1a olgularının NEK'in ortaya çıkış günü ortalamasının (26,74±15,74), Grup 1b' ye göre (16,6±11,47) yaklaşık on gün daha geç olduğu ve NEK atak sayısının da Grup 1a' da (3,5±1,83), Grup 1b' ye göre (2,4±1,69) 1,1 kadar daha fazla olduğu, NEK hematokritlerinin ise yaklaşık %5 daha düşük olduğu tespit edildi. (Tablo 16).

Tablo 16. Çalışma alt gruplarının postnatal özellikler açısından karşılaştırılması

	Grup 1a TİNEK n: 40	**Grup 1b Transfüzyon ilişkisiz NEK n:80**	**p değeri***
İntraventriküler kanama ≥ Evre 2 [n (%)]	6 (15)	8 (10,1)	0,436
PDA- tedavi gerektiren [n (%)]	7 (17,5)	16 (20,5)	0,696
Bronkopulmoner displazi [n (%)]	30 (81)	49 (64,5)	0,071
Hiperbilirübinemi- kan değişimi gerektiren [n (%)]	1 (2,5)	1 (1,3)	0,614
RDS Tip 1 [n (%)]	38 (95)	71 (88,8)	0,263
Kültür pozitif sepsis [n (%)]	13 (32,5)	17 (21,3)	0,180
TDP verilmesi [n (%)]	13 (32,5)	15 (18,8)	0,093
İVİG verilmesi [n (%)]	23 (57,5)	22 (27,5)	**0,001**
Kan gazı bozukluğu [n (%)]	33 (82,5)	61 (78,2)	0,583
Kan gazında asidoz [n (%)]	31 (77,5)	53 (67,9)	0,278
Kan gazında alkaloz [n (%)]	3 (7,5)	9 (11,5)	0,492
Kan gazında hiperkarbi [n (%)]	33 (82,5)	56 (71,8)	0,201
Hava kaçağı sendromu [n (%)]	-	2 (2,6)	0,307
Hipomagnezemi [n (%)]	38 (95)	74 (88,8)	0,263
Hipoglisemi [n (%)]	15 (37,5)	30 (37,5)	1
Polisitemi [n (%)]	1 (2,5)	3 (3,8)	0,719
Trombositopeni <100.000 [n (%)]	23 (57,5)	29 (36,3)	**0,027**
Hipotansiyon [n (%)]	17 (42,5)	17 (21,3)	**0,015**
Pozitif inotrop gerektiren hipotansiyon [n (%)]	15 (37,5)	14 (17,5)	**0,016**
Sıvı yüklemesi [n (%)]	16 (40)	16 (20)	**0,020**
Kan transfüzyonu sayısı (ort±SS)	7,45±6,8	3,4±3,7	**<0,001****
Hipotermi [n(%)]	20 (50)	20 (25)	**0,006**
Santral venöz katater varlığı [n (%)]	5 (12,5)	8 (10)	0,678
Umblikal katater varlığı [n (%)]	9 (22,5)	12 (15)	0,308

Tablo 16. Çalışma alt gruplarının postnatal özellikler açısından karşılaştırılması (devam)

Probiyotik verilmesi [n (%)]	10 (26)	26 (32,5)	0,398
PR varlığı [n (%)]	16 (40)	30 (37,5)	0,791
Cerrahi gerektiren NEK [n(%)]	1 (2,5)	4 (5,2)	0,494
NEK hematokriti [%(ort± SS)]	28,77±6,86	33,48±5,98	**<0,001****
NEK günü (ort± SS)	26,74±15,74	16,6±11,47	**0,001****
NEK atak sayısı	3,5±1,83	2,4±1,69	**<0,001**
Oksijen tedavisi aldığı gün sayısı (ort± SS)	26,7±23,19	22,8±21,62	0,383**
CPAP gün sayısı (ort± SS)	1±1,72	1,13±3	0,665**
Mekanik ventilasyon gün sayısı (ort± SS)	13±22,8	5,7±15	**0,003****
Hastanede kalış süresi (ort± SS)	66,47±31,75	57,5±25,46	0,070**
Ölüm [n (%)]	14 (35)	11 (14,5)	**0,011**

*****Pearson Ki-kare testi**, **** Mann-Whitney U-testi. **TİNEK:**Transfüzyon ilişkili nekrotizan enterokolit, **NEK:**Nekrotizan enterokolit, **İVK:**İntraventriküler kanama, **PDA:**Patent duktus arteriozus, **RDS:**Respiratuar distres senromu, **TDP:** Taze donmuş plazma, **İVİG:**İntravenöz immunglobulin, **PR:** Prematüre retinopatisi, **SS:** Standart sapma.

Çok Değişkenli İstatistiksel Analizler

Transfüzyon ilişkili nekrotizan enterokoliti bağımlı değişken, tek değişkenli analizlerde anlamlılık elde edilen hipotermi, İVİG kullanımı, trombositopeni, hipotansiyon, pozitif inotrop gerektiren hipotansiyon, sıvı yüklemesi, NEK hematokriti, kan transfüzyonu sayısı, mekanik ventilatörde kaldığı gün sayısı, hastanede yatış süresi bağımsız değişkenler olarak alınarak lojistik regresyon analizi yapıldı ve TİNEK gelişimini esas olarak etkileyen risk faktörleri elde edildi (Tablo 17). Buna göre TİNEK gelişimini kan transfüzyonu sayısı 1,3 kat, mekanik ventilasyon gün sayısı da 0,961 kat artırdığı tespit edildi. Nekrotizan enterokolit hematokritinin düşük olmamasının TİNEK için koruyucu faktör olduğu tespit edildi.

Tablo 17. Lojistik regresyon analizine göre TİNEK risk faktörleri

	Odds Ratio (OR)	**%95 güvenlik aralığı**	**p**
NEK hematokritleri	0,867	0,791-0,951	0,002
Kan transfüzyonu sayısı	1,3	1,1-1,532	0,002
Mekanik ventilasyon gün sayısı	0,961	0,919-1,005	0,08

NEK: Nekrotizan enterokolit

TARTIŞMA

Nekrotizan enterokolit yenidoğan döneminin bağırsak nekrozu ve çoklu organ yetmezliği ile karakterize yıkıcı bir hastalığıdır (118). Bölgesel olarak çeşitlilik göstermekle birlikte yapılan çalışmalarda ÇDDA' lı yenidoğanlarda sıklığı %7-10 olarak görülmektedir (73). Nekrotizan enterokolitte mortalite oranı %25 ile %30 arasında değişmekle birlikte cerrahi uygulanan yenidoğanlarda %50' ye kadar yükselmektedir (49). Özduğan ve ark. 'nın yaptığı tez çalışmasında kesin NEK tanılı prematüre yenidoğanların mortalite oranı %9 olarak belirtilmiştir (10). Bizim çalışmamızda kesin NEK tanılı ileri derecede prematüre ve ÇDDA yenidoğanlardaki mortalite oranı %25 olarak tespit edilmiştir. Mortalite ve morbiditesi yüksek olan bu hastalığın ortaya çıkmasına sebep olacak risk faktörlerinin tespiti, hastalığın önlenmesine katkı sağlaması açısından son derece önemlidir. Nekrotizan enterokolitin patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte sebebinin çok faktörlü olduğu düşünülmektedir (119). Tıp alanındaki gelişmeler neticesinde artık daha küçük ve daha immatür bebeklerin yaşama olasılığı artmıştır, dolayısıyla yenidoğanlar yoğun bakım ünitelerinde daha uzun süre yatmakta ve daha fazla girişime maruz kalmaktadırlar.

Nekrotizan enterokolitin ortaya çıkmasında suçlanan risk faktörleri prematüre doğum, intrauterin büyüme geriliği, ablasyo plasenta, annede hipertansiyon, diyastol sonu akım kaybı veya akımın tersine dönmesi erken membran yırtılması, perinatal asfiksi, düşük Apgar puanı, göbek katateri takılması, hipoksi ve şok, hipotermi, patent duktus arteriozus, insan kaynaklı olmayan süt, hipertonik beslenme, enteral beslenmenin hızlı başlanması, sıvı yüklenmesi, patojenik bakteriler, polisitemi, trombositoz, anemi, kan değişimi, kan transfüzyonları, siyanotik konjenital kalp hastalıkları olarak belirtilmiştir (57, 118).

Çalışmamızda cinsiyetler arasında nekrotizan enterokolit gelişimi açısından fark saptanmadı. Bu sonuç literatürle de uyumluydu (2, 64).

Kanada' da her biri bölgesinde üçüncü basamak referans merkez olan 26 YYBÜ' nin katıldığı geniş çaplı bir çalışmada NEK olgularının gebelik yaşları, doğum tartısı ortalamalarının kontrol olgularına göre anlamlı derecede düşük saptandığı bildirilmiştir (66). Nekrotizan enterokolitle ilgili çalışmalarda, doğum tartısının kontrol olgularına göre anlamlı derecede düşük olduğu belirtilmiştir (120-122). Çalışmamızda da NEK tanılı olguların doğum tartısı ve gebelik haftalarının kontrol olgularına göre anlamlı derecede düşük olduğunu saptadık.

Luig ve ark. (123), 1994-1999 yıllarında takip edilen 24 ile 31 gebelik haftaları arasında doğan yenidoğanların alındığı çalışmada, NEK olgularında kontrol grubuna göre daha fazla İUBG olduğu tespit edilmiş. Özduğan ve ark. (10)' nın 2008-2012 yılları arasında YYBÜ'ne yatan prematüre yenidoğanlarda yaptığı çalışmada, kesin NEK olgularında SGA görülme oranının kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirtilmiş. Stritzke ve ark. (66) da NEK olgularında İUBG' nin daha fazla görüldüğünü belirtmişlerdir. Literatürde NEK vaka kontrol çalışmalarında İUBG açısından farklılığın bulunmadığı çalışmalar da mevcuttur (65). Çalışmamızda İUBG açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Salhab ve ark. (124)' nın 4 yıl boyunca ünitelerinde yatan yenidoğanlar içerisinden retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmasında, 17 kesin NEK tanılı ADDA yenidoğan vakası, 51 olgulu kontrol grubu ile karşılaştırılmış. Gruplar arasında doğum boyu ve doğum baş çevresi açısından fark saptanmadığı belirtilmiştir. Özduğan ve ark. (10) ise doğum boyu ve doğum baş çevresi ortalamalarının NEK olgularında NEK olmayanlara göre anlamlı derecede düşük saptandığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda olgulara ait doğum boyu ve baş çevresi ortalamasının kontrol grubuna göre düşük olduğunu saptadık.

Preeklamptik anne bebeklerinde NEK tanısının kontrol grubuna göre daha sıklıkla görüldüğü ve preeklampsinin NEK gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (125). Çetinkaya ve ark. (126) tarafından yapılan prospektif bir çalışmada preeklamptik anneden doğan prematüre yenidoğanlarda NEK görülme riskinin arttığı ifade edilmektedir. NEK tanılı yenidoğanların anneleriyle kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada preeklampsi, eklampsi, kronik hipertansiyon, erken membran rüptürü, koryoamniyonit, anne yaşı, annede diyabet, tokoliz uygulanması, plasenta ayrışması, doppler kan akımında bozulma, annenin ilaç kullanımı, annenin sigara kullanımı açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır

(120). Özduğan ve ark. (10), prematüre NEK olgularının değerlendirildiği tez çalışmasında, prenatal risk faktörlerinden preeklampsi, koryoamniyonit, antenatal kanama, Doppler kan akımında bozukluğunun kontrol grubuna göre daha fazla görüldüğünü belirtmişlerdir. Luig ve ark. (123) çalışmasında ablasyo plasentanın NEK olan yenidoğanlarda kontrol gruba göre anlamlı derecede fazla görüldüğü tespit edilmiş. Perinatal risk faktörlerinden çoğul gebelikle ilgili yenidoğanlar arasında yapılan karşılaştırmalı çalışmada, monokoryonik ikiz gebelikten doğan yenidoğanlarda morbidite oranı ve NEK görülme sıklığı, dikoryonik ikiz yenidoğanlara göre anlamlı derecede yüksek saptandığı bildirilmiştir (127). Been ve ark. (128) 33 çalışmayı kapsayan metaanaliz raporuna göre, koriyoamniyonitin NEK ile belirgin şekilde ilişkili olduğunu belirtmiştir. Tokoliz amacıyla annede indometazin kullanımının nekrotizan enterokolit riskini artırdığına yönelik yayınlar mevcuttur (129,130). Antenatal steroid uygulanması NEK görülme sıklığında azalmaya sebep olmuştur (131). Literatürde antenatal Doppler ultrasonografi yöntemiyle umblikal arterde diyastol sonu basıncında kayıp veya tersine dönüş olması ile NEK arasında kuvvetli ilişki saptayan çalışmalar mevcuttur (132,133). Özduğan ve ark. (10), kesin NEK tanılı prematüre yenidoğanlarda prenatal risk faktörlerinden preeklampsi, koryoamniyonit, antenatal kanama, tokoliz uygulanması ve Doppler kan akımında bozukluk olmasının, NEK olgularında kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda, perinatal faktörlerden annede İYE, koryoamniyonit, ablasyo plasenta, tokoliz uygulanması ve Doppler kan akımında bozukluk açısından fark saptadık. Çalışmamızda çoğul gebeliğin, NEK gelişimi açısından kontrol grubuna göre riski artırmadığı sonucuna vardık. Fakat monokoryonik veya dikoryonik ayrımı yapılmadığından bu sonucun çıkmış olabileceği kanısındayız. Literatüre ek olarak gebelikte yardımcı üreme tekniklerinin kullanılmış olmasının ise NEK açısından risk oluşturmadığını tespit ettik. Özduğan ve ark. (10), kesin NEK vaka gubuyla kontrol grubunun risk faktörlerinin karşılaştırıldığı çok değişkenli analiz sonucunda prenatal risk faktörlerinden yalnızca normal Doppler kan akımının NEK için koruyucu faktör olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise annede İYE'nun NEK' i 6,6 kat, tokoliz uygulanmasının 6 kat, ablasyo plasentanın 21 kat, Doppler kan akım bozukluğunun 5 kat artırdığını tespit ettik.

Doğumun aynı merkezde gerçekleşmiş olması ile dış merkezden sevk edilmiş olması arasında NEK gelişimi açısından bazı çalışmalarda fark bulunmazken, Stritzke ve ark. (66) dış merkezden sevk edilen yenidoğanlarda NEK' in daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir (81,123). Ünitemizde takip edilen yenidoğanlarda, doğum yerleri açısından herhangi bir fark saptanmadı. Hastanemizin bölge referans merkezi olması ve riskli gebeliklerin sıklıkla sevk edilmesinin bu

sonuçta etkisi olabileceği fikrindeyiz. Çalışmamız da literatürle uyumlu idi. Doğum şeklinin NEK için belirleyici bir faktör olmadığı belirtilmiştir (2, 64). Biz de NSVY ile doğanlar ile sezaryen olarak doğan yenidoğanlar arasında NEK açısından fark saptamadık. Luig ve ark. (123) 2005 yılında yayınlanan, 4649 yenidoğan arasından, 32 haftanın altında doğan prematürelerin alındığı çalışmasında, 178 olgu ve kontrol grubu ile NEK risk faktörleri karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmiş. Gebelik yaş, doğum tartısı, anne yaşı, Apgar skoru, erkek cinsiyet, plasental ayrışma, pnömotoraks, solunum sıkıntısı sendromu, ekzojen sürfaktan uygulanması ve tedavi gerektiren PDA' nın, NEK açısından risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da NEK tanılı olguların geriye yönelik incelemesinde 5. dakika Apgar skorlarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu saptadık. Youn ve ark. (134), 2326 ÇDDA' lı yenidoğanı kapsayan çalışmasında, NEK tanısı alan 149 yenidoğanda doğumda resüsitasyon ihtiyacının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu tespit edilmiş. Biz de NEK olgularında, NEK olmayanlara göre doğumda canlandırma gereksiniminin daha fazla görüldüğünü tespit ettik. Özduğan ve ark. (10) prematüre yenidoğanlarda NEK' in natal risk faktörlerinden 5. dakikadaki Apgar skorunun kesin NEK olgularında kontrol grubuna göre düşük olduğunu ve canlandırma gereksiniminin daha fazla olduğunu tespit etmişler. Josephson ve ark. (64) çalışmasında NEK ve kontrol olgularının doğum hematokritlerinin ortalamaları karşılaştırılmış, aralarında fark olmadığını belirtmiştir. Bizim çalışmamızda ise NEK grubunun doğum hematokriti ortalaması kontrol grubuna göre daha düşük saptandı.

Term yenidoğanlarda NEK gelişimi ile ilişkili potansiyel risk faktörlerinin konjenital kalp hastalığının yanısıra perinatal asfiksi, hipoglisemi, polisitemi, solunum sıkıntısı, uzamış ishal olduğu Kafetsiz ve ark. (135)' nın derlemesinde bildirilmiştir. Çalışmamızda NEK olgularında kontrol grubuna göre RDS ve hipoglisemi daha fazla görüldü; fakat polisitemi açısından fark yoktu. Boo ve ark. (136) çalışmalarında sürfaktan tedavisinin, PDA nedeniyle indometazin verilmesinin, konjenital pnömoninin artmış NEK riski ile ilişkili olduğu, intrapartum antibiyotik verilmesinin ise NEK gelişme riskini azalttığı belirtilmiştir. Salhab ve ark. (124), ADDA yenidoğanların geriye yönelik değerlendirildiği çalışmasında, RDS, akciğer kanaması, PDA, ağır İVK, ağır PR gibi hastalıklar açısından NEK ile kontrol vakaları arasında bir fark görülmezken; kültür pozitifliği saptanan nozokomiyal sepsis ve BPD' nin NEK olgularında daha fazla görüldüğü ve daha uzun süre mekanik ventilasyonda kaldığını raporlamıştı. Biz de NEK grubunda BPD, RDS, kültür pozitifliği bulunan sepsisin kontrol grubuna göre daha fazla görüldüğünü tespit ettik. Figueras-Aloy ve ark. (137)' nın 34 hafta ve üzeri doğan, hemolitik hastalık nedeniyle İVİG alan yenidoğanların, almayanlara göre daha

sıklıkla NEK geliştirdiği, NEK vakalarının %40' ının acil cerrahi girişim gerektirdiği, 2 vakanın da ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir. Yang ve ark. (138) 2016 yılında yayınladığı term yenidoğanlarda hemolitik hastalıklarda uygulanan İVİG tedavisinin NEK sıklığına olan etkisini araştıran çalışmasında, İVİG tedavisinin NEK riskini artırdığını fakat mortalite riskini artırmadığını bildirmişlerdir. Biz de NEK tanılı yenidoğanlarda İVİG verilme sıklığının daha fazla olduğunu saptadık. Yaşamın ilk 72 saatinden sonra ortaya çıkan trombositopeni tablosunun çoğunun sebebinin geç başlangıçlı sepsis ya da NEK olduğu bilinmektedir (139). Çalışmamızda da trombositopeninin NEK grubunda daha fazla görüldüğünü saptadık. Paul ve ark. (81) çalışmalarında hem transfüzyon gerektiren anemi sıklığı hem de transfüzyon sayısı açısından NEK grubunun, NEK olmayanlara göre daha riskli olduğunu göstermişlerdir. Beeby ve ark. (50) pnömotoraks, umblikal arter katateri varlığı, bilirübin üst düzeyi bakımından NEK olgularında kontrol grubuna göre fark bulunmamış olmasına karşın; NEK grubunda mortalitenin daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir. Biz hava kaçağı sendromu ve hiperbilirübinemi açısından NEK grubunda kontrol grubuna göre fark saptamadık; fakat umblikal katater, santral venöz katater varlığının NEK tanılı yenidoğanlarda daha yüksek olduğunu tespit ettik. Stritzke ve ark. (66), NEK'ten 48 saat öncesinde transfüzyon yapılan yenidoğanların, aldığı eritrosit transfüzyon sayısının kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Özduğan ve ark. (10)' nın NEK tanılı prematüre yenidoğanlarda yapılan tez çalışmasında da, NEK gelişiminden 48 saat öncesinde kan transfüzyonu alma durumunun kontrol grubuna anlamlı derecede fazla olduğu belirtilmiştir. Biz de transfüzyon gerektiren aneminin ve kan transfüzyonu alma sayısının NEK grubunda kontrol gruba göre daha fazla görüldüğünü tespit ettik.

Özduğan ve ark. (10)' nın çalışmasında, kesin NEK vakalarında kontrol grubuna göre daha fazla İVK, BPD, RDS, kültür pozitif sepsis, hipotermi, anemi, kan gazı bozukluğu, asidoz, alkaloz, hiperkarbi, hipomagnezemi, trombositopeni, hipotansiyon, pozitif inotrop gerektiren hipotansiyon, santral kateter varlığı, umblikal kateter varlığı, PR olduğu, daha uzun süre oksijen, CPAP ve mekanik ventilatörde kaldıkları, daha uzun süre hastanede yattıkları ve mortalitelerinin daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da kan gazı bozukluğu, kan gazında asidoz, alkaloz, hiperkarbi, hipotansiyon, pozitif inotrop gerektiren hipotansiyon ve sıvı yüklemesi, PR, NEK grubu olgularında daha fazla görüldü. Nekrotizan enterokolitli olguların daha uzun süre oksijen, CPAP ve mekanik ventilatör tedavisi aldıkları, daha uzun süre hastanede kaldıkları ve mortalitelerinin de daha yüksek olduğu tespit edildi. Probiyotiklerin NEK gelişimi üzerine olan etkisini araştıran Lin ve ark. (140), 1500gr altı yenidoğanlarda

probiyotik verilen grupta anlamlı derecede daha az NEK görüldüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda probiyotik çeşidi açısından bir ayrım yapılmamıştı ve gruplar arasında herhangi bir fark saptanmadı. Singh ve ark. (69), NEK ortaya çıkmadan 96 saat içinde transfüzyon alan yenidoğanların NEK hematokritlerinin, kontrol grubunun hematokrit ortalamalarına göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada eritrosit transfüzyonu ile NEK ilişkisi değerlendirilmiş ve transfüzyondan 24 ve 48 saat öncesinde transfüze edilmiş yenidoğanlarda NEK ile ilişki olduğu belirtilirken, 96 saat öncesinde transfüzyon alan yenidoğanlarda NEK ilişkisi bulunamamıştır. Çalışmamızda da NEK olgularının hematokrit ortalamaları, kontrol grubunda, NEK grubunun tanı günü ortalamasına denk gelen günlerdeki hematokrit ortalamalarına göre daha düşük olduğu saptandı. El Dib ve ark. (2)‘ nın 6 yıllık süre içinde YYBÜ’ne kabul edilen düşük doğum ağırlıklı 747 yenidoğanın değerlendirildiği çalışmasında, 25 NEK vakasının tanı alma günü ortalamalarının 22 gün olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda, ÇDDA yenidoğanların NEK tanısını ortalama 20 günlük iken aldıkları saptandı. Ek olarak NEK grubu olgularının daha sık TDP ihtiyacı gösterdiğini tespit ettik. Özduğan ve ark. (10) ‘nın kesin NEK vakaları ile kontrol grubunun postnatal risk faktörleri açısından değerlendirildiği multivaryant analizde hipotermi olmamasının, hipomagnezemi bulunmamasının, anemi olmamasının ve mekanik ventilatörde kalma süresinin az olmasının NEK’ ten koruyucu olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise BPD’ nin NEK’i 15 kat, kan gazında hiperkarbi görülmesinin güvenilirliği düşük olmakla birlikte NEK’i 57 kat artırdığı, hipomagnezeminin 8 kat, hipogliseminin ise 6,9 kat artırdığı; kan gazında asidozun bulunmamasının ise NEK’ ten koruyucu olduğu tespit edildi.

Eritrosit transfüzyonu ile NEK arasında ilişkinin tanımlanmasının ardından, TİNEK üzerinde çalışma ve araştırmaların yapılabileceği yeni alan açılmıştır. Nekrotizan enterokolit ile TİNEK patogenezi benzerlik göstermektedir. NEK ve kontrol grupları için değerlendirdiğimiz parametreleri, TİNEK ve transfüzyondan bağımsız NEK olguları için de karşılaştırdık. Risk faktörleri bize hem oluşum mekanizması açısından, hem de koruyucu önlemlerin tespiti açısından yol gösterici olacaktır.

Transfüzyon ilişkili NEK ile transfüzyondan bağımsız NEK’ in demografik özellikler açısından değerlendirmemizde; TİNEK olgularının gebelik haftası ile TİNEK dışı olgular arasında fark saptanmadı. Literatürde de çalışmaların bir kısmında gebelik açısından fark saptanmazken (2, 8), bazı çalışmalarda ise TİNEK grubunun gebelik yaşı ortalamasının daha düşük olduğu belirtilmiştir (64-66). Doğum tartısı açısından bizim çalışmamızda da El-Dib ve

ark. (2) çalışması ile uyumlu şekilde, TİNEK ve transfüzyondan bağımsız NEK grubu arasında fark saptanmadı. Transfüzyon ilişkili NEK olgularının transfüzyondan bağımsız NEK tanılı olgulara göre daha düşük doğum tartısı ortalamasının bulunduğunu gösteren yayınlar da bulunmaktadır (64-66). Josephson ve ark. (64) çalışmalarında TİNEK olguların doğum hematokritlerinin diğer gruba göre daha düşük ortalamaya sahip olduğunu göstermişlerdir. Biz TİNEK olguları ile transfüzyondan bağımsız NEK olguları arasında doğum hematokritleri açısından fark saptamadık. Blau ve ark. (65) transfüzyona bağlı NEK, transfüzyondan bağımsız NEK ve hiç transfüzyon almamış NEK grubu arasında İUBG açısından fark olmadığını belirtmiştir. Biz de İUBG açısından alt gruplar arasında anlamlı fark saptamadık. Ek olarak TİNEK grubu doğum boyu ortalaması ve doğum baş çevresi ortalaması açısından ise alt gruplar arasında fark saptanmadı.

Transfüzyon ilişkili NEK yeni tanımlanan ve araştırmaya elverişli bir klinik durum olmakla birlikte yapılan çalışmalarda prenatal faktörlerin karşılaştırıldığı çalışmalar sınırlıdır. El-Dib ve ark. (2)‘ nın 14 TİNEK vakası ve transfüzyondan bağımsız 11 NEK vakasının karşılaştırıldığı çalışmasında prenatal faktörlerden, koryoamniyonit ve antenatal steroid kullanımı ele alınmış ve her iki parametrenin de TİNEK grubunda daha sık görülmekle birlikte istatistiksel anlamda fark bulunmadığı bildirilmiştir. Blau ve ark. (65)‘ nın çalışmasında ise prenatal faktörlerden preklampsi üç grup arasında karşılaştırılmış; transfüzyon ilişkili akut intestinal hasar, transfüzyondan bağımsız NEK ve hiç transfüze edilmemiş NEK olguları arasında fark görülmemiştir. Bizim çalışmamızda preklampsi, eklampsi, koryoamniyonit ve antenatal steroid kullanımına ek olarak eklampsi, annede kronik hipertansiyon öyküsü, anne yaşı, annede diyabet, sigara kullanımı, ilaç kullanımı öyküsü, annede İYE, EMR, plasental ayrışma, antenatal kanama, çoğul gebelik, tokoliz uygulanması, doppler kan akım bozukluğu ve yardımcı üreme tekniği kullanımı da değerlendirildi. Yalnızca anne yaşı ortalamasını TİNEK olgularında, transfüzyondan bağımsız NEK olgularına göre düşük saptadık. Diğer parametreler açısında alt gruplar arasında fark saptamadık.

Doğum özelliklerinden yenidoğanın dış merkezde doğup doğmamasının, TİNEK ve transfüzyondan bağımsız NEK olguları için fark oluşturmadığı bir yayında bildirilmiştir (65). Biz de çalışma alt grupları arasında doğum yeri açısından fark bulmadık. Doğum şeklinin de TİNEK açısından risk faktörü oluşturmadığı yayınlanmıştır (2,64,65). Stritzke ve ark. (66)‘ nın çalışmasında, TİNEK olgularının 5. dakika Apgar puanının daha düşük olduğu gösterilmiş; fakat diğer yayınlarda Apgar puanları açısından gruplar arasında fark olmadığı ortaya

konmuştur (8,64,65). Oysa yenidoğanın sistematik olarak değerlendirmesinde kullanılan Apgar, doğumun hemen sonrasında pratik bir yöntemdir. Biz de literatürle uyumlu olarak 5. dakika Apgar puanının çalışma alt grupları arasında farklı olmadığını saptadık. Doğum sonrası canlandırma gereksinimi açısından TİNEK ve transfüzyondan bağımsız NEK grubu arasında Blau ve ark. (65) çalışmasıyla uyumlu şekilde fark olmadığını tespit ettik.

Transfüzyon ilişkili NEK tanılı yenidoğanların transfüzyondan bağımsız NEK nedeniyle takip edilen yenidoğanlardan postnatal özellikler açısından farklılıklarını ele alan çalışmalar değerlendirildiğinde; Josephson ve ark. (64) çalışmasında İVK, PDA, kültür pozitif sepsis, santral venöz katater takılması ele alınmış ve hepsi transfüzyon bağımsız NEK olgularına göre daha fazla görülmüş, hastanede kalış süresinin de daha uzun olduğu belirtilmiş. Fakat TİNEK grubunun transfüzyondan bağımsız NEK olgularına göre gebelik haftası medyan değeri 5 hafta daha düşük, doğum tartılarının medyan değerleri neredeyse yarısı kadar düşük olduğu bu çalışmada önemli bir özelliktir. Bizim çalışmamızda alt gruplar arasında İVK, PDA, kültür pozitif sepsis, santral venöz katater takılması gibi özelliklerde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Hastanede yatış süresi ortalaması TİNEK grubunda yaklaşık 1 hafta fazla olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi. El Dib ve ark. (2) TİNEK grubu ile doğum tartısı ve gebelik haftaları itibarıyla benzer özellikte olan transfüzyondan bağımsız NEK olguları arasında transfüzyon sayıları açısından farkın bulunmadığını, umblikal arter takılma sıklıklarının benzer olduğunu ve gerek oksijen aldıkları gün sayısı gerekse mekanik ventilatörde kaldıkları gün sayısı açısından fark olmadığını belirtmişlerdir. Ölüm oranlarında da istatistiksel fark saptanmadığı aktarılmıştır. Krimmel ve ark. (67) gebelik haftaları 25 ile 32 hafta arasındaki en az 60 ml/kg/gün miktarında beslenen ve transfüzyon ihtiyacı gösteren yenidoğanları transfüzyon esnasında beslenen ve beslenmeyen olarak iki gruba ayırmış. Bu yenidoğanların transfüzyon öncesinde ve transfüzyondan sonraki ilk beslenme için yarım saat öncesi ve sonrası mezenterik ortalama, sistolik doruk ve diyastol sonu kan akımları Doppler USG ile ölçülmüş. Mezenterik kan akımının henüz transfüzyon almamış anemik yenidoğanlarda beslenmeye yanıt olarak arttığı tespit edilmiş. Bu sonuçtan yola çıkarak transfüzyon verilmesinin hemen ardından beslenme sonrasında ortaya çıkması beklenen yanıttaki yetersizliğin TİNEK gelişimine sebep olabileceği ihtimalini ortaya koymuşlardır. Yine El Dib ve ark. (2) çalışmasında 2500gr altında YYBÜ'lerine kabul ettikleri yenidoğanlar arasında, transfüzyon esnasında beslenmeye ara verilme uygulamasının öncesi ve sonrası karşılaştırmada NEK gelişiminde anlamlı azalmanın olduğu sonucu çıkmıştır. Bizim çalışmamızda bunlara ek olarak kan değişimi gerektiren hiperbilirübinemi, RDS, TDP verilmesi, İVİG uygulaması, kan gazında bozukluk (asidoz,

alkaloz ve hiperkarbi), hava kaçağı sendromu, hipomagnezemi, hipoglisemi, polisitemi, trombositopeni, hipotansiyon, pozitif inotrop gerektiren hipotansiyon, sıvı yüklemesi, hipotermi, probiyotik verilmesi, prematüre retinopatisi, cerrahi gerektiren NEK, CPAP'ta kalma süresi de ele alınmıştır. Çalışmamızda İVİG verilmesi, trombositopeni, hipotansiyon, pozitif inotrop gerektiren hipotansiyon, sıvı yüklenmesi, kan transfüzyonu sayısı, hipotermi açısından TİNEK olguları transfüzyondan bağımsız NEK olgularına göre daha riskli çıkmıştır, daha uzun süre mekanik ventilatörde kalmışlardır. Mortalite de TİNEK olgularında transfüzyondan bağımsız NEK olgularına göre 3 kat daha fazla oranda görülmüştür. Mally ve ark. (8)' nın çalışmasında TİNEK grubunun NEK hematokriti ortalamasının, transfüzyondan bağımsız NEK grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Biz de TİNEK grubunun NEK hematokriti ortalamasının transfüzyondan bağımsız NEK grubuna göre daha düşük olduğunu saptadık. Literatürde TİNEK olgularında NEK, transfüzyondan bağımsız olgulara göre hayatın daha geç döneminde görülmektedir (8, 12, 64-66, 81). Biz de TİNEK olgularının transüzyondan bağımsız NEK olgularına göre daha geç NEK tanısı aldıklarını tespit ettik. Ek olarak NEK atak sayısı ortalamasının TİNEK grubunda transfüzyondan bağımsız NEK grubuna göre daha fazla olduğunu tespit ettik. TİNEK için risk faktörlerinin çok değişkenli analizde ele alınması sonucunda NEK hematokritlerinin yüksek olması ve mekanik ventilatörde kalma sayısının az olması TİNEK için koruyucu faktör olduğu ve kan transfüzyon alımının TİNEK'i 1,3 kat artırdığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları retrospektif olması, beslenme kayıtlarındaki yetersizlikten dolayı olguların beslenme verilerinin değerlendirilememesi, çalışma olgularının kan transfüzyonu ve İVİG verilmesi açısından heterojen gruplardan oluşması ve bunları ayrı değerlendirebilmek için yeterli sayıda hasta bulunmamasıydı.

Çalışmamız sonucunda TİNEK'li hastaların NEK oldukları zaman hematokritleri düşük ve yapılan transfüzyon sayıları daha fazla saptandı. Anemi ve buna bağlı gelişen iskeminin NEK' in nedeni olabileceği bilinmektedir. Bu vakalarda anemi nedeniyle mi yoksa transfüzyona mı bağlı NEK geliştiği konusu hala netlik kazanmamıştır. Bu konuda prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi YYBÜ' ne Ocak 2008 ile Aralık 2014 tarihleri arasında yatan ve 1500 gr altında ağırlıkla doğan prematüre yenidoğanlar içerisinden Evre 2 ve üzerinde NEK tanılı olgular, kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Nekrotizan enterokolit tanılı olgular ise tanının konulmasından 48 saat öncesine dek transfüzyon alma durumuna göre TİNEK ve transfüzyondan bağımsız NEK olmak üzere alt gruplara ayrıldı. Ünitemizde 7 yıllık geriye dönük incelemede ÇDDA yenidoğanlarda kesin NEK' in ortaya çıkış oranı %28,7 idi. Transfüzyon ilişkili NEK oranı ise çalışmaya alınan NEK olguları içinde %33 olarak bulundu.

1- NEK grubu olgular demografik özelliklerden gebelik haftası, doğum tartısı, doğum boyu ve doğum baş çevresi açısından kontrol grubuna göre daha küçüktü.

2- NEK olgularında prenatal risk faktörlerinden; annede İYE, koryoamniyonit, ablasyo plasenta, tokolitik uygulanması ve Doppler kan akımında bozukluk kontrol grubuna göre daha fazla görüldü.

3- Doğuma ait özelliklerden 5. dakika Apgar skoru ve doğum hematokriti ortalaması NEK grubunda, kontrol grubuna göre daha düşüktü.

4- NEK grubunda doğumda canlandırma gereksinimi kontrol grubuna göre daha fazlaydı.

5- NEK grubu olgularda doğum sonrası sorunlardan, tedavi gerektiren PDA, BPD, RDS Tip 1, kültür pozitif sepsis, hipotermi, transfüzyon gerektiren anemi, kan gazında bozukluk, asidoz, alkaloz, hiperkarbi, hipomagnezemi, hipoglisemi,

trombositopeni, hipotansiyon, pozitif inotrop gerektiren hipotansiyon, PR kontrol grubu olgulara göre daha sık görüldü.

6- Nekrotizan enterokolitin görülme yaşı ortalama 20 gün idi.

7- Kan transfüzyonu sayısı NEK grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti.

8- Nekrotizan enterokolit olguları, doğum sonrası TDP ve İVİG verilmesi, sıvı yüklemesi, santral venöz ve umblikal katater takılması açısından kontrol grubuna göre daha fazla risk altındaydı.

9- Oksijen tedavisi, mekanik venilatörde kalma süresi, hastanede kaldığı süre NEK grubunda kontrol grubuna göre daha uzundu.

10- Nekrotizan enterokolit gelişme riskini annede İYE olması 6,6 kat, tokolitik uygulanması 6 kat, ablasyo plasenta varlığı 21 kat, Doppler kan akımı bozukluğu 5,4 kat, BPD 15,4 kat, kan gazında hiperkarbi 57,9 kat, hipomagnezemi 8,3 kat, hipoglisemi ise 6,9 kat artırmaktaydı.

11- Kan gazında asidoz olmamasının NEK için koruyucu faktör olduğu belirlendi.

12- Transfüzyon ilişkili enterokolit olgularında prenatal risk faktörlerinden yalnızca anne yaşı ortalaması transfüzyondan bağımsız nekrotizan enterokolit grubuna göre daha düşüktü.

13- TİNEK olgularının NEK hematokritleri ortalaması transfüzyondan bağımsız NEK grubuna göre daha düşüktü. Nekrotizan enterokolit ise daha geç ortaya çıkmaktaydı. Nekrotizan enterokolit atak sayısı TİNEK grubunda transfüzyondan bağımsız NEK grubuna göre daha fazlaydı.

14- Transfüzyon ilişkili enterokolit olgularına transfüzyon ilişkisiz nekrotizan enterokolit grubuna göre daha fazla İVİG ve eritrosit transfüzyonu verildi ve daha fazla sıvı yüklemesi ve pozitif inotrop desteği yapıldı.

15- Trombositopeni, hipotansiyon, hipotermi görülmesi TİNEK grubunda transfüzyondan bağımsız nekrotizan enterokolit grubuna göre daha fazlaydı.

16- Transfüzyon ilişkili nekrotizan enterokolit olgularının mekanik ventilatörde kalma süresi, transfüzyondan bağımsız nekrotizan enterokolit olgularına göre daha uzundu.

17- Ölümün TİNEK grubunda transfüzyondan bağımsız nekrotizan enterokolit grubuna göre daha fazla görüldüğü tespit edildi.

18- Kan transfüzyon sayısı TİNEK görülme riskini 1,3 kat artırmaktaydı.

19- Nekrotizan enterokolit hematokritinin düşük olmamasının TİNEK için koruyucu faktör olduğu tespit edildi.

20- Mekanik ventilatörde kalma süresinin uzunluğunun TİNEK için risk faktörü olduğu belirlendi.

ÖZET

Nekrotizan enterokolit yenidoğan yoğun bakım ünitesinde en sık görülen gastrointestinal acil durumudur ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biridir. Bu gerçeğe rağmen risk faktörleri tam olarak açıklanabilmiş değildir. Amacımız özellikle literatürde son 20 yıl içinde üzerinde durulan eritrosit transfüzyonu ile nekrotizan enterokolit ilişkisini araştırmak, aynı zamanda transfüzyon ilişkili enterokolit ile transfüzyondan bağımsız enterokolit arasında risk faktörleri açısından farklılıkları değerlendirmektir.

Ocak 2008 ile Ocak 2015 tarihleri arasında yatırılan çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar retrospektif olarak incelendi, 120 kesin nekrotizan enterokolit tanılı yenidoğan Grup 1 olarak belirlendi. Nekrotizan enterokolit olguları tanı öncesi 48 saat içerisinde eritrosit transfüzyonu verilme durumuna göre 40 olgu ile transfüzyon ilişkili nekrotizan enterokolit tanısıyla Grup 1a olarak, geriye kalan 80 vaka transfüzyondan bağımsız nekrotizan enterokolit başlığı altında Grup 1b olarak tanımlandı. Nekrotizan enterokolit tanısı olmayan 92 kontrol grubu vakası Grup 2 olarak tanımlandı. İleri derecede prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda nekrotizan enterokolit görülme sıklığı %28, mortalite oranı ise %25' tir. Grup 1 olgular Grup 2' ye göre daha küçük gebelik haftası ile doğmuşlardı ve daha düşük doğum tartısı, boyu ve baş çevresine sahiplerdi. Annede idrar yolu enfeksiyonu, koryoamnionit, ablasyo plasenta, tokolitik kullanımı, Doppler kan akım bozukluğu ve doğumda resüsitasyon gereksinimi Grup 1' de daha yüksek iken, Grup 2' ye kıyasla doğum hematokriti ve 5. Dakika Apgar skoru daha düşüktü. Grup 1'de patent duktus arteriozus, bronkopulmoner displazi, solunum sıkıntısı sendromu, sepsis, hipotermi, anemi, taze donmuş plazma ve intravenöz

immünglobulin tedavisi, kan gazında bozukluk, hipomagnezemi, hipoglisemi, trombositopeni, hipotansiyon, eritrosit transfüzyonu sayısı, sıvı yüklemesi, santral venöz kateter, umblikal kateter, prematüre retinopatisi Grup 2' ye göre daha sık görüldü, oksijen ve mekanik ventilasyon tedavi süresi, hastanede yatış süresi de daha uzundu. Lojistik regresyon analizinde NEK görülme riskini annede idrar yolu enfeksiyonu 6,6 kat, tokoliz ygulaması 6 kat, ablasyo plasenta 21 kat, Doppler kan akımı bozukluğu 5,4 kat, BPD 15,4 kat, hiperkarbi 57 kat, hipomagnezemi 8,3 kat, hipoglisemi 6,9 kat artırmaktaydı. Kan gazında asidoz olmamasının NEK için koruyucu olduğu belirlendi. Grup 1a olgularında Grup 1b'ye göre anne yaşı ortalaması, nekrotizan enterokolit hematokriti daha düşüktü, daha geç nekrotizan enterokolit ortaya çıkmaktaydı ve ortalama nekrotizan enterokolit atak sayısı daha fazlaydı. İntravenöz immünglobulin, sıvı yüklemesi, hipotansiyon sebebiyle pozitif inotrop verilmesi ve eritrosit transfüzyonu tedavileri, trombositopeni, hipotansiyon, hipotermi Grup 1a olgularında Grup 1b' ye göre daha sık görülmekteydi, mekanik ventilasyon süreleri daha uzundu. Ölüm oranının da Grup 1a olgularında Grup 1b'ye göre daha fazla olduğunu tespit ettik. Nekrotizan enterokolit hematokritinin düşük olmaması TİNEK için koruyucu faktör olduğu, mekanik ventilatör süresinin uzamasının TİNEK riskini artırdığı, kan transfüzyonunun TİNEK riskini 1,3 kat artırdığı tespit edildi.

Çalışmamız sonucunda TİNEK'li hastaların NEK oldukları zaman hematokritleri düşük bulundu ve yapılan kan transfüzyon sayıları daha fazla saptandı. Anemi ve buna bağlı gelişen iskeminin NEK' in nedeni olabileceği bilinmektedir. Bu vakalarda anemi nedeniyle mi yoksa transfüzyona mı bağlı NEK geliştiği konusu hala netlik kazanmamıştır. Bu konuda prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Nekrotizan enterokolit, transfüzyon ilişkili nekrotizan enterokolit, prematüre

THE ASSOCIATION OF RED BLOOD CELL TRANSFUSIONS WITH NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN PREMATURE INFANTS

SUMMARY

Necrotising enterocolitis is the most common acquired gastrointestinal emergency in the neonatal intensive care unit and it is one of the most important cause of mortality and morbidity among low birthweight infants. Despite this fact, risk factors are not fully elucidated yet. Our aim is researching the association of red blood cell transfusions with necrotising enterocolitis that is suspected and reported especially last 20 years in the literature, also evaluating risk factor differences between transfusion related and transfusion independent necrotising enterocolitis.

Very low birthweight infants with definite necrotising enterocolitis that are hospitalised between January 2008 and January 2015, are scanned retrospectively, 120 infants defined as Group 1. It is divided into two subgroups; 40 infants are defined as Group 1a if they are transfused within 48 hours before the diagnosis and rest of them is defined as Group 1b. Control group of 92 infants without necrotising enterocolitis is defined as Group 2. Incidence of necrotizing enterocolitis in very low birthweight infants whose gestation before 32 weeks was found %28 and mortality rate was %25. Group 1 had smaller gestational age, birth weight, length and head circumference length, maternal urinary tract infection, chorioamnionitis, abruptio placentae, tocolytic usage, Doppler blood flow abnormality and resuscitation need after birth were higher, level of birth hematocrit and Apgar score in 5 minute were lower than Group 2. Patent ductus arteriosus, bronchopulmonary dysplasia, respiratory distress syndrome,

sepsis, hypothermia, anemia, fresh frozen plasma and intravenous immunoglobulin treatment, blood gas abnormality, hypomagnesemia, hypoglycemia, thrombocytopenia, hypotension, number of red blood cell transfusion, fluid load, central venous catheter, umblical catheter, retinopathy of premature were more frequently seen, time of oxygen treatment and mechanical ventilation, length of stay in hospital was longer and mortality rate was higher in Group 1 than Group 2. Mother age and hematocrit level of necrotising enterocolitis was lower in Group 1a cases and onset of necrotising entercolitis was later than Group 1b. Intravenous immunoglobulin, fluid load, positive inotrope support for hypotension, red blood cell transfusion treatment were more frequently in Group 1a than Group 1b. Also thrombocytopenia, hypotension, hypothermia were higher, mechanical ventilation time was longer and lastly mortality rate was higher in Group 1a than Group 1b.

In conclusion, hematocrit levels of transfusion associated necrotising enterocolitis cases were lower than transfusion independent necrotising enterocolitis in necrotising enterocolitis illness time, and they also transfused more frequently. It is known that anemia and anemia dependent ischemia is causative for necrotising enterocolitis. Uncertainty still remains for whether the occuring problem comes from anemia or transfusion exposure in these cases. There is need for more prospective studies in this subject.

Keywords: Necrotising enterocolitis, transfusion associated necrotising enterocolitis, prematüre infant

KAYNAKLAR

1. Obladen M. Necrotizing enterocolitis-50 years of fruitless search for the cause. Neonatology 2009;96(4):203-10.

2. El-Dib M, Narang S, Lee E, Massaro AN, Aly H. Red blood cell transfusion, feeding and necrotizing enterocolitis in preterm infants. J Perinatol 2011;31(3):183-7.

3. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Tuttle D. Necrotizing enterocolitis and spontenous intestinal perforation. In: Gomella TL (Editor). Neonatology: Management, Proceures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. 7th ed. McGraw Hill Co; 2009:590-6.

4. Can G, İnce Z. Preterm doğanlar, intrauterin büyüme geriliği, makrozomi, çoğul gebelikler. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). Pediatri'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2010:367-86.

5. Warner B. Necrotizing Enterocolitis. In: Rudolph CD (Editor). Rudolph's pediatrics. 22nd ed: Mc Graw Hill Co; 2011:631-9.

6. Strauss RG. Anaemia of prematurity: pathophysiology & treatment. Blood Rev 2010;24(6):221-5.

7. Oygür N. Nekrotizan enterokolit. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). Neonatoloji'de. Ankara: Alp Ofset; 2004. p. 552-56.

8. Mally P, Golombek SG, Mishra R, Nigam S, Mohandas K, Depalhma H, et al. Association of necrotizing enterocolitis with elective packed red blood cell transfusions in stable, growing, premature neonates. Am J Perinatol 2006;23(8):451-8.

9. Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. Pediatrics 2012;129(3):529-40.

10. Özduğan Z. Nekrotizan enterokolit olgularının geriye dönük olarak değerlendirilmesi ve risk faktörlerinin araştırılması (Tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2014.

11. Acunaş B. Eritrosit hastalıkları. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). Neonatoloji'de. Ankara: Alp Ofset; 2004:581-601.

12. Christensen RD, Lambert DK, Henry E, Wiedmeier SE, Snow GL, Baer VL, et al. Is "transfusion-associated necrotizing enterocolitis" an authentic pathogenic entity? Transfusion 2010;50(5):1106-12.

13. Fanaroff AA. Neonatal mortality and morbidity In: Rudolph CD (Eds). Rudolph's Pediatrics. 22nd ed: McGraw-Hill Co; 2011.

14. You D, Hug L, Ejdemyr S, Beise J, Idele P. Levels & trends in child mortality report 2015. WHO, 2015.

15. Carlo WA. Prematurity and intrauterine growth restriction In: Kliegman RM, Behrman RE (Eds). Nelson Textbook Of Pediatrics. 1. 20th ed. Canada: Elsevier, Inc.; 2015:821-30.

16. Dubowitz LM, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. J Pediatr 1970;77(1):1-10.

17. Sabancı N. Fizik muayene. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). Neonatoloji'de. Ankara: Alp Ofset; 2004:113-21.

18. 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(3):417-23.

19. Wilker RE. Hypoglycemia and hyperglycemia. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Hansen AR, Stark AR (Eds). Manual Of Neonatal Care. 7th ed. China: Lippincott Williams & Wilkins; 2012:284-96.

20. James A. Taylor JAW, and David Woodrum. Routine newborn care. In: Gleason CA, Devaskar SU (Eds). Avery's Diseases Of The Newborn. 9th ed. United States of America: Elsevier Inc.; 2012:300-15.

21. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Tuttle D. Temperature regulation. In: Gomella TL (Editor). Neonatology: Management, Proceures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs 7th ed. McGraw Hill Co; 2009:65-70.

22. Aslan Y. Genel Bakım. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). Neonatoloji'de. Ankara: Alp Ofset; 2004:150-65.

23. Carlo WA, Ambalavanan N. Respiratory tract disorders. In: Kliegman RM, Behrman RE, (Eds). Nelson Textbook Of Pediatrics. 1. 20th ed. Canada: Elsevier, Inc.; 2015:849-57.

24. Çoban A, İnce Z. Yenidoğanda Solunum Sorunları. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). Pediatri'de. 1. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2010:423-52.

25. Perk Y. Prematüre apnesi. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). Neonatoloji'de. Ankara: Alp Ofset; 2004:758-9.

26. Carlo WA, Ambalavanan N. Intracranial–intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia. In: Kliegman RM, Behrman RE (Eds). Nelson Textbook Of Pediatrics. 1. 20th ed. Canada: Elsevier, Inc; 2015:834-7.

27. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. J Pediatr 1978;92(4):529-34.

28. Akman İ, Galip N. Pretermde germinal matriks intraventriküler kanama. İst Tıp Fak Derg 2011;74(2):43-6.

29. Jobe AH. Bronchopulmonary dysplasia In: Rudolph CD (Editor). Rudolph's Pediatrics: The McGraw-Hill Co; 2011:647-52.

30. Tansuğ N. Kronik akciğer hastalığı (bronkopulmoner displazi). Yurdakök M, Erdem G (Editörler). Neonatoloji'de. Ankara: Alp Ofset; 2004:495-9.

31. Campomanes AGdA, Binenbaum G, Quinn GE. Disorders of The Eye. In: Gleason CA, Devaskar SU (Eds). Avery's Diseases Of The Newborn. 9th ed. United States of America: Elsevier Inc.; 2012:1435-40.

32. Şener EC. Göz Hastalıkları. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). Neonatoloji'de. Ankara: Alp Ofset; 2004:856-64.

33. Fierson WM, Saunders RA, Good W, Palmer EA, Phelps D, Reynolds J, et al. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics 2013;131(1):189-95.

34. Clyman RI. Patent Ductus Arteriosus and Ductus Venosus 2011. In: Rudolph's Pediatric [Internet]. The McGraw-Hill Companies. 22. [615-23].

35. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Tuttle DJ. Patent Ductus Arteriosus. In: Gomella TL (Editor). Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs: McGraw-Hill Education; 2013:800-4.

36. Gürakan B. Patent Duktus Arteriozus. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). Neonatoloji'de. Ankara: Alp Ofset; 2004:513-6.

37. Clyman RI. Patent ductus arteriosus in the preterm ınfant. In: Gleason CA, Devaskar SU, (Eds). Avery's Diseases Of The Newborn. 9th ed. United States of America: Elsevier Inc.; 2012:751-61.

38. Choi BM, Lee KH, Eun BL, Yoo KH, Hong YS, Son CS, et al. Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Pediatrics 2005;115(3):e255-e61.

39. Czernik C, Lemmer J, Metze B, Koehne PS, Mueller C, Obladen M. B-type natriuretic peptide to predict ductus intervention in infants< 28 weeks. Pediatr Res 2008;64(3):286-90.

40. Flynn PA, da Graca RL, Auld PA, Nesin M, Kleinman CS. The use of a bedside assay for plasma B-type natriuretic peptide as a biomarker in the management of patent ductus arteriosus in premature neonates. J Pediatr 2005;147(1):38-42.

41. Sanjeev S, Pettersen M, Lua J, Thomas R, Shankaran S, L'Ecuyer T. Role of plasma B-type natriuretic peptide in screening for hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm neonates. J Perinatol 2005;25(11):709-13.

42. Evans MAPaJR. Acid-Base, Fluid, and Electrolyte Management. In: Gleason CA, Devaskar SU (Eds). Avery's Diseases Of The Newborn. 9th ed. United States of America: Elsevier Inc.; 2012:379-401.

43. Çoban A. Yenidoğanda hematolojik bozukluklar. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). Pediatri'de. 1. 4 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2010:491-504.

44. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. Pediatrics 2005;115(6):1685-91.

45. Glader DCMaB. Erythrocyte disorders in infancy. In: Gleason CA, Devaskar SU, (Eds). Avery's Diseases Of The Newborn. 9th ed. United States of America: Elsevier Inc.; 2012:1080-107.

46. Vamvakas EC, Strauss RG. Meta- analysis of controlled clinical trials studying the efficacy of rHuEPO in reducing blood transfusions in the anemia of prematurity. Transfusion 2001;41(3):406-15.

47. Mizrahi A, Barlow O, Berdon W, Blanc WA, Silverman WA. Necrotizing enterocolitis in premature infants. J Pediatr 1965;66:697-705.

48. 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):1-7.

49. Caplan M. Necrotizing Enterocolitis and Short Bowel Syndrome. In: Gleason CA, Devaskar SU (Eds). Avery's Diseases Of The Newborn. 9th ed. United States of America: Elsevier Inc.; 2012:1022-9.

50. Beeby PJ, Jeffery H. Risk factors for necrotising enterocolitis: the influence of gestational age. Arc Dis Child 1992;67(4 Spec No):432-5.

51. Kliegman RM, Fanaroff AA. Neonatal necrotizing enterocolitis: a nine-year experience. Am J Dis Child 1981;135(7):603-7.

52. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. J Pediatr Surg 2009;44(6):1072-5; discussion 5-6.

53. Rees CM, Eaton S, Pierro A. National prospective surveillance study of necrotizing enterocolitis in neonatal intensive care units. J Pediatr Surg 2010;45(7):1391-7.

54. Rennie JM, Kendall GS. Gastroenterological Problems. A Manual of Neonatal Intensive Care. 5 ed: CRC Press; 2013:273-86.

55. Bolisetty S, Lui K. Necrotizing enterocolitis in full-term neonates. J Paediatr Health Child 2001;37(4):413-4.

56. Bjornvad CR, Thymann T, Deutz NE, Burrin DG, Jensen SK, Jensen BB, et al. Enteral feeding induces diet-dependent mucosal dysfunction, bacterial proliferation, and necrotizing enterocolitis in preterm pigs on parenteral nutrition. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2008;295(5):G1092-103.

57. Ives NK, Mieli-Vergani G, Hadžic´ N, Newell S, Sugarman I, Stringer MD, et al. Gastrointestinal disorders. In: Rennie JM (Editor). Rennie and Roberton's Textbook of Neonatology. 5th ed. China: Elsevier Limited; 2012:708-17.

58. Bailey SM, Hendricks-Munoz KD, Mally PV. Variability in splanchnic tissue oxygenation during preterm red blood cell transfusion given for symptomatic anaemia may reveal a potential mechanism of transfusion-related acute gut injury. Blood transfus 2015:1-6.

59. Yurdakok M. What next in necrotizing enterocolitis? Turk J Pediatr 2008;50(1):1-11.

60. Perk Y, Atasay B, Çetinkaya M. Türk neonatoloji derneği kan ürünleri transfüzyon rehberi: Türk neonatoloji derneği; 2016. Available from: http://www.neonatology.org.tr/images/stories/rehberler2016/kan_urunleri_transfuzyonu.pdf.

61. Mcgrady GA, Rettig PJ, Istre GR, Jason JM, Holman RC, Evatt BL. An outbreak of necrotizing enterocolitis: association with transfusions of packed red blood cells. Am J Epidemiol 1987;126(6):1165-72.

62. Christensen RD. Association between red blood cell transfusions and necrotizing enterocolitis. J Pediatr 2011;158(3):349-50.

63. Bednarek FJ, Weisberger S, Richardson DK, Frantz ID, Shah B, Rubin LP, et al. Variations in blood transfusions among newborn intensive care units. J Pediatr 1998;133(5):601-7.

64. Josephson CD, Wesolowski A, Bao G, Sola-Visner MC, Dudell G, Castillejo MI, et al. Do red cell transfusions increase the risk of necrotizing enterocolitis in premature infants? J Pediatr 2010;157(6):972-8 e1-3.

65. Blau J, Calo JM, Dozor D, Sutton M, Alpan G, La Gamma EF. Transfusion-related acute gut injury: necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates after packed red blood cell transfusion. J Pediatr 2011;158(3):403-9.

66. Stritzke AI, Smyth J, Synnes A, Lee SK, Shah PS. Transfusion-associated necrotising enterocolitis in neonates. Arch Dis Child Fetal and neonatal edition 2013;98(1):F10-4.

67. Krimmel GA, Baker R, Yanowitz TD. Blood transfusion alters the superior mesenteric artery blood flow velocity response to feeding in premature infants. Am J Perinatol 2009;26(2):99-105.

68. Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. Semin Perinatol 2008;32(2):70-82.

69. Singh R, Visintainer PF, Frantz ID, 3rd, Shah BL, Meyer KM, Favila SA, et al. Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants. J Perinatol 2011;31(3):176-82.

70. Siggers RH, Siggers J, Thymann T, Boye M, Sangild PT. Nutritional modulation of the gut microbiota and immune system in preterm neonates susceptible to necrotizing enterocolitis. J Nutr Biochem 2011;22(6):511-21.

71. Grave GD, Nelson SA, Walker WA, Moss RL, Dvorak B, Hamilton FA, et al. New therapies and preventive approaches for necrotizing enterocolitis: report of a research planning workshop. Pediatr Res 2007;62(4):510-4.

72. Sanderson IR. The physicochemical environment of the neonatal intestine. Am J Clin Nutr 1999;69(5):1028s-34s.

73. Marin T, Strickland OL. Transfusion-related necrotizing enterocolitis: a conceptual framework. Adv Neonatal Care 2013;13(3):166-74.

74. Nanthakumar N, Meng D, Goldstein AM, Zhu W, Lu L, Uauy R, et al. The mechanism of excessive intestinal inflammation in necrotizing enterocolitis: an immature innate immune response. PloS one 2011;6(3):e17776.

75. Nowicki P. Intestinal ischemia and necrotizing enterocolitis. J Pediatr 1990;117(1):S14-S9.

76. Nankervis CA, Giannone PJ, Reber KM. The neonatal intestinal vasculature: contributing factors to necrotizing enterocolitis. Semin Perinatol 2008;32(2):83-91.

77. Chun M, Lin HY, Henis YI, Lodish HF. Endothelin induced endocytosis of cell surface et receptors endothelin remains ıntact and bound to the eta receptor. J Biol Chem 1995;270(18):10855-60.

78. Egidy G, Juillerat-Jeanneret L, Korth P, Bosman FT, Pinet F. The endothelin system in normal human colon. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2000;279(1):G211-G22.

79. Clozel M, Fischli W, Guilly C. Specific binding of endothelin on human vascular smooth muscle cells in culture. J Clin Invest 1989;83(5):1758.

80. Nowicki PT, Dunaway DJ, Nankervis CA, Giannnone PJ, Reber KM, Hammond SB, et al. Endothelin-1 in human intestine resected for necrotizing enterocolitis. J Pediatr 2005;146(6):805-10.

81. Paul DA, Mackley A, Novitsky A, Zhao Y, Brooks A, Locke RG. Increased odds of necrotizing enterocolitis after transfusion of red blood cells in premature infants. Pediatrics 2011;127(4):635-41.

82. Antonelou MH, Kriebardis AG, Papassideri IS. Aging and death signalling in mature red cells: from basic science to transfusion practice. Blood transfus 2010;8 Suppl 3:s39-47.

83. Gladwin MT, Kim-Shapiro DB. Storage lesion in banked blood due to hemolysis-dependent disruption of nitric oxide homeostasis. Curr Opin Hematol 2009;16(6):515-23.

84. Stack G, Baril L, Napychank P, Snyder EL. Cytokine generation in stored, white cell-reduced, and bacterially contaminated units of red cells. Transfusion 1995;35(3):199-203.

85. Dominguez KM, Moss RL. Necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol 2012;39(2):387-401.

86. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. Pediatr Clin North Am 1986;33(1):179-201.

87. Miner CA, Fullmer S, Eggett DL, Christensen RD. Factors affecting the severity of necrotizing enterocolitis. J Matern Fetal Neonatal Med 2013;26(17):1715-9.

88. Markel TA, Engelstad H, Poindexter BB. Predicting disease severity of necrotizing enterocolitis: how to identify infants for future novel therapies. J Clin Neonatol 2014;3(1):1-9.

89. de Meij TG, van der Schee MP, Berkhout DJ, van de Velde ME, Jansen AE, Kramer BW, et al. Early detection of necrotizing enterocolitis by fecal volatile organic compounds analysis. J Pediatr 2015;167(3):562-7.

90. Wu SF, Caplan M, Lin HC. Necrotizing enterocolitis: old problem with new hope. Pediatr Neonatol 2012;53(3):158-63.

91. Berdon WE, Grossman H, Baker DH, Mizrahi A, Barlow O, Blanc WA. Necrotizing enterocolitis in the premature infant. Radiology 1964;83:879-87.

92. Barone G, Maggio L, Saracino A, Perri A, Romagnoli C, Zecca E. How to feed small for gestational age newborns. Ital J Pediatr 2013;39:28.

93. Maheshwari A, Carlo WA. Necrotizing enterocolitis. In: Kliegman RM, Behrman RE (Eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 1. 20th ed. Canada: Elsevier Inc.; 2015:869-71.

94. Pierro A, Eaton S, Rees CM, De Coppi P, Kiely EM, Peters MJ, et al. Is there a benefit of peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis in newborn infants? J Pediatr Surg 2010;45(11):2117-8.

95. Pammi M, Abrams SA. Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. The Cochrane Database Syst Rev 2015;2:Cd007137.

96. Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. The Cochrane Library 2013.

97. Moss R, Kalish L, Duggan C, Johnston P, Brandt M, Dunn J, et al. Clinical parameters do not adequately predict outcome in necrotizing enterocolitis: a multi-institutional study. J Perinatol 2008;28(10):665-74.

98. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. J Pediatr 2010;156(4):562-7. e1.

99. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. J Pediatr 1967;71(2):159-63.

100. Bulletin AP. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 2002;77(1):67-75.

101. Hull AD, Moore TR. Hypertensive complications of pregnancy. In: Gleason CA, Devaskar SU (Eds). Avery's Diseases Of The Newborn. 9th ed. United States of America: Elsevier Inc.; 2012:105-10.

102. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. Clin Perinatol 2010;37(2):339-54.

103. İnci M, İnci M, Davarcı M. Gebelikte görülen üriner sistem enfeksiyonları ve tedavisi. Turk Urol Sem 2011;2:124-6.

104. Gilstrap LC, Cunningham FG, Whalley PJ. Acute pyelonephritis in pregnancy: an anterospective study. Obstetrics and gynecology 1981;57(4):409-13.

105. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Tuttle DJ. Respiratory distress syndrome. 2013. In: Neonatology Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs [Internet]. McGraw-Hill Education, LLC. 7. [834-9].

106. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Tuttle D. Intrauterine growth restriction (small for gestational age). In: Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, And Drugs 6th ed. United States: The McGraw Hill Companies; 2009:558-68.

107. Stoll BJ, Shane AL. Infections of the Neonatal Infant. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, III JWSG, Behrman RE (Eds). Nelson Textbook Of Pediatrics. 1. 20th ed. Canada: Elsevier, Inc.; 2016. p. 909-25.

108. Ömeroğlu RE. Yenidoğanda duktus arteriyozus açıklığı. Dağoğlu T, Ovalı F (Editörler). Neonatoloji'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2007:477-80.

109. Prematurity ICftCoRo. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. Arch Ophthalmol 2005;123(7):991.

110. Çoban A, Türkmen M, Gürsoy T. Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Rehberi[İnternet]. Türk Neonatoloji Derneği, 2014. Erişim adresi: http://www.neonatology.org.tr/images/stories/files/makaleler/2015/Sarilik.pdf

111. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Tuttle D. Polycytemia and hyperviscosity. In: Gomella TL (Editor). Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, And Drugs. 7th ed: McGraw-Hill Education; 2013:826-30.

112. Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the neonate. Blood Rev 2008;22(4):173-86.

113. Uhing MR, Kliegman RM. Glucose, calcium and magnesium. In: Fanaroff AA, Fanaroff JM, (Eds). Klaus & Fanaroff's care of the high-risk neonate. 6th ed. United States: Saunders, Elsevier Inc.; 2013:304-5.

114. Bhatt DR, White R, Martin G, Van Marter LJ, Finer N, Goldsmith JP, et al. Transitional hypothermia in preterm newborns. J Perinatol 2007;27 Suppl 2:S45-7.

115. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Tuttle D. Hypotension and shock. In: Neonatology: Management, Procedures, On-call problems, Diseases, and Drugs. 6th ed. United States: The McGraw- Hill Companies; 2009:324-30.

116. Yenidoğanda sıvı ve elektrolit dengesi rehberi [Internet]. Türk Neonatoloji Derneği. 2016. Erişim adresi: http://neonatology.org.tr/images/stories/rehberler2016/sivi_elektrolit_dengesi.pdf.

117. Karaböcüoğlu M. Asit baz metabolizması bozuklukları. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). Pediatri. 1. 3. ed. İstanbul 2002:271-6.

118. Patel BK, Shah JS. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a systemic review. ISRN gastroenterology 2012;2012:562594.

119. Schnabl K-L. Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. World J Gastroenterol 2008;14(14):2142.

120. March MI, Gupta M, Modest AM, Wu L, Hacker MR, Martin CR, et al. Maternal risk factors for neonatal necrotizing enterocolitis. J Materna Fetal Neonatal 2015;28(11):1285-90.

121. Elabiad MT, Harsono M, Talati AJ, Dhanireddy R. Effect of birth weight on the association between necrotising enterocolitis and red blood cell transfusions in <=1500 g infants. BMJ open 2013;3(11):e003823.

122. Lee JY, Park KH, Kim A, Yang HR, Jung EY, Cho SH. Maternal and placental risk factors for developing necrotizing enterocolitis in very preterm infants. Pediatr Neonatol 2016.

123. Luig M, Lui K. Epidemiology of necrotizing enterocolitis–Part II: Risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era: a regional study. J Paediatr Child Health 2005;41(4):174-9.

124. Salhab WA, Perlman JM, Silver L, Sue Broyles R. Necrotizing enterocolitis and neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants <1000 g. J Perinatol 2004;24(9):534-40.

125. Perger L, Mukhopadhyay D, Komidar L, Wiggins-Dohlvik K, Uddin MN, Beeram M. Maternal pre-eclampsia as a risk factor for necrotizing enterocolitis. J Matern Fetal Neonatal 2016;29(13):2098-103.

126. Cetinkaya M, Ozkan H, Koksal N. Maternal preeclampsia is associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Early human development 2012;88(11):893-8.

127. Hack K, Derks J, Elias S, Franx A, Roos E, Voerman S, et al. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. BJOG 2008;115(1):58-67.

128. Been JV, Lievense S, Zimmermann LJ, Kramer BW, Wolfs TG. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. J Pediatr 2013;162(2):236-42 e2.

129. Hammers AL, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: a systematic review with metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2015;212(4):505.e1-.e13.

130. Sood BG, Lulic-Botica M, Holzhausen KA, Pruder S, Kellogg H, Salari V, et al. The risk of necrotizing enterocolitis after indomethacin tocolysis. Pediatrics 2011;128(1):e54-e62.

131. Bauer CR, Morrison JC, Poole WK, Korones SB, Boehm JJ, Rigatto H, et al. A decreased incidence of necrotizing enterocolitis after prenatal glucocorticoid therapy. Pediatrics 1984;73(5):682-8.

132. Kamoji V, Dorling J, Manktelow B, Draper E, Field D. Antenatal umbilical Doppler abnormalities: an independent risk factor for early onset neonatal necrotizing enterocolitis in premature infants. Acta paediatrica 2008;97(3):327-31.

133. Westby Eger S, Kessler J, Kiserud T, Markestad T, Sommerfelt K. Foetal Doppler abnormality is associated with increased risk of sepsis and necrotising enterocolitis in preterm infants. Acta paediatrica 2015;104(4):368-76.

134. Youn YA, Kim EK, Kim SY. Necrotizing enterocolitis among very-low-birth-weight infants in Korea. J Korean Med Sci 2015;30(Suppl 1):S75-80.

135. Kafetzis DA, Skevaki C, Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. Curr Opin Infect Dis 2003;16(4):349-55.

136. Boo N-Y, Cheah I. Risk factors associated with necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Malaysian neonatal intensive care units. Singapore Med J 2012;53(12):826-31.

137. Figueras-Aloy J, Rodriguez-Miguelez JM, Iriondo-Sanz M, Salvia-Roiges MD, Botet-Mussons F, Carbonell-Estrany X. Intravenous immunoglobulin and necrotizing enterocolitis in newborns with hemolytic disease. Pediatrics 2010;125(1):139-44.

138. Yang Y, PAN J, X.-G. Zhou, X.-Y. Zhou, Cheng R, HU Y. The effect of immunoglobulin treatment for hemolysis on the incidence of necrotizing enterocolitis–a meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2016;20(18):3902-10.

139. Roberts I, Murray N. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003;88(5):F359-F64.

140. 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):1-4.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYAÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2015/22	
	PROTOKOL ADI	Prematüre Yenidoğanlarda Eritrosit Süspansiyonu Tranfüzyonu ile Nekrotizan Enterokolit İlişkisi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Rıdvan DURAN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 02/14**	**Tarih:21.01.2015**	
	Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Rıdvan DURAN'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Aslı DURMUŞ'un tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	HAYIR	EVET	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	HAYIR	EVET	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	E	HAYIR	EVET	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	HAYIR	EVET	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	HAYIR	EVET	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	HAYIR	EVET	Mazeretli
Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	HAYIR	EVET	
Doç. Dr. Salim DÖNMEZ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	HAYIR	HAYIR	Mazeretli
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	HAYIR	EVET	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	HAYIR	EVET	Mazeretli
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	HAYIR	EVET	
Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	E	HAYIR	HAYIR	Mazeretli
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	HAYIR	EVET	
Prof. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	HAYIR	HAYIR	Mazeretli
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	HAYIR	EVET	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ
Dekan