



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
İSTANBUL  
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI**  
**SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA KAN ÜRÜNÜ**  
**TRANSFÜZYONLARININ ve ENTERAL BESLENMENİN**  
**NEKROTİZAN ENTEROKOLİT GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ**

**Dr. Adem DEĞERMENCİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL / 2019**



**T.C. SAğLIK BAKANLIğI**  
İSTANBUL  
İL SAğLIK MÜDÜRLÜğÜ  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI**  
**SAğLIK UYGULAMA ve ARAşTIRMA MERKEZİ**

**ÇOCUK SAğLIğI ve HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**PREMATÜRE YENİDOğANLARDA KAN ÜRÜNÜ**  
**TRANSFÜZYONLARININ ve ENTERAL BESLENMENİN**  
**NEKROTİZAN ENTEROKOLİT GELİşİMİNDEKİ ROLÜ**

**Dr. Adem DEğERMENCİ**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Güner KARATEKİN**

**Yardımcı Tez Danışmanı: Doç.Dr. Nazmiye Nilgün KARADAğ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL / 2019**

## ÖNSÖZ

Yenidoğan eğitimim sürecinde bizlere bilgi ve tecrübelerini en güzel şekilde aktaran, tezimin planlanması ve yürütülmesi sırasında bana yol gösteren, yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanım, değerli hocam, Neonatoloji Kliniğimizin Eğitim Sorumlusu; Sayın Prof. Dr. Güner KARATEKİN'e,

Neonatoloji Kliniğinde eğitim sürecimizde bizlere sürekli bilgi aktarıp eğitip öğreten, tezimin hazırlanma sürecinde bana zamanını ayıran, yol gösteren, yardımların en güzeli ile yanımda olan, iyilikleri ile de unutulmaz hatıralar biriktirdiğimiz, değerli hocam; Sayın Doç. Dr. Nazmiye Nilgün KARADAĞ'a,

Yılların biriktirdiği tecrübe ve bilgisini bizlere aktarmanın yanında, meşakkatli bir uzmanlık eğitim sürecimizi kolaylaştıran, bizlere karşı hep yapıcı kararlar veren, şefkatini hep yanımızda hissettiğimiz, mesleğimize ve hayata dair bizlere çok şeyler öğreten, değerli hocamız, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğimizin Eğitim Sorumlusu; Sayın Prof. Dr. Abdülkadir BOZAYKUT'a, ve O'nun nezdinde eğitimim boyunca bana destek olan tüm hocalarıma, uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma ayrı ayrı gönülden teşekkür eder, herkese karşı vefayı bir borç bilirim.

Dr. Adem DEĞERMENCİ

## ÖZET

### Prematüre Yenidoğanlarda Kan Ürünü Transfüzyonlarının ve Enteral Beslenmenin Nekrotizan Enterokolit Gelişimindeki Rolü

**Amaç:** Preterm yenidoğanlarda, kan ürünü transfüzyon maruziyetinin, transfüzyon sırasındaki eşik hemoglobin değerlerinin ve enteral beslenme durumunun nekrotizan enterokolit (NEK) gelişimi üzerine etkisini araştırmak.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2012 ile Aralık 2018 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitemize yatırılan,  $\leq 36+6$  gestasyon haftasında olan, prematüre yenidoğanlar (n=4730) geriye dönük olarak incelendi. Evre  $\geq 2$  olan 79 NEK tanımlı yenidoğan belirlendi. Nekrotizan enterokolit olguları içerisinde, tanı öncesi belirgin anemi için 48 saat içerisinde kan transfüzyonu alan 22 vaka transfüzyon ilişkili nekrotizan enterokolit (TANEK) Grup 1 olarak, geriye kalan vakalar transfüzyon ile ilişkisi olmayan NEK (Non-TANEK) Grup 2 (n=57) ve transfüzyon aldığı halde NEK geliştirmeyenler kontrol grubu vakası Grup 3 (n=79) olarak tanımlandı.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 158 yenidoğan alındı. Preterm bebeklerde tüm evreleri içeren NEK insidansı % 3, Evre  $\geq 2$  NEK insidansı ise %1.7 saptandı. TANEK insidansı, NEK hastalarının %27.8'ini oluşturmaktaydı. Nekrotizan enterokolit vakalarının ortanca gestasyon yaşı ve doğum ağırlıkları sırasıyla 29 (28-32) hafta, 1130 (780-1480) gr idi. Çalışma sonuçlarımız doğum ağırlığı 500-1000 gr olanların, doğum ağırlığı 2001-2500 gr olanlara göre 16 kat daha fazla NEK riskine sahip olduğunu gösterdi. Nekrotizan enterokolit vakalarının 36'sına (%45.6) tam kür antenatal steroid tedavisi uygulanmıştı. Tam kür antenatal steroid tedavisinin NEK'e karşı koruyucu olduğu saptandı (p=0.007). Non-TANEK'ler ile kıyaslandığında pozitif inotrop desteği alanlarda TANEK sıklığı, 2.5 kat daha fazla bulundu (p=0.034). Benzer şekilde sepsisi olan hastalarda TANEK sıklığı daha fazla saptandı (p=0.008). Transfüzyon öncesi hastalarda ortanca hemoglobin değeri ve hematokrit yüzdesi sırasıyla 9.4 (8.6-11.1) gr/dl, %27 (24-33) idi. Hemoglobin ve hematokrit düzeyleri TANEK ve kontrol grupları arasında farklılık göstermiyordu. Hematolojik parametrelerde tek fark TANEK grubu vakalarında trombosit düşüklüğü idi (p=0.005). Nekrotizan enterokolit gelişen hastalarda anne sütü ile beslenme oranları, kontrol grubuna göre %10 daha düşük bulundu. Anne sütü ile birlikte formula ile beslenenlerde NEK insidansı daha yüksek saptandı (p=0.014). Transfüzyon süresince beslenmeyi durdurmanın NEK'e karşı koruyucu olduğu görüldü (p=0.001). Cerrahi müdahale ihtiyacı TANEK grubu vakalarında 1.8 kat daha yüksek saptandı (p=0.041). Non-TANEK'ler ile kıyaslandığında TANEK grubu vakalarında morbidite göre 1.4 kat, mortalite ise 2.8 kat daha yüksek bulundu.

**Sonuç:** Çalışmamızın sonucu olarak kan transfüzyonu sırasında enteral beslenmeyi kesmenin preterm yenidoğanlarda NEK gelişimini azalttığı görülmüştür. Ancak eşik hemoglobin düzeyleri ve NEK gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Kan transfüzyon sırasında enteral beslenmenin NEK gelişimi için bağımsız bir risk faktörü mü olduğu yoksa prematüreliliğin sorunlarından mı kaynaklandığını retrospektif çalışmalarla ortaya koymak oldukça zordur. Bu alanda standart transfüzyon ve beslenme protokollerinin kullanıldığı prospektif randomize kontrollü daha geniş serilerde çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Nekrotizan enterokolit, kan transfüzyonu, prematürite

## ABSTRACT

### **The Role of Blood Product Transfusions and Enteral Nutrition in The Development of Necrotizing Enterocolitis in Premature Newborns**

**Objectives:** To investigate the effect of blood transfusion exposure to threshold levels of hemoglobin at the time of transfusion and the effect of enteral nutrition to necrotising enterocolitis (NEC) development in preterm newborns.

**Methods:** Preterm newborns (n=4730) at <36+6 gestational age which were hospitalized to neonatal intensive care unit between January 2012 and December 2018 is examined retrospectively. 79 newborn were defined as stage  $\geq 2$  necrotizing enterocolitis. Of the NEC cases, 22 which was given blood transfusion before 48 hours of the diagnosis defined as group 1 with the diagnosis of transfusion associated necrotising enterocolitis (TANEC), while the rest 57 defined as group 2 under classification Non-TANEC and 79 control cases which haven't seen NEC despite taking blood transfusion defined as group 3.

**Results:** A totally of 158 newborns were included in the study. The NEC incidence of preterm infants in all stages ( $\geq$  stage 1) was 3%, while it was 1.7% by  $\geq$  stage 2 NEC cases. The TANEC group consist of 27.8% of the  $\geq$  stage 2 NEC cases. The median gestational age and birth weight of NEC cases were 29 (28-32) week, 1130 (780-1480) g, respectively. Our study results show newborns between 500-1000 g birth weights had 16 times higher risk for developing NEC than 2001-2500 g birth weights. Thirty six patients (%45.6) of the NEC cases had a complete course of antenatal steroid. Complete course of antenatal steroids were found to be protective against NEC ( $p=0.007$ ). When compared with non-TANEC's the TANEC incidence was 2.5 times higher in patients who require positive inotropic agents ( $p=0.034$ ). The incidence of TANEC was similar higher in patients with sepsis ( $p=0.008$ ). The median hemoglobin and hematocrit levels of the TANEC group were 9.4 (8.6-11.1) gr/dl, %27 (24-33), respectively. The hemoglobin and hematocrit levels did not differ between TANEC and control groups. The only difference in hematological parameters was the low platelet count in the TANEC group ( $p=0.005$ ). Breast milk nutrition rates were found to be %10 lower in newborns who developed NEC. The NEC incidence was higher in patients who were fed with formula and breast milk ( $p=0.014$ ). Cessation of enteral feeding during transfusion were found to be protective against NEC ( $p=0.001$ ). The need for surgical intervention was 1.8 times higher in cases of TANEC group ( $p=0.041$ ). When compared with non-TANEC cases was the morbidity of TANEC group 1.4 times and the mortality 2.8 times higher.

**Conclusion:** As result of our study we show that cessation of enteral feeding during blood transfusion decreased the development of NEC in preterm infants. However, in a retrospective study it's difficult to determine whether the blood transfusion itself or the feeding during blood transfusion as independent risk factors the development of NEC affected instead of causes of prematurity. Prospective randomized controlled trials with standardized transfusion and feeding protocols and larger sample size are needed in this area.

**Key words:** premature, newborn, necrotizing enterocolitis, transfusion-related necrotizing enterocolitis.

## KISALTMALAR

<b>ADDA</b>	: Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı
<b>APGAR</b>	: American Pediatric Gross Assessment Record
<b>BPD</b>	: Bronkopulmoner displazi
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>ÇAG</b>	: Çeyrekler arası genişlik
<b>ÇDDA</b>	: Çok düşük doğum ağırlıklı
<b>DİK</b>	: Dissemine vasküler koagülopati
<b>EGF</b>	: “Epidermal growth factor”, epidermal büyüme faktörü
<b>EMR</b>	: Erken membran rüptürü
<b>ES</b>	: Eritrosit süspansiyonu
<b>GH</b>	: Gestasyon haftası
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal Sistem
<b>IGF</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
<b>IUBK</b>	: Intrauterin büyüme kısıtlılığı
<b>IL-1</b>	: İnterlökin-1
<b>IL-3</b>	: İnterlökin -3
<b>IL-6</b>	: İnterlökin -6
<b>MEB</b>	: Minimal enteral beslenme
<b>MPV</b>	: Mean Platelet Volüme, ortanca trombosit hacmi
<b>NEK</b>	: Nekrotizan Enterokolit
<b>Non-TANEK</b>	: Transfüzyonla ilişkili olmayan nekrotizan enterokolit
<b>NSVY</b>	: Normal spontan vajinal doğum
<b>RBC</b>	: Red blood cell, kırmızı kan hücresi
<b>RDS</b>	: Respiratuar distres sendromu
<b>ROP</b>	: Retinopathy of prematurity, prematüre retinopatisi
<b>SİP</b>	: Spontan intestinal perforasyon
<b>SMA</b>	: Superior mezenterik arter
<b>TANEK</b>	: Transfüzyon İlişkili Nekrotizan Enterokolit
<b>TDP</b>	: Taze donmuş plazma
<b>TLR</b>	: Tool Like Reseptör
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	: Tümör nekrozunun faktör- $\alpha$

<b>TPN</b>	: Total parenteral nutrisyon
<b>TRAGI</b>	: Transfusion-related acute gut injury, Akut transfüzyonla ilişkili gastrointestinal hasar
<b>PAF</b>	: Trombosit aktive edici faktör
<b>PDA</b>	: Patent duktus arteriyozus
<b>PRBC</b>	: Paketlenmiş kırmızı kan hücreleri
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
<b>YYBÜ</b>	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde



## TABLULAR

<b>Tablo 2.1:</b> Nekrotizan Enterokolit etyolojisinde suçlanan risk faktörleri.....	7
<b>Tablo 2.2:</b> Sporadik NEK’li infantların kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar .....	13
<b>Tablo 2.3:</b> Epidemik nekrotizan enterokolite neden olan mikroorganizmalar .....	13
<b>Tablo 2.4:</b> Nekrotizan enterokolit için Modifiye Bell Sınıflaması .....	24
<b>Tablo 2.5:</b> Nekrotizan enterokolitin geç komplikasyonları .....	30
<b>Tablo 3.1:</b> Nekrotizan enterokolit gelişen hastaların antenatal ve demografik özellikleri .....	40
<b>Tablo 3.2:</b> Nekrotizan enterokolit gelişen hastaların gestasyon haftasına göre dağılımı.....	41
<b>Tablo 3.3:</b> Nekrotizan enterokolit gelişen hastaların doğum ağırlıklarına göre dağılımı.....	42
<b>Tablo 3.4:</b> Nekrotizan enterokolit gelişen vakaların klinik özellikleri .....	43
<b>Tablo 3.5:</b> Hastalarda NEK gelişimi öncesi transfüzyon maruziyeti, transfüzyon mahiyeti ve hematolojik parametreler .....	44
<b>Tablo 3.6:</b> Nekrotizan enterokolit gelişenlerde morbidite ve mortalite verileri .....	45
<b>Tablo 3.7:</b> Nekrotizan enterokolit gelişenlerde beslenme ile ilgili veriler .....	46
<b>Tablo 3.8:</b> Transfüzyonla ilişkili NEK (TANEK), transfüzyon ilişkisiz NEK (Non-TANEK) ve transfüzyon alıp NEK gelişmeyen (Kontrol) hastaların antenatal ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması .....	48
<b>Tablo 3.9:</b> Transfüzyonla ilişkili NEK (TANEK), transfüzyon ilişkisiz NEK (Non-TANEK) ve transfüzyon alıp NEK gelişmeyen (kontrol) hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	50
<b>Tablo 3.10:</b> Transfüzyonla ilişkili NEK (TANEK), transfüzyon ilişkisiz NEK (Non-TANEK) ve transfüzyon alıp NEK gelişmeyen (kontrol) hastaların beslenme ile ilgili veriler.....	51
<b>Tablo 3.11:</b> Transfüzyonla ilişkili NEK (TANEK), transfüzyon ilişkisiz NEK (Non-TANEK) ve transfüzyon alıp NEK gelişmeyen (kontrol) hastaların mortalite ve morbiditelerinin karşılaştırılması .....	52

<b>Tablo 3.12:</b> Transfüzyonla ilişkili NEK (TANEK) ve transfüzyon alan ancak NEK geliştirmeyen (Kontrol) hastaların transfüzyon öncesi hematolojik parametreleri .....	53
---	----



## ŞEKİLLER VE RESİMLER

<b>Şekil 2.1:</b> Nekrotizan Enterokolit Gelişiminin Temel Patogenezi...	6
<b>Şekil 2.2:</b> Nekrotizan Enterokolit Patofizyolojisinin Şematik Gösterimi .....	16
<b>Şekil 2.3:</b> Aşırı düşük doğum ağırlıklı bir yenidoğanda eritrosit transfüzyonu ilişkili barsak hasar (TRAGİ) modeli.....	17
<b>Şekil 2.4:</b> Anemi nedeniyle kan akımı ve oksijen tüketimi azalmış barsağın depolanmış eritrosit ile karşılaşması sonucu oksijen tüketimindeki değişimler.....	18
<b>Şekil 2.5:</b> Prematüre barsağında NEK riskini arttıran çoklu etmenler ve eritrosit transfüzyonu ile yaşanan değişimler .....	19
<b>Şekil 2.6:</b> Prematüre barsağında NEK riskini arttıran mukozal bariyer özellikleri ve enteral beslenme riskleri .....	19
<b>Şekil 2.7:</b> Modifiye Bell Sınıflamasına göre Nekrotizan enterokolit gelişim sürecinde klinik bulgular .....	25
<b>Şekil 2.8:</b> Nekrotizan enterokolit sonrası barsakta gelişen striktür alanları .....	29
<b>Şekil 3.1:</b> Çalışmanın Akış Diyagramı.....	39
<b>Şekil 3.2:</b> NEK gelişen bebeklerin gestasyon haftalarına göre dağılım grafiği .....	41
<b>Şekil 3.3:</b> Nekrotizan enterokolit gelişen hastaların doğum ağırlıklarına göre dağılım grafiği.....	42
<b>Şekil 3.4:</b> Nekrotizan enterokolit gelişenlerde beslenme çeşidi dağılım grafiği.....	46
<b>Şekil 3.5:</b> Transfüzyon sırasında beslenmeye ara verilme durumu .....	47
<b>Şekil 3.6:</b> Çalışma gruplarına göre antenatal steroid (as) alımı .....	49
<b>Şekil 3.7:</b> Tam Kür Antenatal Steroid uygulaması ile NEK gelişimi .....	49
<b>Resim 2.1:</b> Nekrotizan enterokolit radyografik bulguları A. Dilate barsak ansları ve grafide barsak duvarında hava intramural barsak perforasyonu, B. Portal venöz sistemde hava , C. Lateral grafide serbest hava .....	22

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iii
KISALTMALAR .....	iv
TABLolar .....	vi
ŞEKİLLER VE RESİMLER.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. NEKROTİZAN ENTEROKOLİT .....	3
2.1.1 Tanım .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3 Patogenez.....	4
2.1.4 Etiyoloji .....	6
2.1.5 Klinik Bulgular.....	20
2.1.6 Laboratuar Belirteçleri ve Radyolojik Bulgular .....	21
2.1.7 Evreleme.....	23
2.1.8 Tedavi Uygulamaları.....	25
2.1.9 Komplikasyonlar ve Prognoz .....	29
2.1.10 Korunma.....	30
3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	33
3.1. Araştırmanın Bölgesi ve Özellikleri.....	33
3.2. Örneklem Evreni ve Büyüklüğü.....	33
3.3. Araştırmanın Tipi .....	34
3.4. Veri Toplama ve Yöntem .....	34
3.5. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz .....	37
4. BULGULAR.....	38
5.TARTIŞMA .....	54
6.SONUÇLAR .....	66
7.KAYNAKLAR .....	68
8.ÖZGEÇMİŞ .....	76
8.EKLER.....	77

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nekrotizan enterokolit, yenidoğanlarda barsağın bir veya birden çok bölümünü ya da tamamını tutabilen, koagülasyon nekrozu ve inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. En sık ileum (%86), daha sonra kolon ve jejunum tutulur. Nekrotizan enterokolit için en önemli risk faktörü prematüritedir. Sıklığı yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda %1-5 arasında bildirilmektedir ve olguların % 65-95'ini prematüre bebekler oluşturmaktadır. Nekrotizan enterokolitli olguların yaklaşık %10'u ise zamanında term doğan hastalar oluşturmaktadır (1).

Nekrotizan enterokolit patogenezi kesin bilinmemekle birlikte, bilinen en önemli risk faktörü prematüritedir. Prematüriteye bağlı immatür barsak sisteminin, patojen mikroorganizmalar ile kolonizasyonu, düşük APGAR skoru, enteral beslenme, düşük doğum ağırlığı, genetik nedenlerin birbirleriyle etkileşimi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, mezenterik kan akımının bozulması ve dolaşım bozukluğu yapan tüm nedenler sonucunda NEK gelişebilmektedir (2). Hipoksi, iskemi, yeniden kanlanma hasarı, formula ile beslenmenin başlanması, barsaklarda bakteriyel aşırı çoğalma, barsağın olgunlaşmasını tamamlayamamış olması, kan akımında dengesizlik gibi nedenler NEK'in patogenezinden sorumlu birer etken olduğu bildirilse de halen bu hastalığın patogenezi tümüyle aydınlatılamamıştır (3).

Preterm yenidoğanlarda NEK'in transfüzyonla ilişkilendirilmesi ilk olarak 1987 yılında yapılmıştır. NEK ortaya çıkmadan önceki 48 saat içinde transfüzyon öyküsü olan hastalar, transfüzyonun NEK için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmüştü ve bu durum TANEK ya da transfüzyon ilişkili barsak hasarı (TRAGI, transfusion-related acute gut injury) olarak adlandırılmıştır (4).

TANEK, tüm NEK vakalarının %25-35'ini oluşturduğu, sıklıkla 30 günden sonra daha ağır sorunları olan bebeklerde ortaya çıktığı bildirilmiştir. Araştırmalar mekanizması karmaşık bu durum için, kan transfüzyonlarının ve transfüzyon sırasında enteral beslenmenin barsaklarda reoksijenizasyon ve reperfüzyon hasarı yaparak TANEK'e sebep olduğunu bildirilmektedir. Transfüzyonun barsaklarda aynı zamanda immünolojik bir tetikleme yaptığı ve mezenterik kan akımı ile doku oksijenizasyonunu bozduğu hipotez edilmektedir (5,6). Transfüzyon sırasında enteral beslenmenin artmış

oksijen tüketimi ve nitrik oksit aracılı vazodilatasyona yol açarak bu tablodan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu alanda tartışmalar halen devam etmektedir (6,7).

Türk Neonatoloji Derneği Prematüre Bebeğin Beslenmesi Rehberinde transfüzyon ile NEK'in birlikte görülebileceği bildirilsede, transfüzyonun NEK riskini arttırdığı iddiasının kanıtlanamadığı belirtilmiştir (8). En son 2017 yılında yayınlanan metaanalizlerde transfüzyonların NEK için risk faktörleri arasında olabileceği bildirilse de, bu durumun kesinlik kazanması için daha fazla sayıda prospektif randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulduğu görülmüştür (9).

Literatürde transfüzyon ile NEK arasındaki olası ilişki nedeni ile bazı merkezlerde transfüzyon sırasında enteral beslenmenin kesilmesi ile NEK sıklığında anlamlı azalma olduğu bildirilse de, günümüzde transfüzyon sırasında beslenmenin kesilmesi ile NEK riskinin azaldığını gösteren çalışmalar yeterli değildir (10).

Bu araştırmanın amacı preterm yenidoğanlarda kan ürünü transfüzyon maruziyetinin, transfüzyon sırasındaki eşik hemoglobin ve beslenme düzeylerinin NEK gelişimine etkisini araştırmaktır. Bu amaçla Yenidoğan Kliniğimizde yatarak NEK tanısı alan preterm yenidoğanlar 7 yıllık bir kesitte geriye dönük olarak incelendi. Preterm yenidoğanlarda NEK ve TANEK sıklığının belirlenmesi, TANEK gelişiminde risk faktörlerinin incelenmesi ve NEK'in transfüzyon ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. NEKROTİZAN ENTEROKOLİT

#### 2.1.1.Tanım

Nekrotizan enterokolit, barsakların kısmi veya tam iskemisi ile karakterize önemli bir gastrointestinal sistem (GİS) sorunudur. NEK barsağın genellikle akut iskemik hasarı ile submukozal ve subserozal katmanların, enterik gaz oluşturan mikroorganizmalarla invazyonu sonucu gelişen enflamatuvar iskemik bir nekrozudur (1). Kolonda çekum ve ileum tutulumu daha sık görülmesine rağmen, GİS'in her bölümünde görülebilir. Barsak duvarında mukoza, submukoza ve tüm katlarda enflamasyon, yer yer ülserasyon ve nekrozla seyreder. İlerleyerek fokal ya da multifokal kanamalara, barsaklarda perforasyona ve yapışıklıklara yol açabilir (11).

Nekrotizan enterokolit Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde (YYBÜ) takip edilen özellikle <1500 gram aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (2).

Nekrotizan enterokolit etyolojisinde prematürite, formula ile beslenme, perinatal asfiksi, intestinal iskemi, barsak immatüritesi, bakteriyel kolonizasyon, sepsis ve genetik faktörlerin rol oynadığı ileri sürülmektedir (3).

Nekrotizan enterokolitte başlangıç yaşı genellikle gestasyon yaşı ile ters ilişkilidir. Zamanında doğan bebekler için NEK başlangıç yaşı, ortanca 3-4 gün iken, gestasyon haftası 28'in altında doğan bebekler için 2-4 haftadır. İntrauterin büyüme kısıtlılığı, asfiksi, polisitemi, hiperviskosite, umbilikal kateterizasyon, konjenital kalp hastalıkları NEK riskini belirgin ölçüde arttırırken, anne sütü ile beslenmenin 3 kat azalttığı gösterilmiştir (11).

Nekrotizan enterokolitin gerçek insidansı bilinmemektedir. Son yıllarda YYBÜ'lerde yaşanan gelişmeler ile erken tanı ve agresif tedavi yaklaşımları, NEK'e bağlı sağ kalımları önemli ölçüde iyileştirmiştir. Ancak halen mortalitesi %15-30, morbiditesi %10-60 arasında bildirilmektedir. Cerrahi girişim gerektiren olgularda ise mortalite oranları %60-80'lere kadar çıkabilmektedir (11).

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Nekrotizan enterokolit sıklığı üniteden üniteye farklılık göstermekle birlikte %3-28 arasında değişmekte, insidansı ise 1000 canlı doğumda 1 ile 3 vaka arasında bildirilmektedir. Çok Düşük Doğum Ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerin %2-5'inde ve YYBÜ'de tedavi gören bebeklerin yaklaşık %1-8'inde görülür (3).

Nekrotizan enterokolitin mortalitesi 1998'de %22 iken, YYBÜ tedavi ve bakımlardaki gelişmeler ile 2010'da %13'e kadar düşmüştür (12). Günümüzde NEK insidansı YYBÜ'de yatan hastalarda %1-5 arasında bildirilmektedir. Bunların da %65-95'ini pretermler oluşturmaktadır. En çok etkilenen bebekler pretermler olmakla birlikte, NEK'li bebeklerin %12'sinin term doğan bebekler olduğu bildirilmektedir (3). Nekrotizan enterokolit sıklığı  $\leq 1500$  gr. bebeklerde %6-10 bildirilirken, mortalitesinin ise %16-42 arasında olduğu kabul edilmektedir (12).

Epidemiyolojik çalışmalarda cinsiyet, ırk, ikiz eşlerine dayalı olarak artmış hastalık riski saptanmamıştır. NEK'e yatkınlık sağlayabilecek birçok gen üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) için mutant allel açısından taşıyıcı durumunda olmanın NEK için bağımsız risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (13).

Term bebeklerde görülen NEK olgularında başlıca risk faktörünün anne sütü ile olmayan beslenmeler ve öncesinde zeminde bir hastalık varlığının olduğu kabul edilmektedir. İlişkili durumlar olarak, intestinal hipoperfüzyon, konjenital kalp hastalıkları, GİS'i ilgilendiren anomaliler, sepsis, intrauterin büyüme kısıtlılığı ve perinatal hipoksik olaylar olarak belirtilmektedir. Term bebekte NEK genellikle perinatal asfiksi sonucu barsaklarda meydana gelen iskemi ile ilişkilidir ve preterm bebeklerde görülen NEK'den farklı olarak sıklıkla yaşamın ilk günlerinde ortaya çıkmaktadır. Pretermlerde ise NEK'in başlangıcı daha sıklıkla doğumdan sonraki ikinci ve üçüncü haftalarda görülmektedir (14).

### 2.1.3 Patogenez

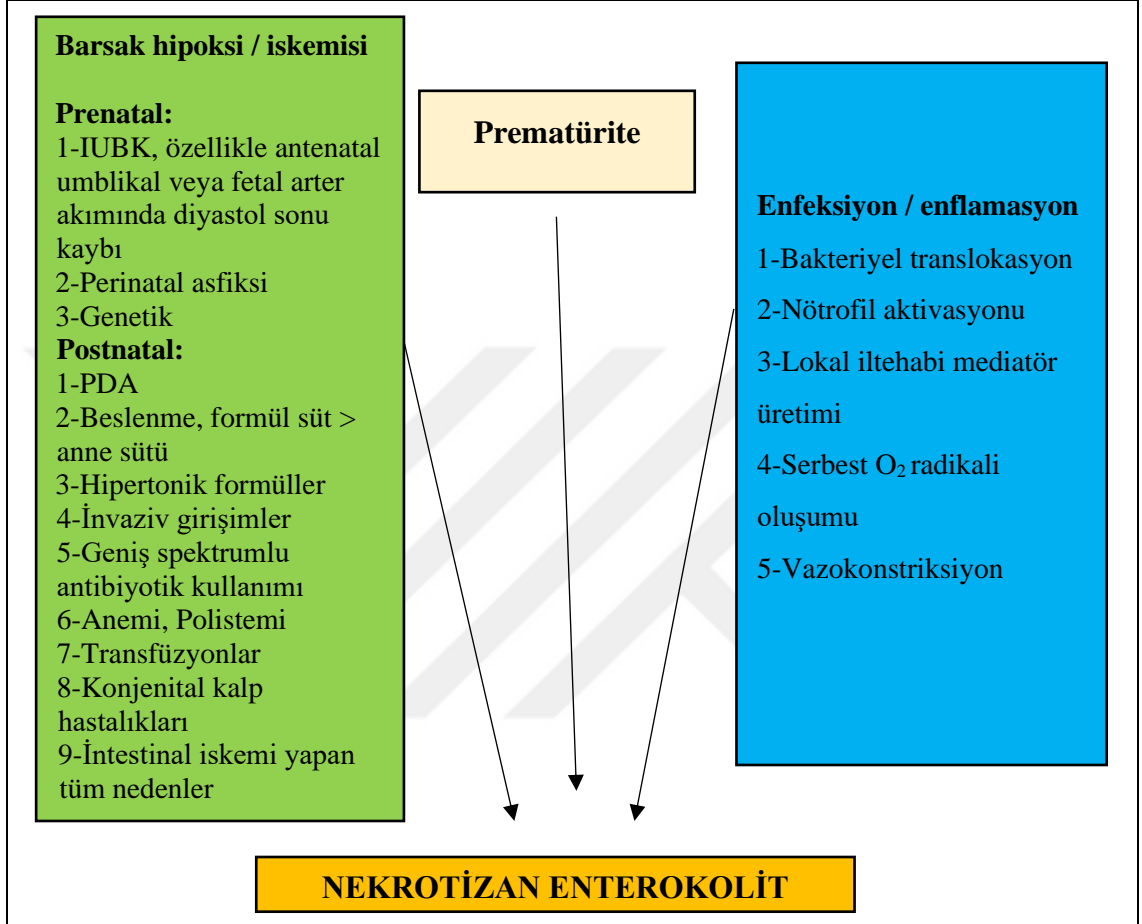
Nekrotizan enterokolit, GİS'in herhangi bir bölümünü etkileyebilir. En yaygın tutulan GİS bölgeleri, terminal ileum, çekum ve çıkan kolondur. NEK transmural bir hastalıktır. Histolojik olarak en erken bulgusu pıhtılaşma nekrozudur. İlerleyerek mikro trombüs oluşturur, yama tarzında mukozal ülserasyon, ödem, hemoraji ve intestinal

perforasyonlara sebep olabilir. NEK'i fokal intestinal perforasyondan ayırt eden temel özellik hemorajik nekrozun varlığıdır. Serözal alanlarda hasara uğrayan barsaklarda renk değişikliği ve ödeme bağlı şişlik de görülebilir. Pnömotozis ise barsak duvarında submuköz ve subseröz alanlarda gaz birikimi olup, NEK gelişen bir barsaktaki histolojik ve radyolojik en karakteristik bulgudur. Büyük ölçüde azot ve hidrojen iyonlarından oluşan gazlar, bu bölgeyi kolonize eden bakteriler tarafından üretilir (15).

Nekrotizan enterokolitte barsaklarda meydana gelen inflamasyon ve hasarı kontrol etmede sitokinlerin de çok önemli bir rolü vardır. Başlıcaları interlökin-1 (IL-1), interlökin -3 (IL-3) ve interlökin -6 (IL-6), tümör nekrozunun faktör- $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) ve trombosit aktive edici faktör (PAF) olup, düzeylerinin yüksekliği hastalığın şiddeti ile ilişkilidir (3). Lipidlerden üretilen proinflamatuvar bir sitokin olan PAF ise hastalığın inflamatuvar sürecinde merkezi rol oynar (16). NEK'li bebeklerde yüksek seviyelerde PAF bulunurken, PAF'ı metabolize eden PAF-asetilhidrolaz enzim düzeylerinin ise düşük olduğu görülmüştür (3). NEK'de ayrıca pro- ve anti-inflamatuvar denge proapoptotik proteaz aktivitesi yönüne kayar ve bu nedenle enterosit ölümü meydana gelir (3,17).

Nekrotizan enterokolit patogenezi hakkındaki güncel hipotez, barsak epitel bariyerinin olgunlaşmaması ve yenidoğan bağışıklık sisteminin, prematüre bebeği bakteriyel invazyon ve barsak inflamasyonuna hazırladığını ileri sürmektedir. İnflamatuvar ajanlar, artmış bakteriyel translokasyonla sonuçlanacak olan barsak bariyerinin hasarlanmasını arttırırlar. Sonuç olarak, bakteriyel invazyon artar, bağışıklığın aktivasyonu, kontrol edilemeyen inflamasyon ve barsak bariyerinde bozulma oluşur, bu da barsak nekrozu ya da perforasyonu, ilerlemiş sepsis, şok ve ağır NEK bulguları ile sonuçlanır (18).

Nekrotizan enterokolitin patogenezinde rol alan etkenler Şekil 2.1 de sunulmuştur.



*IUBK: İntra uterin büyüme kısıtlılığı, PDA: Patent duktus arteriozus*

*Kaynak; Tom Lissauer ve ark.'nın, Neonatoloji at a Glance adlı kitabının, beşinci baskısı*

**Şekil 2.1:** Nekrotizan Enterokolit Gelişiminin Temel Patogenezi (18).

#### 2.1.4.Etiyoloji

Nekrotizan enterokolite neden olan çok sayıda potansiyel risk faktörü mevcuttur, ancak hiç biri NEK'in oluşumunda tek başına etken değildir. Başlıca majör risk faktörleri prematürite, düşük doğum ağırlığı, intrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK), hipoksi, mezenterik kan akımını bozan tüm nedenler, invazif girişimler ve uygunsuz beslenme stratejileridir. Barsaklarda mukozal bütünlüğün zayıflaması, bakteriyel aşırı çoğalma, patojen bakterilerin invazyonu diğer önemli etkenlerdir (3,19). NEK etyolojisinde suçlanan risk faktörleri genel olarak Tablo 2.1'de verilmiştir.

**Tablo 2.1:** Nekrotizan Enterokolit Etiyolojisinde Suçlanan Risk Faktörleri (14).

<b>Nekrotizan Enterokolit Etiyolojisinde Suçlanan Risk Faktörleri</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Prematüre</li><li>- Intrauterin büyüme geriliği</li><li>- Erken membran rüptürü - Perinatal asfiksi</li><li>- Düşük Apgar skoru</li><li>- Umbilikal kateterizasyonlar</li><li>- Hipoksi ve şok</li><li>- Hipotermi</li><li>- Patent duktus arteriyozus</li><li>- Hipertonik beslenmeler</li><li>- Enteral beslenmelerin hızlı arttırılması</li><li>- Aşırı sıvı yükü</li><li>- Patojenik bakteriler ile invazyon</li><li>- Polisitemi- Trombositoz - Anemi</li><li>- Kan değişim transfüzyonu</li><li>- Siyanotik konjenital kalp hastalığı</li></ul>

*Kaynak; Janet M. Rennie ve ark. 'nın, Rennie ve Robertson's Textbook of Neonatology adlı kitabının,beşinci baskısı*

#### **2.1.4.1.Prematürite :**

Prematürite NEK'de en önemli risk faktörüdür. Term bebeklerde NEK daha nadirdir. Çünkü barsak epitelyum bariyerlerinin, bağışıklık ve antioksidan sistemlerinin daha iyi gelişmiş olduğu kabul edilir. Prematürelere intestinal mukozanın, antioksidan sistemlerin, bağışıklığın immatür olması, yetersiz dolaşım sistemi dinamikleri nedeniyle NEK'e daha yatkın oldukları ileri sürülmektedir. Barsak motilitelerinin yavaşlığı, mukozal bariyer ve absorpsiyon fonksiyonlarının yetersizliğinin, koruyucu faktörlerin eksikliğinin bunda başlıca rol oynadığı kabul edilmektedir. Prematürelere antioksidan sistemlerinin de yetersiz olması hipoksik bir olayda, barsağı serbest oksijen radikalleri aracılı hasara daha yatkın hale getirmektedir. Deneysel çalışmalarda barsaklarda

antioksidan enzimlerden katalaz, süperoksid dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz aktivitesinin çok düşük olduğu ve yaş aldıkça SOD ve glutatyon peroksidaz aktivitesinin arttığı saptanmıştır. Prematürelde yüksek mide pH'ı, azalmış motilitie ile birlikte bakteriyel translokasyonu kolaylaştıran immatur epitelyum yapısı (sıkı bağlantılar, musin tabakası, prostaglandin üretimi) buna zemin hazırlamaktadır. İntestinal sekretuar IgA düzeylerinin, T ve B lenfosit sayı ve fonksiyonlarının da yetersizliği barsaklarda gelişen hasarın kontrol edilmesini güçleştirmektedir (20).

#### **2.1.4.2 Barsak hipoksisi :**

Prematüre bebekler, hipoksi, asidoz, hipotansiyon, hipotermi, umbilikal kateterizasyon gibi yenidoğanın barsak hasarının patogenezinde rol oynayan önemli faktörlere maruz kalır. Yenidoğanda hipotansiyon geliştiğinde basınç akım otoregülasyonundaki yetersizlikten dolayı intestinal oksijenizasyon yetersiz kalır. İskemi sonrası gelişen reperfüzyon evresinde, yapımı artan serbest oksijen radikalleri, TNF-alfa ve PAF gibi inflamatuvar mediatörlerin intestinal mukozal zedelenmeyi daha da arttırarak ülserasyon ve nekroz oluşturdukları düşünülmektedir. Deneysel çalışmalarla da TNF-alfa ve PAF'ın, NEK patogenezindeki rolü gösterilmiştir. NEK gelişimi için başlıca üç faktör öne sürülmektedir, bunlar gastrointestinal iskemi, mama ile enteral besleme ve bakteriyel invazyondur (21).

Barsak hipoksisi NEK gelişiminde suçlanan nedenlerin en önemlisidir. Hipoksi, başta konjenital kalp hastalıkları olmak üzere mezenterik kan akımını bozan doğumsal anomaliler, trombozlar, kan değişimi, annenin kokain kullanımı özellikle term yenidoğanlarda görülen NEK vakalarında suçlanan başlıca etmenlerdir (22).

Nekrotizan enterokolitte hipoksik iskemik doku hasarı neticesinde barsaklarda vasküler dolgunluk, kanama ve ülserasyon gelişir. Hayvan çalışmalarında polisteminin barsaklarda oksijen dağılımını bozarak NEK gelişimine neden olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte, bu alanda insanlarda yapılan çalışmalar yetersizdir. Sonuçta polisteminin NEK'e neden olup olmadığını söyleyebilmek için daha çok sayıda çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmüştür (22).

İntrauterin çevredeki olumsuz etkiler kronik fetal hipoksiye ve kardiyak geri dönüşün azalmasına neden olarak, süperior mezenterik arter (SMA) kan akımını azaltır ve sonuçta barsak kanlanması bozulur (15). Literatür bilgileri SMA'nın fetal doppler

ölçümlerinde diyastol sonu akım kaybı ya da akım azalmasının NEK için önemli bir predispozan risk faktör olduğunu göstermektedir (23). Fetal dopplerde anormal bulguları olan infantların çoğunda doğumdan sonra da intestinal kan akımında kısıtlılık devam eder. Bu nedenle İUBK ile ilişkili anormal fetal doppler bulguları olan infantlar NEK açısından riskli kabul edilirler (23). Yirmi dokuzuncu gebelik haftasından daha küçük bebeklerde IUBK, NEK için önemli bir risk faktörüdür (13). YYBÜ takip edilen preterm infantlar özellikle barsak hipoksisi açısından risk altındadır (23). Yenidoğanlarda beslenmeden sonra intestinal oksijen kullanımının artmasıyla beraber kan akımında yeterli artış olmuyorsa doku hipoksisi meydana gelir. Hayvan çalışmalarında fazla miktarda formül mama ile beslenmenin barsak hipoksisi olmadan NEK gelişimini tetiklemediği gösterilmiştir. PDA, SMA kan akımını azaltarak, daha çok infantlarda NEK gelişimine neden olabileceği gösterilmiştir (23). Umbilikal ven kateterizasyonu günümüzde halen NEK'in risk faktörleri arasında kabul edilmektedir (24).

Sonuçta, hipoksik-iskemik hasar prematüre bebeklerde yaşamlarının ilk günlerinde hipotansiyon, hipotermi, hipoksi, anemi, umbilikal kateterizasyon ve beslenme gibi pek çok strese bağlı olarak kolayca oluşabilmektedir. Bu stres durumlarında yaşamsal organların (beyin ve kalp) kan akımları korunabilmesine rağmen diğer organlarda ve özellikle mezenter alanda iskemi meydana gelebilmektedir. Prematüre barsak mukozası bu kan akım ve oksijen değişimlerine oldukça duyarlı olduğundan kolayca mukozal hasar ortaya çıkabilmektedir. Son yıllarda serbest oksijen radikallerinin de bu mukozal hasarı artırdığı gösterilmiştir (25).

#### **2.1.4.3 Mukozal Bütünlük :**

Nekrotizan enterokolit patofizyolojisinde barsak epitelyum immatüritesi ile birlikte, bozulmuş mukozal bütünlük de önemli rol oynar. Prematüre bebekler term bebeklere göre daha gevşek 'tight junction' sıkı bağlantılarına ve daha esnek transellüler geçiş bağlantılarına sahiptir. Ayrıca goblet hücreleri tarafından oluşturulan daha ince bir mukus tabakasına, daha zayıf bir epitel bariyerine, daha az panet hücrelerine ve antimikrobiyal peptidlere ve daha az salgısal IgA düzeylerine sahiptir. İnflamasyon karşısında musin 2 (MUC2) salgımlarını yetersizdir. Tüm bu etkenler preterm bebeklerin barsaklarında mukozal bariyer yetersizliğine yol açarken, bakteriyel geçişi

de arttırır. Mukozal ve salgısal IgA eksikliği ve gelişmemiş mikrovillus membranları nedeniyle barsakda küçük ve büyük moleküllerin geçirgenliği artar. Sonuçta mukozal hasarlanması olan barsaklarda kolayca mikroorganizma ve toksinlerin geçişi gerçekleşir ve bu süreç NEK'in başlamasına neden olarak gösterilir (26). Antenatal dönemde kortikosteroid uygulamasının barsak olgunlaşmasını uyardığı, mukozal geçirgenliği azalttığı ve NEK'e karşı koruduğu gösterilmiştir (15).

#### **2.1.4.4 Mikrobiyal Disbiyozis :**

Mikrobiyal disbiyozis, NEK gelişiminde suçlanan bir diğer önemli etmendir. İnsanlarda sindirim sistemi mikrobiyotası, doğumdan hemen sonra şekillenmeye başlamaktadır. Fetal dönemde intestinal sistem steril kabul edilmektedir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar ile intrauterin ortamda da bakteri varlığı gösterilmiştir. Bu kolonizasyonun da mekonyum kolonizasyonu ile olabileceği varsayılmaktadır. Mekonyumdaki bakteri varlığı anneden bebeğe annenin barsak mikrobiyotasından transfere bağlanmaktadır. Bu da doğumdan önce infantın mikrobiyotasının şekillenmesinde katkıda bulunmaktadır (27).

Bebeklerde doğum şekli de intestinal mikrobiyotanın şekillenmesinde son derece önemlidir. Vajinal doğum ile dünyaya gelen bebeklerde, yenidoğan, vajinal kanaldaki birçok mikroorganizma ile karşılaşarak bebeğin intestinal mikrobiyotası oluşurken, sezaryen ile doğumda, bebeğin intestinal sistem mikrobiyota kompozisyonunun deri mikroorganizmalarına benzer şekilde oluştuğu görülmüştür. İlk kolonize olan türler, *Escherichia coli*, *Streptococcus sp.* gibi fakültatif anaeroplardır. Daha sonra barsaktaki oksijen oranı düştükçe, zorunlu anaeroplarda kolonize olmaya başlar (27).

Doğumdan sonraki erken kolonizasyon döneminde mikrobiyotanın şekillenmesinde diyet (anne sütü, formül mama), infantil dönemdeki antibiyotik kullanımı ve hijyenik çevre şartları oldukça etkilidir. Yapılan birçok çalışma göstermektedir ki; anne sütü ile beslenen infantlarda mikrobiyotanın çoğunu *Bifidobakteri*'ler oluştururken, formül mamalar ile beslenen infantların sindirim sistemi mikrobiyotasında *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis* ve *Lactobacillus*'lar baskın haldedir (27).

Sağlıklı mikrobiyotanın ne olduğu henüz tartışma konusu olmakla beraber, sağlıklı kontrollerle yapılan çalışmalarda hastalık durumunda oluşan "sağlıksız"

mikrobiyotaya “disbiyozis” terminolojisi kullanılmaya başlanmıştır. İntestinal mikrobiyota; sindirim sistemi hastalıkları üzerine barsak epiteli, peristaltizmi gibi birçok kilit noktadaki rolü ile etkilidir. Bunun dışında inflamasyon, bağışıklık sistemi, beslenme ve endokrin sistem üzerine olan etkileri nedeniyle, sindirim sistemi dışında da çok sayıda hastalığın patogeneğinde etkilidir.

İntestinal mikrobiyotadaki değişiklikler, tüm yaş gruplarında çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Yenidoğan dönemindeki mikrobiyal disbiyozisin NEK ve bronkopulmoner displazi (BPD) başta olmak üzere pek çok hastalığa yol açabileceği bildirilirken, daha büyük çocuklarda ise otizm spektrum bozukluklarına, obeziteye, diyabete, alerjik hastalıklara, çölyak hastalığına, hipertansiyona, otoimmün hastalıklara kadar pek çok hastalığa zemin hazırladığı ileri sürülmektedir (27).

#### **2.1.4.5 Bakteriyel Enfeksiyonlar :**

Nekrotizan enterokolit patogeneğinde yer alan bir diğer önemli faktör bakteriyel proliferasyonudur. Bakterilerin NEK’de primer başlatıcısı olup olmadığı bilinmemektedir. NEK’li hastalarda genellikle kan kültürleri pozitif ve sıklıkla sepsisin klinik bulguları vardır. Patogeneğinde bakteriyel çoğalmanın rol oynadığı bilinmesine rağmen ana sebeplerden biri olduğu tartışılmaktadır. Savunma mekanizmaları yetersiz prematüre bebekler YYBÜ’lerinde kolaylıkla patojen bakteriler ile karşılaşabilmektedir. Kan dolaşımına yayılan bu patojen bakteriler aracılığı ile intestinal mukoza hasarı, bakteriyel kolonizasyon, invazyon ve sepsis gelişebilmektedir.

Barsaklarda bakterilerin bulunmasından çok, ürettikleri endo ve ekzotoksinler hasarın başlatılmasında önemlidir. Çalışmalarda bakteriyel endotoksinlerin intestinal sistemdeki PAF, TNF-alfa ve IL-1 üretimini aktive ederek inflamatuvar kaskadı uyardıkları ve intestinal hasar gelişimini sağladıkları gösterilmiştir. Bakteri ve diğer patojenler bu hasarı immün hücreler üzerindeki ‘human toll like receptor (TLR) adı verilen kompleks sinyalizasyon kaskadını başlatabilen özgün reseptörler aracılığı ile yapmaktadır. Sonuçta TNF-alfa, IL-1, IL-8 ve nitrik oksid sentaz ve fosfolipaz A2 sentezi artar ve antiinflamatuvar sinyalizasyon sistemleri yetersiz hastalarda, yangısal reaksiyonlar tetiklenir. Bu inflamatuvar atak apoptozis, ‘tight junction’ denilen sıkı bağlantılarda bozulma, translokasyon, mikro dolaşımda bozulma, nötrofil infiltrasyonu,

apoptozis ve intestinal nekroz geliştirebilmektedir. Epiteyal hücresel normalde mukozal yüzeyde TLR4 ekspresyonunu stres altındaki yenidoğan hayvanlarda ve NEK olan prematüre bebeklerde TLR4 ekspresyonunun arttığı görülmüştür (20).

Enfeksiyöz mikroorganizmalarla ilişkili NEK vakaları sporadik veya epidemik olabilmektedir. Sporadik ve epidemik vakalarda NEK'in patogenezinde rol oynayan mikroorganizmalar çok çeşitlilik gösterir (14). NEK'li vakaların yaklaşık %10-50'sinde, dışkı ya da periton sıvısı ile eş zamanlı kan kültürlerinde üreme olduğu gösterilmiştir. Birçok bakteri ve virus gösterilmesine rağmen, çok güçlü ekzotoksin üretebildiklerinden dolayı clostridialar üzerinde daha çok durulmaktadır (13). Sporadik NEK vakalarında sıklıkla izole edilen mikroorganizmalar Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Nekrotizan enterokolit olguları çoğunlukla sporadiktir. Epidemiler esnasında etkilenen bebeklerin özellikleri, sporadik vakalardan farklıdır. Bu bebeklerde sporadik olgulara göre daha yüksek APGAR skoru ve doğum ağırlığı, daha az perinatal komplikasyon ve daha düşük ölüm oranları bildirilmiştir. Nekrotizan enterokolit epidemilerine rağmen, etken olan spesifik bir mikroorganizma tespit edilememiştir. Bakteriler (*Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Koagülaz negatif stafilokoklar*), viruslar (*Rotavirus*, *Corona virus* ve diğerleri), *Klostridium*'lar etken olabilmektedir (14). Epidemik NEK'e neden olan mikroorganizmalar Tablo 2.3'de sunulmuştur.

Beslenme, intestinal iskemi, bakteriyel kolonizasyon ve prematürüreden kaynaklanan yetersiz immün yanıt nedeni ile inflamatuvar yanıt gelişmekte bu da intestinal hasar ve NEK'e yol açmaktadır. Mukozal hasar, serbest oksijen radikalleri, TNF-alfa, PAF ve lökotrienleri içine alan inflamatuvar mediatörler aracılığıyla gerçekleştirilir. Özellikle PAF ve TNF- $\alpha$ , barsak hasarındaki ortak son yolda merkezi rol oynamaktadır (20,26).

**Tablo 2.2:** Sporadik NEK'li infantların kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar

	Kliegman ve Fanaroff (1981)	Comm Disease Report (1982)	Beeby ve Jeffrey (1992)	McKeown ve ark. (1992)	Chan ve ark. (1994)
Coagulase-negative staphylococ	-	10	6	11	2
Staphylococcus aureus	1	4	-	2	2
Escherichia coli	24	3	8	3	3
Klebsiella	6	1	7	5	-
Enterobacterspp.	-	-	1	4	4
Proteus mirabilis	1	1	-	1	-
Clostridium spp.	1	5	2	-	-
Streptococcus faecalis	2	1	1	-	-
Pseudomonas aeruginosa	2	-	-	-	1
Candida albicans	1	-	-	-	-
Miscellaneous	4	2	-	5	-

Kaynak; Janet M. Rennie ve ark. 'nın, Rennie ve Robertson' s Textbook of Neonatology adlı kitabının, beşinci baskısı

**Tablo 2.3:** Epidemik nekrotizan enterokolite neden olan mikroorganizmalar

<b>Epidemik Nekrotizan enterokolite Neden Olan Mikroorganizmalar</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- <i>Klebsiella spp.</i></li><li>- <i>Non-patojenik Escherichia coli</i></li><li>- <i>Enterotoksijenik Escherichia coli</i></li><li>- <i>Enterobacter spp.</i></li><li>- <i>Clostridium difficile</i></li><li>- <i>Clostridium butiricum</i></li><li>- <i>Clostridium perfringens</i></li><li>- <i>Salmonella spp.</i></li><li>- <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li><li>- <i>Rotavirüs</i></li><li>- <i>Coronavirüsler</i></li></ul>

Kaynak; Janet M. Rennie ve ark. 'nın, Rennie ve Robertson' s Textbook of Neonatology adlı kitabının, beşinci baskısı

Nekrotizan enterokolitli olgularda mikrobiyolojik olarak kan kültüründe *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobakter* ve *koagülaz negatif stafilokok* daha sık izole edilir. Cerrahi girişim gerektiren 1000 gram altı ÇDDA bebeklerde ise daha büyük pretermlere göre üreyen mikroorganizma çeşitliliğinin fazla olduğu görülmüştür. Erken membran rüptürü nedeniyle amoksisilin-klavulunik asit ile tedavi edilen annelerin bebeklerinde, potansiyel patojenik bakteri türlerinin engelsiz çoğalmaları ile bakteriyel translokasyon ve toksik ürün emilimi nedeniyle NEK riskinin arttığı belirtilmiştir (14).

#### **2.1.4.6 Enteral Beslenme :**

Nekrotizan enterokolit gelişen pretermilerin %90'ından fazlasının enteral besleniyor olması, enteral beslenmeyi NEK için önemli bir risk faktörü yapmıştır. Enteral beslenme ile NEK gelişimi arasındaki ilişki tam anlaşılmış değildir. Enteral beslenmede anne sütü veya formüle ile mi olduğu, volümü, beslenme sıklığı, osmolaritesi ve substrat fermentasyon özelliklerinin NEK gelişiminde belirleyici olduğu düşünülmektedir (28).

Enteral beslenmeye hızlı ve erken geçiş, enterik kan akımında ve mukozanın oksijen ihtiyacında artmaya neden olmaktadır. NEK gelişen bebeklerin %90-95'inde enteral beslenmenin major rol oynadığı görülmüştür. Tamamen sindirilemeyen mamalar, GİS'de bakteri proliferasyonu için substrat görevi yaparak NEK gelişimine zemin hazırlamaktadır. Besinlerin emilimi sırasında barsakları etkileyen metabolik ihtiyacın artması, hipoksik iskemik stres, immatür vasküler düzenleme kapasitesi, immatür immün sistem ve gastrointestinal dismotilite doku hipoksisine yol açar ve takiben bakteriyel invazyonun da eklenmesiyle NEK gelişir. Hiperosmolar mamalarla beslenmenin de NEK riskini arttırdığı saptanmıştır. İnsan çalışmaları ve kontrollü hayvan çalışmaları anne sütünün NEK gelişimini azalttığını göstermektedir. Anne sütünde bulunan ve konak savunmasını, inflamatuvar yanıtı, mukozal bariyeri düzenleyen sekretuar IgA (sIgA), makrofajlar, lökositler, laktoferrin, lizozim, musin, sitokin, büyüme faktörleri, enzimler, oligosakkaridler gibi biyoaktif maddelerin çoğu formulalarda yoktur. Anne sütünde bulunan immünglobulinler, lizozim, kompleman, büyüme faktörleri, PAF asetilhidrolaz ve antiinflamatuvar sitokinler NEK sıklığını azaltmada önemli role sahiptir (3).

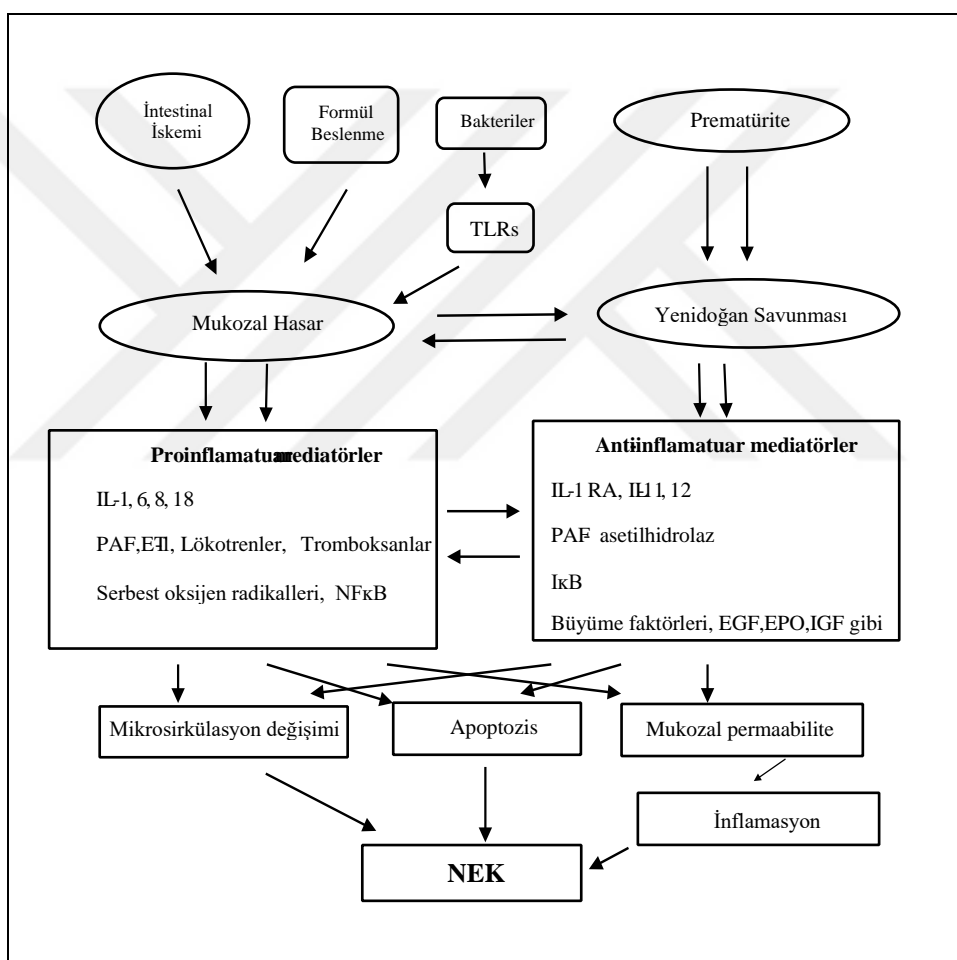
Anne sütünde var olan prebiyotik oligosakkaritler, barsak florasını düzenleyerek NEK gelişimine karşı koruyucudur. Anne sütünün önemli oranda bulunan çoklu doymamış yağ asitleri (LCPUFA), epidermal büyüme faktörleri (EGF), insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF-1), sIgA, glutamin ve arginin ile birlikte instestinal mukoza üzerinde trofik etki gösterirken aynı zamanda çalışmalarda anne sütü kullanımının pretermelerde NEK sıklığını %50 azalttığı gösterilmiş olsa da tamamen korumadığı görülmüştür. Bu nedenle NEK gelişimini önlemede anne sütü ve enteral beslenmenin yönetimi son derece önemlidir. Mama ile beslenen prematürelde yeterince sindirilemeyen artıkların bakteriyel çoğalma için bir substrat rolü oynadığı bilinmektedir (29).

Hiperosmolar besinler mukozal hasara ya da NEK'e neden olabilirler. Son yıllarda parenteral beslenme ile birlikte uygulanan minimal enteral beslenme (trofik beslenmenin) NEK riskini arttırmadığı gösterilmiştir. Standart anne sütü ile beslenmeden önce, ADDA yenidoğanların trofik beslenmenin başlatılmasının NEK gelişimini önleyebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (30). Sağlıklı infantlarda anne sütü, hücrel ve humoral inflamatuvar mukozal yanıt oluşturarak sitokin salınımını artırır ancak NEK gelişimine neden olmaz (3). Enteral beslenen prematürelde çoğunda NEK oluşmamakla birlikte birçok çalışmada NEK gelişen infantın anne sütü ile beslendiği görülmüştür (31). Bu durumda da NEK'i etkileyen diğer faktörler gündeme gelmiştir. Bunlardan ilki agresif ve hızlı beslenmedir. Ancak günümüzde agresif ve hızlı beslenmenin NEK riskini arttırmadığı gösterilmiş olmakla birlikte bu konuda daha iyi randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Prematürelde safra tuzu havuzunun da az olması NEK gelişmesine yardım etmektedir. Çünkü safra tuzları toksinleri nötralize edebilmektedir. Antenatal steroid uygulananın bebeğe hem safra tuzu havuzunu hem de intestinal olgunlaşmayı artırdığından NEK insidansını azalttığı bildirilmektedir (32). Yeni epidemiyolojik çalışmalar NEK için primer faktörün prematürite olduğunu ortaya koymaktadır (19). Prematürelde toksinleri nötralize eden safra tuzu havuzunun az olması NEK gelişmesine yardım etmektedir. Pretermelerde barsak motilitesinin ve kapasitesinin gelişmemiş olması, epitelyal bariyer ve sıkı bağlantıların yetersiz olması NEK için kolaylaştırıcı birer faktördür (28). Enteral besleme ayrıca mukozal oksijen tüketimini artırmakta ve mukozal hipoksiye yol açmaktadır. Emilmeyen besinler ister anne sütü,

ister formula mama, bakterilerin gaz oluşturmalarına neden olur ve barsak epiteli için toksik olabilen kısa zincirli yağ asiti üretimini artırır. Uzun zincirli yağ asitleri ve sindirilmemiş kazein inflamasyon ve mukozal hasara katkıda bulunabilir. Bu durum da mukozal geçirgenliği artırır. Hipertonik mamalar kullanıldığında özellikle fazla miktarda ve hızlı besleme yapıldığında bu zararlı etkiler daha şiddetli ortaya çıkabilmektedir (3).

Nekrotizan enterokolitin patofizyolojisinde yer alan etkenler şematik olarak Şekil 2.2 de sunulmuştur.



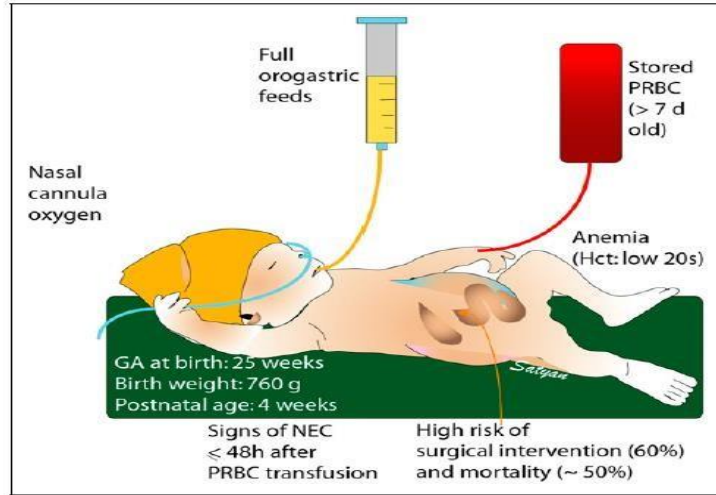
Kaynak; Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh M, eds. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant, kitabının onuncu baskısı

**Şekil 2.2:** Nekrotizan Enterokolit Patofizyolojisinin Şematik Gösterimi

#### 2.1.4.7 Transfüzyonla ilişkili nekrotizan enterokolit (TANEK):

İlk kez McGrady ve arkadaşları eritrosit transfüzyonu alan pretermelerde NEK riskinin arttığına dikkat çekmişlerdir ve zamanla 'Transfüzyonla ilişkili nekrotizan enterokolit (TANEK) tanımı hayatımıza girmiştir. Tanım olarak ele alınırsa NEK tanısından kırk sekiz saat önce eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonları alan hastalar TANEK olarak tanımlanmıştır (33). TANEK insidansının 1000 transfüzyonda 5-17 arasında olduğu, NEK olgularının da yaklaşık üçte birini (%20-30) oluşturdukları bildirilmektedir. TANEK gelişimini diğer NEK'lerden ayıran birkaç risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar; düşük doğum ağırlığı, küçük gestasyonel yaş ve NEK öncesinde ağır anemi varlığıdır (34).

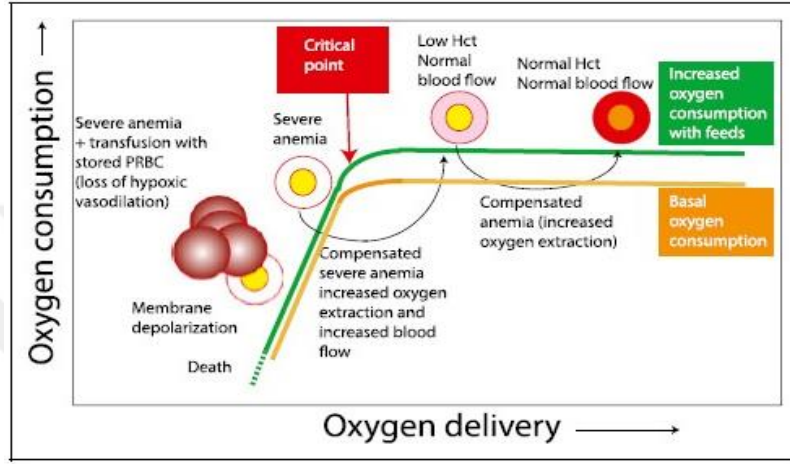
Eritrosit transfüzyonunu takiben barsak yaralanması ve NEK gelişimi arasındaki kesin mekanizma hala tartışmalıdır. Bu alanda üç temel hipotez ileri sürülmektedir. Bunlardan birincisi preterm bağırsağında erişkindeki transfüzyon ilişkili akciğer hasarına (Transfusion-associated lung injury, TRALI) benzer biçimde, transfüzyon ilişkili intestinal sistem hasarı (Transfusion-associated gut injury, TRAGİ) olarak tanımlanmaktadır. Burada bekletilmiş paketlenmiş eritrositlerin intestinal sistemin konak savunmasını uyararak bir immun yanıt meydana getirdikleri ileri sürülmektedir (35). ADDA'lı bir yenidoğanda ES transfüzyonu ile ilişkili barsak hasar modeli Şekil 2.3 de gösterilmiştir.



Kaynak; La Gamma E.F, Feldman A, Mintzer J, Lakshminrusimha S, Alpan G. Red Blood Cell Storage in TransfusionRelated Acute Gut Injury. NeoReviews 2015;16 (7): 420-430.

**Şekil 2.3:** Aşırı düşük doğum ağırlıklı bir yenidoğanda eritrosit transfüzyonu ilişkili barsak hasar (TRAGİ) modeli

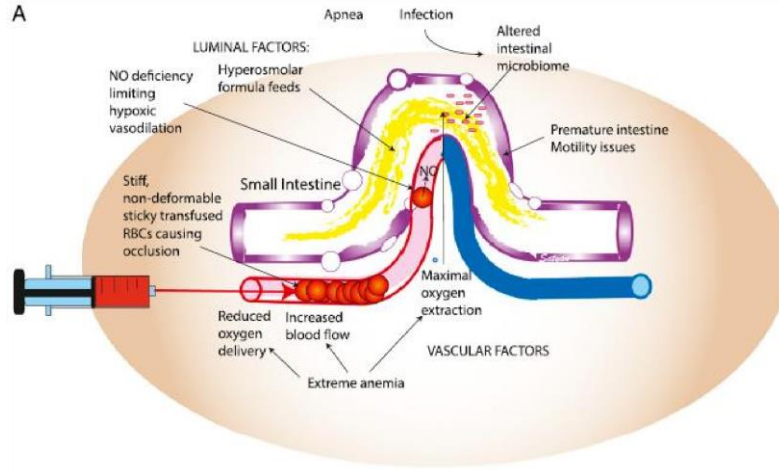
İkinci teori TANEK gelişen pretermelerin transfüzyon öncesi ağır bir anemiye ve barsaklarda hipoperfüzyona maruz kalmaları sonrasında yapılan eritrosit transfüzyonu ile değişen barsak kanlanması ve hiperperfüzyon sonucu gelişen doku nekrozudur (35). Anemi nedeniyle kan akımı ve oksijen tüketimi azalmış barsağın depolanmış eritrosit ile karşılaşması sonucu oksijen tüketimindeki değişimler Şekil 2.4 de gösterilmiştir.



*Kaynak; La Gamma E.F, Feldman A, Mintzer J, Lakshminrusimha S, Alpan G. Red Blood Cell Storage in TransfusionRelated Acute Gut Injury. NeoReviews 2015;16 (7): 420-430.*

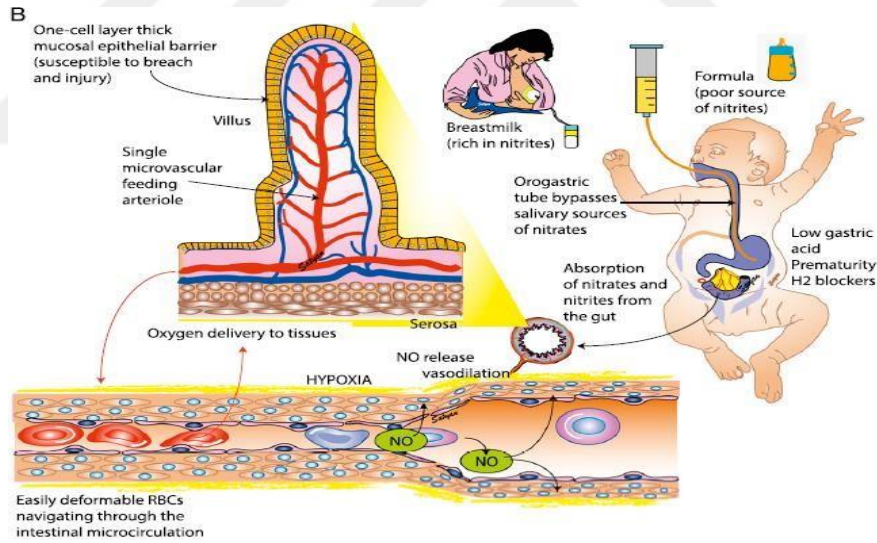
**Şekil 2.4:** Anemi nedeniyle kan akımı ve oksijen tüketimi azalmış barsağın depolanmış eritrosit ile karşılaşması sonucu oksijen tüketimindeki değişimler

Üçüncü teori ise depolanmış bekletilmiş eritrositlerde PAF gibi biyoaktif moleküllerin fazla, nitrik oksit eksik ve kırmızı kan hücreleri (RBC) deformasyon riskinin fazla olması nedeniyle artmış adhezyon, agregasyon ve trombojenik etkilere sahip olmalarına bağlanmaktadır. ÇDDA bebeklerde eritrosit transfüzyonunun ve eş zamanlı beslenmenin, barsak metabolik talebini arttırdığı ve bunun, barsak hipoperfüzyonuna neden olduğu varsayılmaktadır. Bu gözlemler, birçok merkezde transfüzyon sırasındaki beslenme durumu ile ilgili önlemleri uygulamaya koymasına yol açmıştır (35). Bu değişimler Şekil 2.5 ve Şekil 2.6 da şematize edilmiştir.



Kaynak; La Gamma E.F, Feldman A, Mintzer J, Lakshminrusimha S, Alpan G. Red Blood Cell Storage in TransfusionRelated Acute Gut Injury. NeoReviews 2015;16 (7): 420-430.

Şekil 2.5 Prematüre barsağında NEK riskini arttıran çoklu etmenler ve eritrosit transfüzyonu ile yaşanan değişimler



Kaynak; La Gamma E.F, Feldman A, Mintzer J, Lakshminrusimha S, Alpan G. Red Blood Cell Storage in TransfusionRelated Acute Gut Injury. NeoReviews 2015;16 (7): 420-430.

Şekil 2.6 Prematüre barsağında NEK riskini arttıran mukozal bariyer özellikleri ve enteral beslenme riskleri

### 2.1.5 Klinik Bulgular

Nekrotizan enterokolitli bebekler genellikle özgül gastrointestinal semptomlara sahiptir. En sık görülen gastrointestinal bulgular abdominal distansiyon (%70-90), beslenme intoleransı ve gastrik rezidü artışı, safralı kusma (>%70), kanlı gaita (%25-63) ve gastrointestinal kanamadır (%22-59). Hastalık nonspesifik bulguların yanında letarji, vücut sıcaklık değişiklikleri, apne atakları, peritonit, hızlı ilerleyen şok ve ölüm ile kendini gösterebilir. Abdominal distansiyon genellikle intestinal dilatasyon ve asite bağlı olarak gelişir. Fizik incelemede gerilmiş barsak ansları palpe edilebilir, bazen palpasyonda hassasiyet alınabilir. Bu dönemde dışkıda gizli kan pozitifliği tanıyı destekler. Hastalık ilerledikçe karın duvarı gri-mavi renk alır. Daha sonra hastalığın yaygınlaştığını ve peritonit geliştiğini gösteren endürasyon ve eritem ortaya çıkar. Sabit barsak ansları karında abdominal kitle olarak palpe edilebilir ve taze kanla bulaşık dışkılama görülebilir. Bazen perforasyon ve beraberinde şok, koagülopati ve multiorgan yetmezliği gelişebilir (29).

Gastrointestinal bulgular olmadan NEK'i erken teşhis edebilmek için önce şüphelenmek gerekir. Bebeğin genel görünümü genellikle sepsise benzer. Evre 1 NEK'li hastalarda gözlenen bulguların neonatal sepsisten ayırt edilmesi güçtür. Hastalarda koagülasyon bozukluğu neticesinde dissemine intravasküler koagülopatiyeye (DİK) bağlı kanamalar görülebilir. Bazı bebeklerde başlangıçta, gastrik rezidü volüm artışı ve kusma olmadan hastalığın hızlı ilerlemesi ile karın şişliği, kanlı-mukuslu dışkılama ve safralı kusma klasik triadı olarak görülebilir (29).

Preterm infantlarda gastrik rezidü volümünün normal hakkında çok az bilgi olmasına rağmen genel olarak 2-3 ml den daha az rezidüleri iyi tolere edilebilir. Beslenme volümününün %50'sinden daha fazla rezidü alınan bebeklerde NEK açısından daha dikkatli olunması gerekir (14).

Tüm hastalarda batın hassasiyeti açısından ayrıntılı muayene yapılmalıdır. Karın muayenesinin yanında kan basıncı, perfüzyon ile kardiy-respiratuar fonksiyonların değerlendirilmesi son derece önemlidir.

NEK bulguları ani ve sinsi başlangıçlı olabilir. Ani başlangıçlı NEK hem preterm hem de term bebeklerde görülebilir. Solunum yetmezliği, şok, asidoz, belirgin abdominal distansiyon başlıca özellikleridir. Bu gruptaki hastalarda genellikle kan kültürü pozitifliği saptanır (14).

Spontan intestinal perforasyon (SİP), ADDA yenidoğanların yaklaşık %8.4'ünde görülen NEK ile karışabilen bir başka intestinal sorundur. Patolojik ve klinik özellikleri bakımından NEK'den farklıdır. Genellikle ADDA yenidoğanlarda NEK kliniği olmaksızın intestinal perforasyon gelişmesidir. Öyküde maternal hipertansiyon sıktır. SİP genellikle yaşamın ilk günlerinde meydana gelir. SİP'te steril mekonyum peritoniti olması nedeniyle inflamatuvara yanıtın yeterince tetiklenmediği ileri sürülmektedir. Vakaların prognozu NEK'e göre daha iyidir. NEK'in aksine SİP erken dönemde tanınıp tedavi edildiğinde selim seyirli bir klinik tablodur (14).

### **2.1.5 Laboratuvar Belirteçleri ve Radyolojik Bulgular**

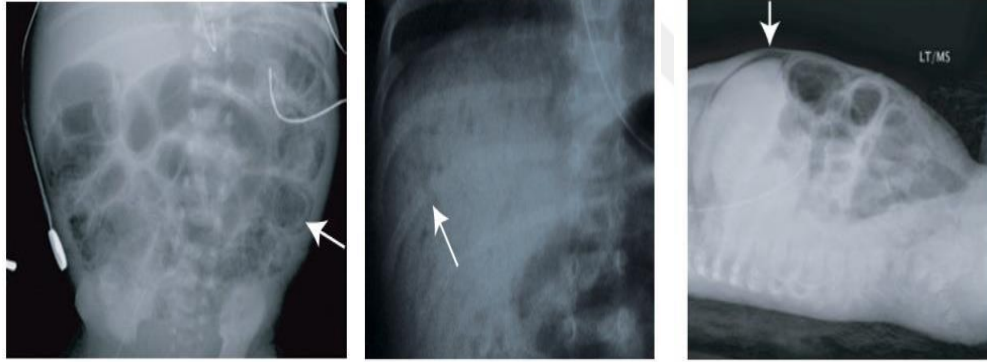
Nekrotizan enterokolitli hastalarda laboratuvar bulguları genellikle sepsisi destekler. Beyaz küre sayısında artma veya daha sıklıkla da azalma lökopeni olabilir. Hastaların %85'inde trombositopeni bulunmaktadır. Koagülasyon bozuklukları, hipohiperglisemi, metabolik asidoz ve elektrolit bozuklukları eşlik edebilmektedir. Metabolik asidoz NEK'de sıklıkla şokun bir bulgusu olarak karşımıza çıkar. Bazı hastalarda C-reaktif protein (CRP) düzeyinde artma görülür. Tekrarlayan apneler ve abdominal distansiyona bağlı diafragmanın yukarı itilmesi sonucu hipoksi, hiperkarbi gelişebilir. Hastaların yaklaşık %10-30'unda kan veya peritoneal sıvıda pozitif kültür tespit edilir. Dışkı kültüründe üretilen mikroorganizmalar, kan veya periton sıvısı kültüründe üreyenle aynı olduğu zaman anlamlı kabul edilmelidir. Sorumlu bakteriler farklılık göstermesine rağmen, en sık saptanan etkenler, *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobakter spp*, *koagülaz negatif stafilokok*, *Clostridium spp*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans*'tır (29).

Hastalığın değerlendirilmesinde kanda hemoglobin, beyaz küre hücre ve trombosit sayıları, pıhtılaşma tetkikleri, üre, elektrolitler ve albümin ile kan gazı incelemeleri önemlidir. Trombosit sayıları başlangıçta yüksek bulunurken hastalığın ilerlemesi ile veya DİK gelişmesi durumunda azalır. Karın içine kanama ya da sıvı kaybı durumunda daha çok doku dolaşımının bozulması, anemi ve elektrolit anormallikleri sık görülür. Karbondioksit retansiyonu ya da hipoksi solunum yetmezliğinin bir belirtisi olup, bu durumda ventilasyon desteği gerekebilir. Akut faz proteinleri hastalığın seyrinde izlenmesi gerekir (29).

Nekrotizan enterokolitin değerlendirilmesinde ve takibinde 6 saat aralıklarla çekilen abdominal radyografiler önemlidir. Burada barsak duvarının görünümünde ödem, genişlemiş barsak ansları ve hava-sıvı seviyelenmeleri görülebilir. Patogonomik radyografik bulgu, “pnömatozis intestinalis” olarak isimlendirilen barsak duvarında biriken gazların görülmesidir. Şiddetli hastalıkta portal venöz sistemde de gaz birikimleri Resim 2.1 de görülmektedir (18).

Radyolojik olarak barsaklarda perforasyonu görmek kolay değildir. Ancak batın grafisinde serbest havanın görülmesi perforasyon için bir bulgudur. X-ray’in lateral horizontal verilmesi ile elde edilen radyografide serbest gaz anterior bölgede gözlenirken, supin pozisyonda elde edilen radyografilerde ise serbest gazı daha çok karaciğer ve diyafragma arasında görülebilir (Resim 2.1). Genellikle gazsız bir karında, pnömatozis olmadan görülen serbest gaz SİP’de görülen bir bulgudur (14).

Abdominal ultrasonografi karın içi sıvı birikimlerini göstermede yardımcıdır. Ultrasonografide ayrıca barsaklardaki duvar kalınlaşması, asit ve portal vendeki gaz görülebilir.



A

B

C

Kaynak; Tom Lissauer ve ark. 'nın, Neonatoloji at a Glance adlı kitabının, beşinci baskısı

**Resim 2.1** Nekrotizan enterokolit radyografik bulguları **A.** Dilate barsak ansları ve grafide barsak duvarında hava intramural perforasyonu gösterir. **B.** Portal venöz sistemde hava **C.** Lateral grafide serbest hava

Nekrotizan enterokolitin tanısında kan, gaita ve hava örneklerinde birçok biyo belirteç üzerinde ise halen çalışmalar devam etmektedir. Başlıcaları soluk havasında H2 ekskresyon düzeyi, kanda yağ asidi bağlayıcı globülinler, gaitada fekal kalprotektin, yine kanda çalışılan serum amyloid-A (SAA), C5a, Toll-like reseptörleri (TLRs), SA100A12, claudinler, epidermal büyüme faktörleri, modifiye iskemik albümin,

vasküler büyüme faktörleri (VEGF), intestinal trefoil faktör (İTFF), TNF- $\alpha$ , interlökin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, and IL-8, CRP, prokalsitonin (PCT), PAF, lipopolisakkaridler (LPS), kemokinler, sitokinler, prostaglandinler, lökotrienler, nitrik oksid (NO) ve inter-alpha inhibitor proteindir (IaIp) (29).

### 2.1.7 Evreleme

Nekrotizan enterokolitin evrelemesi ilk defa 1978 yılında Bell tarafından yapılmıştır. Walsh and Kliegman tarafından 1986 yılında modifiye edilmiştir. Bu evreleme tedavi şeklinin planlanması ve takip açısından önemlidir. Buna göre birinci evre şüpheli olguları, ikinci evre NEK bulgularının kesin olduğu olguları, üçüncü evre ise barsak nekrozunun olduğu olguları içerir. Nekrotizan enterokolitin evrelemesi (Modifiye Bell Kriterleri) klinik özellikleri bakımından temelde 3 evrede toplanır. Bu sisteme göre yenidoğanlar Evre I (şüpheli), Evre II (kesin), Evre III (ilerlemiş) NEK olarak ayrılmışlardır (56).

**Evre 1 (Şüpheli NEK):** Nonspesifik sistemik bulgular olarak bradikardi, ısı değişikliği, apne, letarji vardır. GİS bulguları; artmış gastrik reziduel kapasite, karında distansiyon, kusma ve gaitada gizli kan pozitifliği şeklinde olabilir. Karın grafisi bulguları normal olabilir ya da barsakta dilatasyon ve hafif ileus olabilir.

**Evre 2 (Kesin-kanıtlanmış NEK):** Evre 1 bulgularına ek olarak barsak seslerinin yokluğu, karında hassasiyet vardır. Bazı bebeklerde karın duvarında sellülit olabilir. Evre 2B'de hafif metabolik asidoz, trombositopeni bulguları vardır. Karın grafisi bulguları; ileus, barsak dilatasyonu, pnömotozis intestinalis ve asittir.

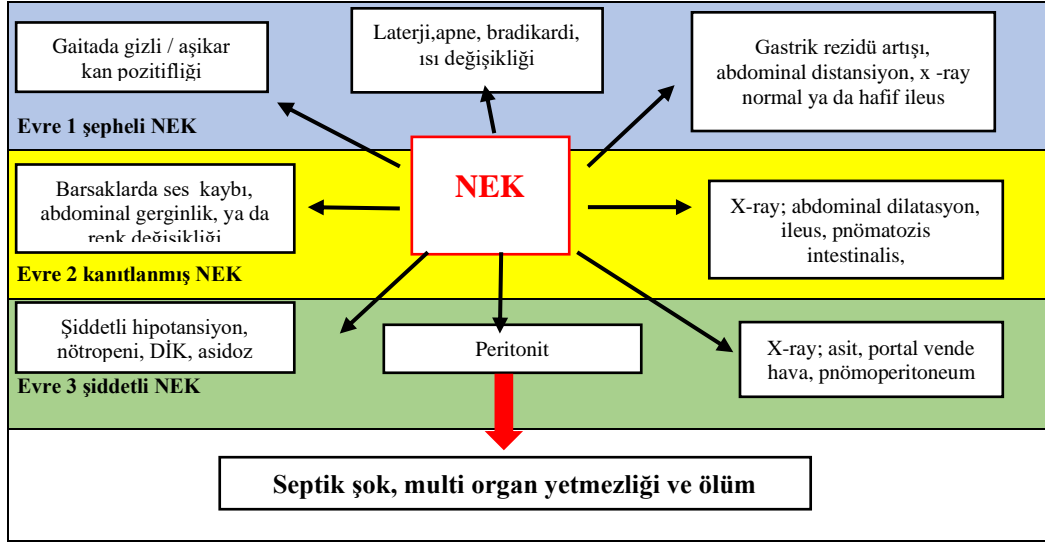
**Evre 3 (İlerlemiş NEK):** NEK'in en ileri evresidir. İlerlemiş NEK' de hastalar ağırdır. Diğer evrelere ek olarak hipotansiyon, bradikardi, ciddi apne, peritonit bulguları (karın distansiyonu, belirgin hassasiyet) vardır. Laboratuar bulguları olarak respiratuar ve metabolik asidoz, nötropeni ve DİK görülür. Evre 3B'yi Evre3A'dan ayırt eden temel fark barsak perforasyonunun olmasıdır. Pneumoperitonium varlığı son evrede görülür ve mortalitesi yüksektir. Tablo 2.4 de gösterilmiştir.

**Tablo 2.4:** Nekrotizan enterokolit için Modifiye Bell Sınıflaması

<b>Evre</b>	<b>Sınıflandırma</b>	<b>Bulgular</b>	<b>Radyolojik Bulgular</b>
<b>I</b>	<b><i>Şüpheli NEK</i></b>	Abdominal distansiyon, kanlı gaita, emezis/gastrik rezidü, apne/letarji	İleus, dilatasyon
<b>II</b>	<b><i>Kanıtlanmış NEK</i></b>	Yukarıdakilere ek olarak; abdominal hassasiyet±metabolik asidoz ve trombositopeni	Pnömotozis intestinalis, ve/veya portal vende gaz
<b>III</b>	<b><i>İleri NEK</i></b>	Yukarıdakilere ek olarak; hipotansiyon, belirgin asidoz, trombositopeni, DİK, nütropeni	Yukarıdakilere ek olarak; Pnömooperitoneum

*Kaynak; Recognition and medical management of necrotizing enterocolitis 1994*

Modifiye Bell Sınıflamasına göre Nekrotizan enterokolit gelişim sürecinde klinik bulguların şematik görünümü Şekil 2.7 da gösterilmiştir.



Kaynak; Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh M, eds. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant, kitabının onuncu baskısı

**Şekil 2.7:** Modifiye Bell Sınıflamasına göre Nekrotizan enterokolit gelişim sürecinde klinik bulgular

Nekrotizan enterokolit, yenidoğanlarda barsağın bir veya birden çok bölümünü ya da tamamını tutabilen, koagülasyon nekrozu ve inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. En sık ileum (%86), daha sonra kolon, daha sonra jejunum tutulur. Olguların %44'ünde hem ince barsaklar hem de kolon etkilenir. Barsağın %75'inden fazlasında NEK tablosunun görülmesi ise "PAN-NEK", "fulminan NEK" ya da "NEK-totalis" olarak isimlendirilir. NEK'te perforasyonlar sıklıkla barsağın antimezenterik yüzündedir ve çoğunlukla terminal ileumda görülmektedir. Hirschprung hastalığı ve kistik fibröz hastalığının bir sonucu olarak da NEK görülebilir. Barsak iskemisine neden olan diğer nedenler malrotasyon, volvulus ve herni gibi nedenler ayırıcı tanıda önemlidir (29).

## 2.1.8 Tedavi Uygulamaları

### 2.1.8.1 İlaç ve destek Tedavisi

Nekrotizan enterokolitte tedavinin temel hedefi barsağı dinlendirmek, enfeksiyon kontrolünü sağlamak, vital parametreleri dengede tutmak ve metabolik dengeyi sağlamak olmalıdır. Medikal tedaviye ağızdan beslenmenin kesilmesi ve nazogastrik drenaj ile karın şişliğinin azaltılması ile başlanır. Aynı zamanda enteral

beslenmeye ara verilerek, parenteral beslenme başlanır. Sıcaklık, nabız, solunum hızı, kan basıncı ve sıvı dengesinin yakın monitörize edilmesi takip açısından çok önemlidir (14).

Hastaların kan kültürü ve septik taraması alındıktan sonra, periferik venden antibiyotik başlanması enfeksiyon kontrolü için gereklidir. Antibiyotik kullanımında yaygın olarak üçlü rejimler tercih edilir. Gram negatif etkenlere yönelik aminoglikozidler ya da 3. kuşak sefalosporinler, gram pozitif etkenlere yönelik amoksisilin ya da vankomisin, anaerobik etkenlere yönelik metronidazol veya klindamisin tedaviye eklenir. YYBÜ'lerinin baskın florası dikkate alınarak lokal antibiyotik tercihlerine göre seçimler değiştirilebilir. NEK şüphesi olan tüm hastalarda öncelikle ayakta direkt batın grafisi görülmesi önerilir. İlk günlerinde perforasyon açısından yakın takip önemlidir. Bu nedenle klinik bulgulara göre değişmekle birlikte karın radyografisinin 6-12 saat ara ile tekrarı önerilir (14).

Nekrotizan enterokolit şüphesi olan olguların takibinde uygun sıvı tedavisi ve dolaşımın desteklenmesi tedavinin başarısı açısından çok önemlidir. Sıvı kayıpları kolayca farkedilemeyebilir. Sıvı tedavisi için ayrıca periferik perfüzyonun, periferik ve santral ısı değişikliklerinin, idrar çıkarımının yakın monitörize edilmesi gerekir. Kan gazı analizleri ile sıkı takip ve uygun ventilasyonun başlatılması ile şok, metabolik asidoz, solunum yetmezliği ya da apne gibi durumların önüne geçilebilir. Günlük ya da iki günde bir kan elektrolitleri, üre, kalsiyum, kan şekeri ve koagülasyon testlerinin bakılması intravenöz sıvı tedavisinin içeriği ve oranlarının düzenlenmesi bakımından, hipoglisemi, sarılık, DİK gibi durumların önlenmesi açısından önemlidir. Umbilikal kateterler gereğinde çıkarılıp, total parenteral nutrisyon (TPN) için periferik santral venöz kateterizasyona geçilebilir. NEK'de TPN mutlaka gereklidir. Tam enteral beslenmenin başlatılabilmesi için Evre 2-3 hastalarda 7-10 gün kadar bir süre gerekebilir (14).

Nekrotizan enterokolitli hastalarda önemli ölçüde ağrı ve stres görülür. Bu nedenle bu hastalarda opioid analjezik infüzyonu başlanabilir. Çoğu NEK'li bebekler medikal tedavi ile düzelir. Evre 1 NEK'li hastalar genellikle 3 günlük barsak dinlendirilmesi ile hızlı bir şekilde düzelebilir. Evre 2 ve 3 NEK'li bebeklerde en az 7 gün antibiyotik tedavisi ve TPN ile beslenme gerekebilir. Perforasyon daha sıklıkla

hastalığın ilk 48 saatinde görülebilse de hastalığın herhangi bir zamanında da görülebilir. Barsakta perforasyon görülmesi durumunda ise cerrahi tedavi gerekir (14).

Genellikle tanıdan 7-14 gün içerisinde enfeksiyon belirteçlerinin olmaması, karının yumuşak olması, normal barsak sesleri ve normal karın x-ray bulgularının olması durumunda enteral beslenme başlanabilir. Enteral beslenme ilk 24 saatte 0.5-1.0 ml/saat infüzyon ile başlanabilir ve sonra dikkatlice artırılabilir. Enteral beslenmeye başlanırken anne sütü tercih edilmelidir. Alternatif olarak prematüre formül sütler ya da dönör anne sütünde tercih edilebilir (14).

### **2.1.8.2 Cerrahi tedavi**

Nekrotizan enterokolitli bebeklerin yaklaşık %20-50'sinde cerrahi tedavi gerekir (13). Ancak cerrahi uygulamalarda mortalitenin %60-80'lere çıkabileceğini unutmamak gerekir. NEK'in kesin cerrahi endikasyonları pnömoperitoneum (intestinal perforasyon) ve pozitif parasentezdir. Göreceli cerrahi endikasyonlar ise portal vende gaz, karında sabit kitle (persistan loop), karın derisi üzerinde sellülit bulunması ve medikal tedaviye yanıtızlıktır. Cerrahi müdahale gerektiren vakaların %40-70'inde barsak perforasyonu cerrahi endikasyonu olarak bulunmuştur (37). Perforasyon en yaygın olarak barsağın terminal ileum kısmında görülür ve multipl perforasyon genelde sık görülmez (37). Her perforasyonda karın radyografisinde serbest hava görülmeyebilir. Perforasyondan şüphelenilen durumlarda lateral grafi yardımcı olabilir veya kuvvetli klinik şüphe halinde parasentez yapılabilir. Parasentezde en az 0.5 ml kahverengi lekeli sıvı ya da gram boyamada bakteri görülmesi anlamlıdır (14,37).

Medikal tedaviye rağmen klinik bulguların kötüleştiği hastalarda perforasyon tanısını koymak daha güçtür. Bu durumda olan hastalarda seri çekilen karın radyogramlarda sabit ve genişlemiş barsak ansı varlığı, karın duvarında ödem veya karın içi inflamatuvar sıvı mevcudiyetinde yine cerrahi müdahale gerekebilir. Cerrahiye giden olgularda barsakta nekroz yaygın olarak ileoçekal bölgede görülür. Kolonun yaklaşık üçte biri ile sınırlıdır. Ancak barsağın her noktasında da görülebilir. Barsaklarda yaygın nekroz olması durumunda NEK'de cerrahi yapılmayabilir çünkü ölümcül seyredebilir (37).

Cerrahi tedavi seçimini, barsaktaki nekrozun genişliği, nekrotik olmayan NEK alanının genişliği ve bebeğin genel durumuna bağlıdır (38). En yaygın kullanılan cerrahi

prosedür, laparotomi, nekrotik barsak dokusunun rezeksiyonu, proksimal stoma, distal mukus fistülüdür (38). Barsak bütünlüğünü sağlamak için ikinci bir operasyon gereklidir. İkinci operasyon genellikle ilk operasyondan iki ay sonra yapılır. İnce barsak stoması olan bebeklerde özellikle yeniden beslenme başladığında çok miktarda sıvı elektrolit ve besin kaybı görülebilir. İkinci operasyon bu durumlarda daha erken planlanabilir. Stoma ile ilişkili komplikasyonlar iyi bir beslenme ile azaltılabilir (14).

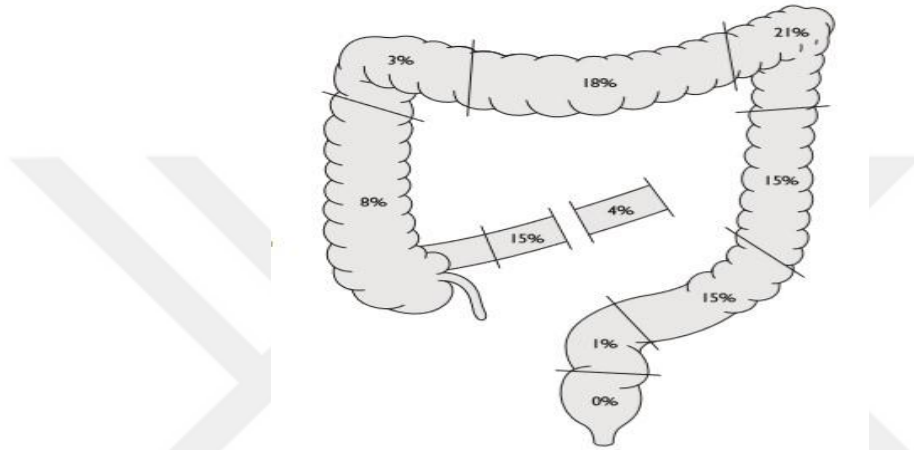
Doğum ağırlığı 1000 gram altında olan bebeklerde başka bir cerrahi prosedürü olan nekroze barsak rezeksiyonu ve primer anastomoz daha çok uygulanmaktadır. Böylece stoma kayıplarından kaçınılır ve hastanede kalış süresi azaltılır. Primer anastomozda daha az ameliyat sonrası barsakta darlık görülür. Peritoneal drenaj, YYBÜ yatan hastalarda lokal anestezi ile uygulanan alternatif bir yöntemdir. Bu işlemde bir ya da iki drenaj kateteri, karın sağ alt kadrana yerleştirilir ve geniş spektrumlu antibiyotikler başlanır. Klinik olarak cerrahi yapılamayacak kadar ağır olan hastalarda peritoneal drenaj ile takip uygundur. Ancak bu hastaların çoğunda sonrasında laparotomi gerekmektedir. Nekroze barsak alanın çok geniş olması durumunda cerrahi rezeksiyon yapılamayabilir. Hastalığın yaygın tutulumu genelde öldürücüdür. Bu durumda genelde proksimal jejunostomi yapılarak distal barsak fonksiyon dışı bırakılır. Bebek hayatta kalırsa nekroze barsak dokusunun rezeksiyonu için laparotomi yapılabilir (14,39).

### **2.1.8.3 Cerrahi sonrası takip**

Nekrotizan enterokolit nedeniyle opere olan hastalarda, beslenme desteği ve yoğun bakım takibi yaklaşık 2-3 hafta sürebilir. Enteral beslenme çok yavaş bir şekilde anne sütü ile yeniden başlanır. Anne sütünün tolere edilemediği durumlarda, laktozsuz, hidrolize protein ve orta zincirli yağ asitleri içeren formül sütler kullanılabilir. Bazı merkezler NEK sonrası formül sütü tercih etmektedir. Barsak geçişi hızlı ise ve ishal durumlarında loperamid kullanılabilir (14).

Beslenmeyi tolere edebilen ancak yeteri kadar kilo alamayan bebeklerin su ve tuz kaybı, malabsorbsiyon ve enfeksiyonlar yönünden değerlendirilmeleri gerekir. Bu bebeklerde kalori ve protein açısından anne sütünün desteklenmesi gerekir. Formül sütlere ilave %2-5 oranı kadar güçlendirilmiş yağ ve karbonhidrattan zengin beslenme ile desteklenebilir (14).

Submukozal kalınlaşmadan dolayı geç darlıklar ve fibrozis NEK ameliyatları sonrası görülebilir. Cerrahi gerektirmeyen bebeklerde darlık daha az görülür. NEK cerrahisi sonrası %10-40 oranında barsaklarda darlık bildirilmiştir. Bu darlıkların çoğu cerrahi operasyon gerektirse de bazı darlıklar kendiliğinden düzelebilmektedir. Bu darlıkların çoğu kolonda, anastomoz kenarında ve ince barsakta görülür. Çoğu darlık 6 hafta-4 ay içinde görülür. Özellikle ileoçekal bölge rezeksiyonlarında ileri dönemlerde kısa barsak sendromu gelişebilir (14).



Kaynak; Chardot, C., Rochet, J.S., Lezeau, H., et al., 2003. Surgical necrotizing enterocolitis: are intestinal lesions more severe in infants with low birth weight? *J Pediatr Surg* 38, 167-172.

**Şekil 2.8:** Nekrotizan enterokolit sonrası barsakta gelişen striktür alanları

### 2.1.9 Komplikasyonlar ve Prognoz

Nekrotizan enterokolitin başlangıcından sonraki ilk bir ay içinde yaklaşık vakaların %5-10 kadarında relaps görülmektedir. Relaps durumunda tedavi yine aynıdır, değişmez. İlk atak sonrasında tekrarlama riskini değiştirebilecek tedavi yaklaşımı açık değildir. Geç komplikasyonların yakın takibi daha önemlidir. NEK’de görülen başlıca geç komplikasyonlar aşağıdaki Tablo 2.5 da özetlenmiştir.

**Tablo 2.5:** Nekrotizan enterokolitin geç komplikasyonları

<b>Nekrotizan Enterokolitin Geç Komplikasyonları</b>	
-	Rekürrens
-	İntestinal darlık
-	Enterokist
-	Kısa barsak sendromu
-	Enterokolik fistül
-	Anastomoz kaçağı
-	Kolestaz
-	Malabsorbsiyon
-	Su ve tuz kaybı
-	Polipozis

*Kaynak; Janet M. Rennie ve ark. 'nın, Rennie ve Robertson's Textbook of Neonatology adlı kitabının, beşinci baskısı*

Beslenme, büyüme ve gastrointestinal fonksiyonların iyileşmesi, hastalığın yaygınlığına ve rezeksiyon yapılan bölgeye göre değişkenlik gösterir. Kısa barsak sendromunda adaptasyon sağlanana kadar, hızlı barsak geçişi, diyare ve malabsorbsiyon nedeniyle majör beslenme problemleri yaşanabilmektedir. Terminal ileum rezeksiyonunda beslenme eksiklikleri sıktır ve özellikle B12 vitamin eksikliği önemlidir (14).

Nekrotizan enterokolit sonrası hastaların %70-90'ında tam iyileşme görülmektedir. Ancak bu iyileşme oranı doğum ağırlığı 1000 gram altı olan bebeklerde daha azdır ve mortalitesi yüksektir (37).

İlerlemiş hastalık, bakteriyemi, DİK ve karın içi dirençli asit varlığı başlıca kötü prognostik faktörlerdir (37). Şiddetli NEK'den iyileşen olguların uzun süreli takiplerinde, nörogelişimsel gerilik oranları yüksek bulunmuştur. Medikal ve cerrahi tedavi olan NEK olgularının, nörogelişimsel problemleri karşılaştırıldığında medikal tedavi olan hastalarda nörogelişimsel sorunlar daha yüksek bulunmuştur (14).

### **2.1.9 Korunma**

Günümüzde NEK'ten korunmada en önemlisi anne sütü ile beslenmedir. Antenatal yakın izlem, anneye steroid verilmesinin barsak olgunlaşmasını ve mukozal bütünlüğü sağlayarak NEK riskini azalttığı gösterilmiştir. Eğer anne sütü yok ise donör

anne sütü ikinci tercih olmalıdır. Donör süt ve formül süt ile beslenmenin karılatırıldığı bir metaanalizde donör sütün NEK riskini dört kat azalttığı gösterilmiştir (40). Beslenme rejiminin iyi bir şekilde düzenlenmesi ve hiperosmolar besinlerden kaçınılması NEK riskini azaltır . Bunun yanında ADDA yenidoğanların yaşamının ilk günlerinde 10-20 ml/kg minimal enteral beslenme (MEB) ve probiyotikler ile desteklemenin önemli rollere sahip olduğu ileri sürülmektedir. (14,29). Erken MEB'in gastrointestinal maturasyonu hızlandırdığı, kolestaz ve fototerapi ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Düşük miktarlardaki beslenme ile barsak gelişimi desteklenir. MEB 1-3 gün sürdürülür, zorunluluk yok ise enteral beslenmeyi erken olarak artırmaya balanılmalıdır. Beslenme artışlarının da ADDA'larda infantlarda 20-25 ml/kg/gün olarak yapılması uygun görülmektedir (41). Beslenme miktarını artırmaya daha geç (>5-7 gün) balamak, NEK riskini azaltmaz ve tam enteral beslenmeye ulaşma süresini uzatır. Erken beslenen ve daha hızlı artırılanlarda doğum ağırlığına ve tam enteral beslenmeye geçiş daha erken olmuştur. Anormal fetal doppler ultrasonografi bulgularına sahip IUBK olan infantlarda yine beslenme artışları dikkatli yapılmalıdır. Genel olarak iyi bir doku perfüzyonu ve kan basıncı kontrolünü sağlamak, hipotansiyondan kaçınmak, gereksiz H<sub>2</sub> reseptör blokörü kullanmamak, hipoksi ve hipotermiden kaçınmak yenidoğan bebeklerde NEK riskini azaltır. Preterm infantlarda dirençli hipotansiyonda volüm genileticiler ve inotrop ilaçlar barsak perfüzyonunu iyileştirir. Umbilikal arter kateteri olan hastalarda, tromboz ya da alt ekstremitelerdeki kan akımının azalması durumunda kateter çıkarılmalıdır (14,29).

Transfüzyon sırasında beslenmenin NEK riskini arttırılabileceği söylense de bununla ilgili kanıtlar yeterli değildir. Buna rağmen bazı merkezler ADDA yenidoğanların transfüzyonu sırasında beslenmeyi kesip, birkaç saat beslenmeye ara vermektedir. Ancak bu konuda öneri vermek için daha çok sayıda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (29).

Kültürler negatif iken 5 günden daha fazla antibiyotik kullanımının NEK riskini arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle barsak mikrobiyotasını bozan antibiyotikler kültürler negatif olduktan sonra uzun süre verilmemelidir. NEK'de profilaktik sistemik antibiyotik kullanımı önerilmez. Barsak florasının gelişmesi sırasında probiyotik (bakteri) ve prebiyotik (flora bakterilerinin çoğalması için gerekli oligosakkaritler) kullanımı, NEK'in önlenmesi için umut verici olarak görülüyor (14,29).

Term bebeklerde ise perinatal asfiksiden korumak, NEK sıklığını azaltır (13). Hipoksik iskemik ensefalopati olan bebeklerde soğutma tedavisi sırasında dikkatli ve tedricen beslenmeye ara verilmesi önerilmektedir (28).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Bölgesi ve Özellikleri

Araştırma İstanbul il merkezinde, en fazla sayıda yenidoğan bebeğin dünyaya geldiği ve izlendiği merkezlerden biri olan Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi (SBÜTF), İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılmıştır. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ile Kadın Doğum Hastalıkları alanında hem ana dal hem yan dal eğitimi sunan ve tüm Türkiye'ye hizmet veren büyük bir dal hastanesidir. Bu dal hastanesinde yıllık 7-8 bin doğum gerçekleşmekte ve 2000 sayıda prematüre bebek dünyaya gelmektedir. Bu hastaların 600 kadarını 1500 gram altı bebekler oluşturmaktadır.

#### 3.2. Örneklem Evreni ve Büyüklüğü

Çalışmamızda Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Bilim Dalı, Yenidoğan Kliniğinin Yenidoğan YYBÜ'de Ocak 2012- Aralık 2018 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen 36+6 gebelik haftasından önce doğumu gerçekleşen tüm yenidoğan bebeklerin dosyaları geriye dönük incelendi. Bu dönemde YYBÜ'de izlenen  $\leq 36+6$  gestasyon haftasında doğan, 4730 preterm olgu arasından, Modifiye Bell Sınıflamasına göre  $\geq$  Evre 2 NEK tanısı alan 79 hasta ve kontrol grubu olarak NEK gelişmeyen ancak kan ürünü transfüzyonu alan 79 hasta ile birlikte toplamda 158 hasta çalışmaya alındı.

#### 3.3. Etik

Çalışma öncesinde Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17.10.2018 tarihli, 135 karar numarası ile etik kurul onayı alındı (Etik kurul onayı formu; ek-1). SBÜTF'den tez konusu hakem onayı 10.09.2018 tarihinde alınmıştır ( Tez konusu hakem onayı formu; ek-2 ).

### 3.4. Araştırmanın Tipi

Geriye dönük kesitsel bir çalışma planlanmıştır.

### 3.5. Veri Toplama ve Yöntem

Hastanenin resmi kayıtlarından ve bilgisayar sisteminde yapılan incelemeler sonucunda YYBÜ’de Ocak 2012- Aralık 2018 tarihleri arasında izlenen  $\leq 36+6$  gestasyon haftasında doğan 4730 preterm olgu arasından, Modifiye Bell Sınıflamasına göre  $\geq$  Evre2 NEK tanısı alan 79 hasta ve kontrol grubu olarak NEK gelişmeyen ancak kan ürünü transfüzyonu alan 79 hasta ile birlikte toplamda 158 hasta çalışmaya alındı. Hastaların sosyo-demografik özellikleri, prenatal ve postnatal öyküleri ayrıntısı ile incelendi. NEK gelişen bebeklerde risk faktörleri, enteral beslenme düzeyleri ve NEK geliştiği günlerde yapılan kan ürünü transfüzyon maruziyetleri kayıt altına alındı.

#### Araştırmaya alınma kriterleri:

- a. Hastanemiz kadın doğum kliniğinde dünyaya gelen ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan  $\leq 36+6$  gestasyon haftasında doğan pretermier
- b. Klinik ve radyolojik olarak  $\geq$  Evre 2 NEK tanısı alan hastalar

#### Araştırmadan dışlanma kriterleri:

- a. Son adet tarihine göre  $\geq 37$  gestasyon haftası üzerinde doğanlar,
- b. Evre 1 NEK tanısı alanlar
- c. Ek konjenital anomalisi olanlar
- d. Enfeksiyonu saptananlar
- e. Sendromik bebekler
- f. Yetersiz veri ulaşımı olan hastalar

Çalışmamızın birincil çıkarımlarında NEK’in enteral beslenme ve kan ürünü transfüzyonu ile ilişkisini araştırmak olduğu için, hastanemiz kadın doğum kliniğinde dünyaya gelen ve YYBÜ’e yatan  $\leq 36+6$  GH olan pretermier arasından transfüzyon alıp, NEK gelişmeyen bebeklerden de kontrol grubu oluşturuldu. Çalışma hastaları 3

grup altında toplandı; NEK tanısı alan ve tanıdan 48 saat önce kan transfüzyonu alanlar, *transfüzyonla ilişkili NEK ( Grup 1: TANEK )*, NEK tanısından 48 saat önce kan transfüzyonu almayanlar *transfüzyonla ilişkili olmayan NEK (Grup 2: Non-TANEK )* ve *transfüzyon alıp NEK gelişmeyen hastalardan Kontrol grubu* oluşturuldu:

- Grup 1 ( TANEK )** :Tx sonrası 48 saatte NEK gelişenler, n=22  
**Grup 2 ( Non-TANEK )** :Tx ile ilişkisi olmadan NEK gelişenler, n=57  
**Grup 3 (Kontrol)** :Tx aldığı halde NEK olmayanlar, n=79

Hastaların antenatal, demografik ve klinik bilgileri incelendi. Her üç gruptaki hastaların dosya numarası, doğum tarihi, son adet tarihine göre gestasyon haftası, ultrasona göre gestasyon haftası, doğum ağırlığı, cinsiyeti, doğum şekli, antenatal özellikleri kayıt edildi. Tüm olguların 1. ve 5. dakika APGAR skorları, antenatal steroid alımları, anne yaşı, gebelikte hastalık varlığı, erken membran rüptürü (EMR), koryoamniyonit varlığı, ilk enteral beslenme zamanları (EBZ), beslenme biçimleri (anne sütü, prematüre maması) ve miktarları, NEK başlangıç yaşları ve beslenme ile NEK başlangıcı arasındaki süre, risk faktörleri, klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları, uygulanan destek ve cerrahi tedavi oranları ve etkileri, Modifiye Bell Sınıflamasına göre NEK evreleri, mortalite oranları ve yaşayan olgularda iyileşme süreleri belirlendi. Gebelik haftası prenatal ultrasonografi (USG) ve son adet tarihine göre, bunlar bilinmiyorsa Modifiye Ballard Skoruna göre hesaplandı.

Kliniğimizde, preterm bebeğin enteral beslenmesi, dünyada uygulanan prematüre bebeğin beslenme önerilerine göre yapılmaktadır. Prematüre bebekler ilk günden başlamak üzere anne sütü ile beslenmekte, 28 GH'nın altındaki pretermeler ise MEB 3-7 gün süre ile 10 ml/kg verilmektedir. Ünitelerde günlük beslenme artışları 30 GH altı bebeklerde 10-20 ml/kg, 30 GH üzeri bebeklerde 20-30 ml/kg olarak yapılmakta, 140-180 ml/kg'a ulaşıldığında bebeklerin tam enteral beslenmeye geçtikleri kabul edilmiş ve Fenton büyüme eğrilerine göre izlemde beslenmeleri düzenlenmektedir.

Hastalarda enteral beslenme sırasında gelişen beslenme intoleransı, abdominal distansiyon, gastrik rezidü, safralı gelen kusma, kanlı gaita NEK ile ilişkili klinik bulgular olarak kabul edilirken, klinik ve radyolojik olarak Evre  $\geq 2$  NEK tanısı alan olgular 6-12 saat arayla seri olarak çekilen ayakta direkt karın radyografiler ile takip

edilmekte idi. NEK evresi, tanı anındaki postnatal yaşı ve hastane yatış gün sayısı belirlendi. NEK tanısından önceki 48 saat içinde kan ürünü transfüzyonu maruziyeti, transfüze edilen kan ürünü çeşidi ve sayısı (Eritrosit süspansiyonu (ES), , Taze donmuş plazma (TDP), Trombosit süspansiyonu) ve kan grupları kayıt edildi. Transfüzyon yapılırken mekanik ventilasyon ve pozitif inotrop ihtiyaç durumu belirlendi.

Ünitede kan transfüzyon ihtiyacının belirlenmesinde Uluslararası Kılavuzlar esas alınmakta idi. Buna göre konvansiyonel mekanik ventilatörde  $MAP > 8$  cm H<sub>2</sub>O ve  $FiO_2 > \%40$  veya HFO'da  $MAP > 14$  ve  $FiO_2 > \%40$  ise,  $Hb \leq 10$  g/dl ( $Hct \leq \%30$ ), konvansiyonel mekanik ventilatörde  $MAP \leq 8$  cm H<sub>2</sub>O ve  $FiO_2 \leq \%40$  veya HFO'da  $MAP < 14$ ,  $FiO_2 < 0.40$   $Hb \leq 8$  g/dl,  $Hct \leq 25$ , sadece oksijen alanlarda 24 saatten uzun süreli taşikardi/takipne, oksijen ihtiyacında 2 katlık artış, akut metabolik asidoz, günde  $< 10$  g/dl alımı veya 72 saat içinde majör cerrahi gereksinimi varsa,  $Hb \leq 7$  g/dl ( $Hct \leq \%20$ ) olması anemi ve eritrosit transfüzyonu için endikasyon kabul edilmekte idi.

Laboratuvar incelemelerinde NEK tanısı konulduğu andaki lökosit, trombosit, hemoglobin, hematokrit, CRP, gaitada gizli kan, kan kültürü sonuçları kaydedildi. Lökosit sayısı  $> 25,000/mm^3$  ise lökositoz ve  $< 5000$  olması lökopeni olarak kabul edildi. Trombosit sayısı  $< 150,000/mm^3$  ise trombositopeni ve CRP  $> 0,5$  mg/dL ise pozitif CRP olarak tanımlandı.

Görüntüleme ve laboratuvar verilerinden, transfüzyon öncesi kanda, eşik hemoglobin miktarı, hematokrit değeri, trombosit sayısı ve ortalama trombosit volümü (MPV) ile beyaz küre sayısı (WBC) düzeyleri, X-ray görüntüleme yorumları ve abdomen ultrasonografik değerlendirmeleri raporları, NEK'in komplikasyonları (barsak perforasyonu), morbiditeleri, cerrahi ihtiyacı, uygulanan cerrahi girişim tipi ve mortalitesine ait veriler kayıt altına alındı.

Patent duktus arteriozus (PDA) tanısı ilk 24-72 saat içinde yapılan ekokardiyografide hemodinamik anlamlı PDA olması (sol atrium/aort kökü  $\geq 1,5$  ve duktus çapı  $\geq 1,5$  mm) ve klinik bulguların varlığı ile konuldu (161). PDA kapatma tedavisinde intravenöz ibuprofen ya da parasetamol kullanıldı. Prematüre retinopatisi (ROP) tanısı Uluslararası Prematüre Retinopati Sınıflandırması'na göre konuldu (42). İntrakraniyal kanama Papile Tanı Kriterleri'ne göre değerlendirildi (43).

### 3.6. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS sürüm 21.0 (SPSS version 21.0 (Armonk, NY, USA: IBM Corp) ile yapıldı. Sıralı değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık değerleri verildi. Kategorik verilerde oran ve yüzde değerleri kullanıldı. Sürekli değişkenler, aritmetik ortanca  $\pm$  standart sapma; kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin ikili karşılaştırılmasında normalite testi olarak Kolmogorov-smirov ve Shapiro-Wilk testi kullanıldı; normal dağılımlarda Student t testi; normal dağılım olmayanlarda non-parametrik yöntem olan Mann Whitney U testi uygulandı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov Smirnov testi ile analiz edildi; buna göre ortanca  $\pm$  standart sapma (SS) veya ortanca (çeyrekler arası genişlik, ÇAG) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare ( $\chi^2$ ) testi kullanıldı. Kategorik değişkenler gözlem sayısı (n) ve % ile ifade edildi. Çoklu gruplarda ise normal dağılıma uyan gruplarda tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan (varyansların homojen olmadığı) ikili gruplar Mann Whitnet U Testi ile, çoklu gruplar ise Kruskall Wallis Testi ile analiz edilmiştir;  $p < 0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

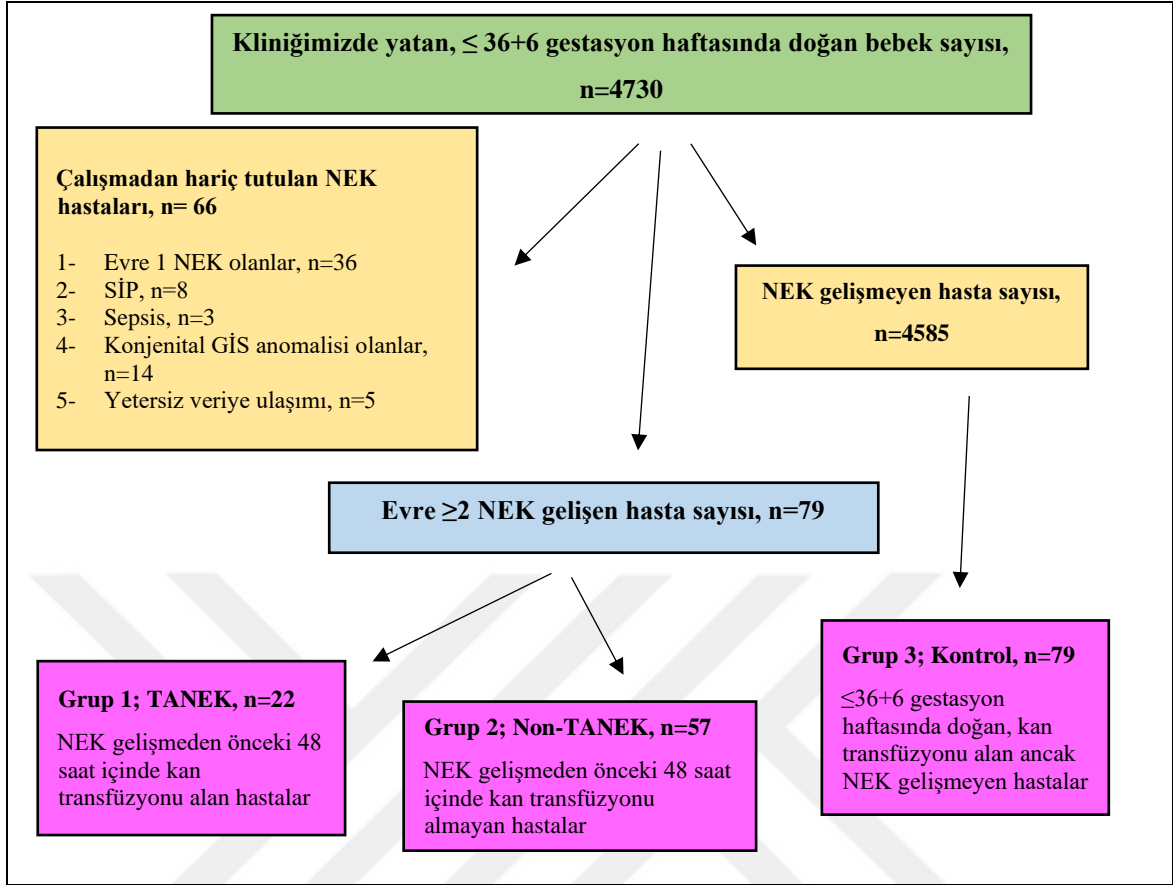
## 4. BULGULAR

Araştırma dönemi içerisinde,  $\leq 36+6$  gestasyon haftasında doğan, 4730 preterm olgu arasından, Modifiye Bell Sınıflamasına göre  $\geq$  Evre 2 NEK tanısı alan 79 hasta ve kontrol grubu olarak NEK gelişmeyen ancak kan ürünü transfüzyonu alan 79 hasta ile birlikte toplamda 158 hasta çalışmaya alınmıştır. Üniteye preterm bebeklerde  $\geq$  Evre 2 NEK sıklığı % 1.7 (n=79) saptanmıştır. Çalışma dışı bırakılanlar ve Evre 1 NEK'liler dahil edildiğinde ise % 3 (n=145) olduğu görülmüştür. Nekrotizan enterokolit gelişmeyen hasta sayısı 4585 bulunmuştur. Çalışmadan hariç tutulan NEK hasta sayısının 66 olduğu görülmüştür. Evre 1 NEK (n=36), SİP, (n=8), konjenital gastrointestinal anomalisi (n=14), yetersiz veri ulaşımı (n=5) ve sepsisi (n=3) olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Kan transfüzyonundan sonra 48 saat içerisinde  $\geq$  Evre 2 NEK olan (Grup 1; TANEK) hasta sayısı 22; NEK gelişiminden önceki 48 saat içerisinde kan transfüzyonu almayan hastaların sayısı ise 57 (Grup 2; Non-TANEK) bulunmuştur. Kan transfüzyonu alan, ancak NEK gözlenmeyen  $\leq 36+6$  gestasyon haftasında doğan bebeklerden ise kontrol grubu (Grup 3, n=79) alınmıştır.

Transfüzyonla ilişkili NEK (TANEK) sıklığı  $\geq$  Evre 2 NEK'li hastalarda % 27,8 olarak bulundu.

Çalışmaya alınan ve çalışma dışı bırakılan hastaların akış diyagramı Şekil 3.1. de mevcuttur.



*GİS: Gastrointestinal Sistem, Grup 1(TANEK): transfüzyonla ilişkili nekrotizan enterokolit tanısı alan hastalar, Grup 2 (NonTANEK) : transfüzyonla ilişkisi olmayan Nekrotizan enterokolitli hastalar, Grup 3(Kontrol): transfüzyon aldığı halde NEK gelişmeyen kontrol hastaları, NEK: Nekrotizan Enterokolit, SİP: Spontan İntestinal Perforasyon*

### Şekil 3.1: Çalışmanın Akış Diyagramı

NEK gelişen 79 prematüre bebeğin antenatal ve demografik özellikleri incelendiğinde, SAT'a göre gebelik haftası, (ÇAG); 29 (28-32), USG'ye göre gebelik haftası, (ÇAG); 28 (26-31) idi. Bebeklerin ortanca doğum ağırlıkları 1130gr. (ÇAG;780-1480) olarak bulundu. Hastaların 36'sı (%45.6) kız, 43'ü (%54.4) erkekti. Vakaların 68'i (%86.1) sezeryan doğum ile doğurtuldu. Ortanca anne yaşı 28 (ÇAG; 25-30) idi. Vakaların 20'sinde (%25.3) İUBK vardı. Antenatal steroid uygulaması olarak vakaların 25'ine (%31.6) antenatal steroid uygulanmamış, 18'ine (%22.8) eksik kür, 36'sına (%45.6) tam kür antenatal steroid uygulanmıştı. Prenatal özelliklerine bakıldığında vakaların 10'unda (%12.7) annede idrar yolu enfeksiyonu, 11'inde (%13.9) annede erken membran rüptürü, 24'ünde (%30.4) preeklampsi, 2'sinde (%2.5) histolojik koryoamniyonit, 10'unda (%12.7) çoğul gebelik, 2'sinde (%2.5) dekolman plasenta, 6'sında (%7.6) oligohidroamnios, 1'inde (%1.3) polihidroamnios ve 2'sinde

(%2.5) de annede diyabet öyküsü olduğu belirlendi. Bulgular Tablo 3.1. de sıralanmıştır.

**Tablo 3.1.** Nekrotizan enterokolit gelişen hastaların antenatal ve demografik özellikleri

	Grup 1 + grup 2 NEK olan hastalar, n=79
Erkek cinsiyet, n (%)	43 (54.4)
Kız cinsiyet, n (%)	36 (45.6)
SAT'a göre gebelik haftası, (ÇAG)	29 (28-32)
USG'ye göre gebelik haftası, (ÇAG)	28 (26-31)
Doğum ağırlığı, gr (ÇAG)	1130 (780-1480)
Sezaryen doğum, n (%)	68 (86.1)
İUBK, n (%)	20 (25.3)
Anne yaşı, ÇAG	28 (25-30)
Antenatal steroid uygulanmayanlar, n (%)	25 (31.6)
Eksik kür antenatal steroid uygulanması, n (%)	18 (22.8)
Tam kür antenatal steroid uygulanması, n (%)	36 (45.6)
Erken membran rüptürü, n (%)	11 (13.9)
Annede idrar yolu enfeksiyonu, n (%)	10 (12.7)
Preeklampsi, n (%)	24 (30.4)
Histolojik Koryoamniyonit, n (%)	2 (2.5)
Çoğul gebelik, n (%)	10 (12.7)
Annede diyabet öyküsü, n (%)	2 (2.5)
Dekolman plasenta, n (%)	2 (2.5)
Oligohidroamnios, n (%)	6 (7.6)
Polihidroamnios, n (%)	1 (1.3)
Hidrops fetalis, n (%)	1 (1.3)

ÇAG: Çeyrekler arası genişlik (normal dağılımı olmayan veriler için verilmiştir, Grup 1: Transfüzyonla ilişkili nekrotizan enterokolit tanısı alan hastalar, Grup 2 : Transfüzyonla ilişkisi olmayan nekrotizan enterokolitli hastalar, IUBK: İntrauterin büyüme kısıtlılığı, NEK: Nekrotizan Enterokolit, SAT: Son adet tarihi, USG: Ultrason

Nekrotizan enterokolit gelişen bebeklerin gestasyon haftalarının dağılımı incelendiğinde, vakaların 4'ü (%5.1) 22-25 GH'ında, 28'i (%35.4) 26-28 GH'ında,

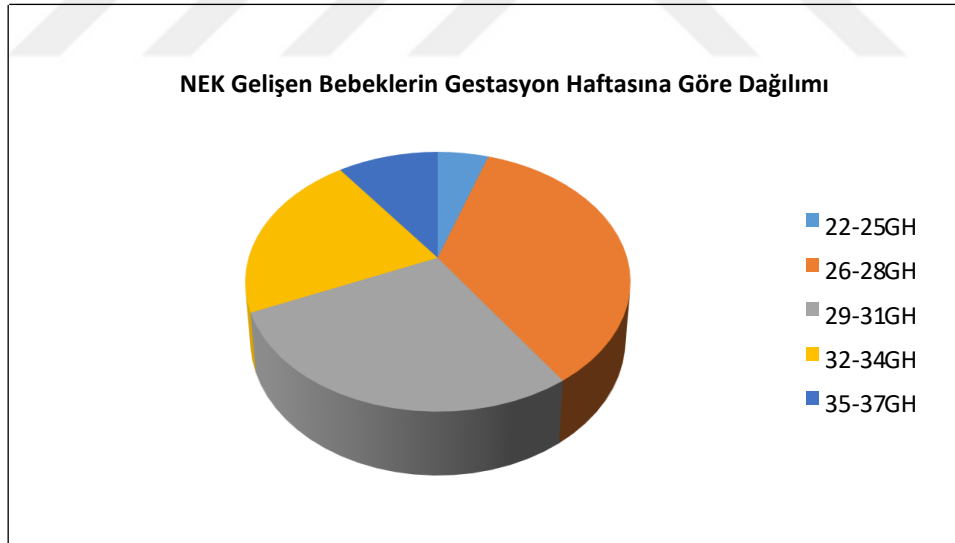
22'si (%27.8) 29-31 GH'ında, 17'si (%21.5) 32-34 GH'ında, 8'i (%10.1) 35-37 GH'ında olduğu belirlendi. Bulgular Tablo 3.2. de sıralanmıştır.

**Tablo 3.2:** Nekrotizan enterokolit gelişen hastaların gestasyon haftasına göre dağılımı

Gestasyon haftası	n	%
22-25 GH	4	5.1
26-28 GH	28	35.4
29-31 GH	22	27.8
32-34 GH	17	21.5
35-37 GH	8	10.1

GH: Gestasyon Haftası

Nekrotizan enterokolit gelişen bebeklerin gestasyon haftalarına göre dağılım grafiği Şekil 3.2. de gösterilmiştir.



NEK: Nekrotizan enterokolit , GH: Gestasyon Haftası

**Şekil 3.2:** NEK gelişen bebeklerin gestasyon haftalarına göre dağılım grafiği

Nekrotizan enterokolit gelişen bebeklerin doğum ağırlıkları dağılımı incelendiğinde, vakaların 33'ü (%41.8) 500-1000 gram arasında, 29'u (%36.7) 1001-1500 gram arasında, 12'si (%15.2) 1501-2000 gram arasında, 2'si (%2.5) 2001-2500

gram arasında, 3'ü (%3.8) 2500-3000 gram arasında doğum ağırlıkları olduğu belirlendi. Bulgular Tablo 3.3. de gösterilmiştir.

**Tablo 3.3:** Nekrotizan enterokolit gelişen hastaların doğum ağırlıklarına göre dağılımı

Doğum ağırlığı (gram)	n	%
500-1000	33	41.8
1001-1500	29	36.7
1501-2000	12	15.2
2001-2500	2	2.5
2500-3000	3	3.8

Nekrotizan enterokolit gelişen hastaların doğum ağırlıklarına göre dağılım grafiği Şekil 3.3. de gösterilmiştir.



**Şekil 3.3:** Nekrotizan enterokolit gelişen hastaların doğum ağırlıklarına göre dağılım grafiği

Nekrotizan enterokolit gelişen hastaların klinik özellikleri incelendiğinde vakaların 5. dakika APGAR skoru ortanca 7 ( ÇAG; 6-8 ) idi. Hastaların 54'ünde (%68.4) RDS, 24'ünde (%30.4) tedavi gerektiren PDA vardı. 16'sında (%20.3) pozitif inotrop desteği ve 72'si (%91.1) mekanik ventilasyon desteği ihtiyacı vardı. Bebeklerin

53'ünde (%67.1) umbilikal kateter ve 23'ünde (%29.1) periferik santral yol mevcuttu. Hastaların 27'sinde (%34.2) kan kültüründe üreme pozitif olan sepsis varlığı saptandı. Bulgular Tablo 3.4. de sunulmuştur.

**Tablo 3.4:** Nekrotizan enterokolit gelişen vakaların klinik özellikleri

	Grup 1 + grup 2 NEK olan hastalar, n=79
APGAR skoru 5.dakika, ÇAG	7 (6-8)
Respiratuvar Distres Sendromu (RDS), n (%)	54 (68.4)
Tedavi gerektiren PDA varlığı, n (%)	24 (30.4)
Pozitif inotrop desteği, n (%)	16 (20.3)
Mekanik ventilatör desteği, n (%)	72 (91.1)
Umbilikal kateter varlığı, n (%)	53 (67.1)
Periferik santral yol varlığı, n (%)	23 (29.1)
Kültürde üreme pozitif olan sepsis varlığı, n (%)	27 (34.2)

*ÇAG: Çeyrekler arası genişlik (normal dağılımı olmayan veriler için verilmiştir, Grup 1: Transfüzyonla ilişkili nekrotizan enterokolit tanısı alan hastalar, Grup 2 : Transfüzyonla ilişkisi olmayan nekrotizan enterokolitli hastalar, NEK: Nekrotizan Enterokolit, PDA: Patent duktus arteriozus*

Hastalarda NEK gelişimi öncesinde kan transfüzyonu maruziyeti ve transfüzyon öncesi hematolojik parametreleri incelendiğinde, 22 (%27.8) vakanın NEK gelişiminden önceki 48 saat içerisinde transfüzyon aldığı belirlendi. Bu vakalar çalışmada TANEK grubunu oluşturdu. Hastaların 17'si (%21.5) eritrosit transfüzyonuna, 11'i (%13.9) trombosit transfüzyonuna, 6'sı (%7.6) taze donmuş plazma transfüzyonuna maruz kaldı. Hastaların kan grupları; 41'i (%51.9) A kan grubu, 14'ü (%17.7) B kan grubu, 20'si (%25.3) 0 kan grubu ve 4'ü (%5.1) AB kan grubu idi. 72'si (%91.1) Rh pozitif ve 7'si (%8.9) Rh negatif olarak bulundu. Kan ürünü transfüzyon sayısı ortanca; 1 ( ÇAG; 1-2 ), transfüzyon öncesi ortanca hemoglobin (gr/dl) değeri; 9.4 (ÇAG; 8.6-11.1), transfüzyon öncesi ortanca hematokrit (%); 27.8 (ÇAG; 24.7-33.9), transfüzyon öncesi ortanca trombosit sayısı ( $\times 10^3 \text{ mm}^3$ ); 64.5 (ÇAG; 27.2-160), transfüzyon öncesi ortanca MPV değeri ( fL ); 9.2 ( ÇAG;8.1-10.6),

transfüzyon öncesi ortanca WBC değeri (birim), ( $X10^3mm^3$ ); 13.2 ( ÇAG;8-25.4) olarak bulundu. Bulgular Tablo 3.5. de verildi.

**Tablo 3.5;** Hastalarda NEK gelişimi öncesi transfüzyon maruziyeti, transfüzyon mahiyeti ve hematolojik parametreler

	Grup 1 + Grup 2 NEK olan hastalar, n=79
NEK'den 48 saat öncesinde kan transfüzyonu alanlar, n (%)	22 (27.8)
<b>Transfüzyon yapılan kan ürünü çeşidi, n (%)</b>	
Eritrosit transfüzyonu	17 (21.5)
Trombosit transfüzyonu	11 (13.9)
Taze donmuş plazma transfüzyonu	6 (7.6)
<b>Hastaların kan grubu, n (%)</b>	
A Kan grubu	41 (51.9)
B Kan grubu	14 (17.7)
0 Kan grubu	20 (25.3)
AB Kan grubu	4 (5.1)
<b>Hastaların Rh grubu, n (%)</b>	
Rh pozitif	72 (91.1)
Rh negatif	7 (8.9)
Kan ürünü transfüzyon sayısı, ÇAG	1 (1-2)
Transfüzyon öncesi hemoglobin (gr/dL), ÇAG	9.4 (8.6-11.1)
Transfüzyon öncesi hematokrit (%), ÇAG	27.8 (24.7-33.9)
Transfüzyon öncesi trombosit sayısı ( $X10^3 mm^3$ ), ÇAG	64.5 (27.2-160)
Transfüzyon öncesi MPV değeri (MPV birim), ÇAG	9.2 (8.1-10.6)
Transfüzyon öncesi WBC değeri (birim), ( $X10^3 mm^3$ ), ÇAG	13.2 (8-25.4)

ÇAG: Çeyrekler arası genişlik (normal dağılımı olmayan veriler için verilmiştir, Grup 1: Transfüzyonla ilişkili nekrotizan enterokolit tanısı alan hastalar, Grup 2 : Transfüzyonla ilişkisi olmayan nekrotizan enterokolitli hastalar, MPV: Mean platelet volüme ( ortalama trombosit hacmi ) NEK: Nekrotizan Enterokolit, WBC: White blood cell ( beyaz kan hücresi )

Hastalarda NEK'in başlangıcı postnatal gün olarak ortanca 6 ( ÇAG;5-12) idi. NEK belirlenen hastaların hastanede yatış süresi ortanca 54 (ÇAG; 30-75 ) gün olarak bulundu. NEK'li hastaların 29'unda (%36.7) GİS perforasyonu gelişti. NEK'li vakaların 29'unda (%36.7) cerrahi müdahale uygulandı, 20'sinde (%25.3) morbidite ve 23'ünde (%29.1) ise mortalite geliştiği belirlendi. Bulgular Tablo 3.6. da verildi.

**Tablo 3.6:** Nekrotizan enterokolit gelişenlerde morbidite ve mortalite verileri

	Grup 1 + grup 2 NEK olan hastalar, n=79
NEK başlangıç günü, ÇAG	6 (5-12)
Hastanede yatış süresi gün sayısı, ÇAG	54 (30-75)
GİS perforasyon, n (%)	29 (36.7)
Cerrahi operasyon uygulanması, n (%)	29 (36.7)
Morbidite, n (%)	20 (25.3)
Mortalite, n (%)	23 (29.1)

ÇAG: Çeyrekler arası genişlik (normal dağılımı olmayan veriler için verilmiştir,

GİS: Gastrointestinal sistem, Grup 1: Transfüzyonla ilişkili nekrotizan enterokolit tanısı alan hastalar, Grup 2 : Transfüzyonla ilişkisi olmayan nekrotizan enterokolitli hastalar, NEK: Nekrotizan Enterokolit

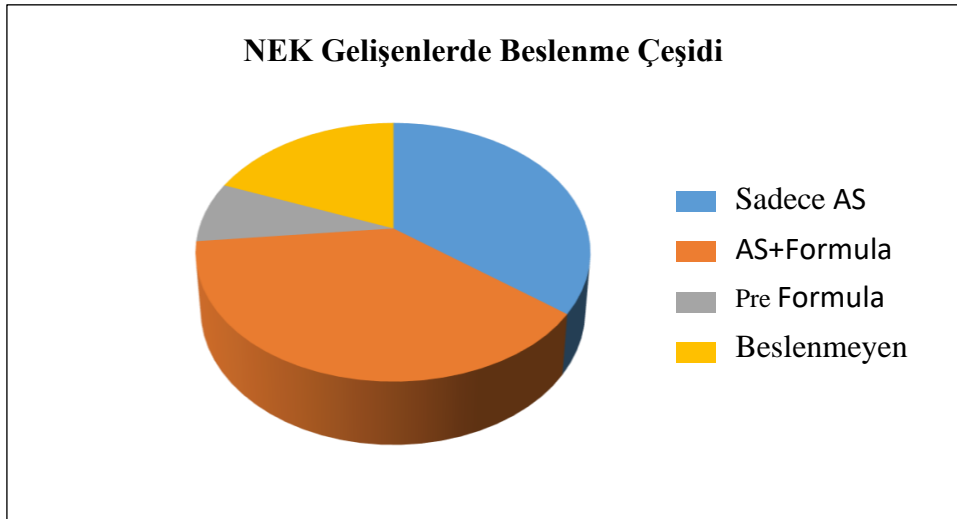
Nekrotizan enterokolit gelişen hastaların beslenme özelliklerine bakıldığında, ortanca beslenme miktarları 32 ml/kg (ÇAG; 20-60 ml/kg) olduğu belirlendi. Vakaların beslenme içerikleri olarak 28'i (%35.4) sadece anne sütü, 30'u (%38) anne sütü ve formula ve 6'sı (%7.6) sadece formula ile beslenirken, 15'i (%19) ise oral beslenme almadığı belirlendi. Vakaların 33'ü (%41.8) transfüzyon esnasında beslenmeye ara verilirken, 46'sı (%58.2) ise transfüzyon esnasında beslenmeye ara verilmeyenleri oluşturdu. Bulgular Tablo 3.7. de verildi.

**Tablo 3.7:** Nekrotizan enterokolit gelişenlerde beslenme ile ilgili veriler

	Grup 1 + grup 2 NEK olan hastalar, n=79
Beslenme miktarı ( ml /kg ), ÇAG	32 (20-60)
Anne sütü, n (%)	28 (35.4)
Anne sütü + formula, n (%)	30 (38)
Formula, n (%)	6 (7.6)
Hiçbiri, n (%)	15 (19)
Transfüzyon esnasında beslenmeye ara verilenler, n (%)	33 (41.8)
Transfüzyon esnasında beslenmeye ara verilmeyenler, n (%)	46 (58.2)

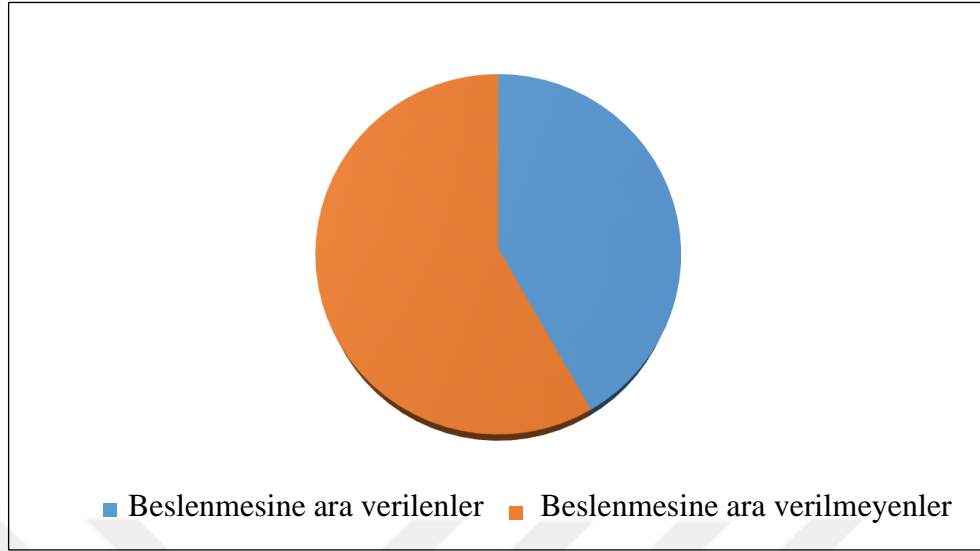
ÇAG: Çeyrekler arası genişlik (normal dağılımı olmayan veriler için verilmiştir, Grup 1: Transfüzyonla ilişkili nekrotizan enterokolit tanısı alan hastalar, Grup 2 : Transfüzyonla ilişkisi olmayan nekrotizan enterokolitli hastalar, NEK: Nekrotizan Enterokolit

Nekrotizan enterokolit gelişen hastaların beslenme çeşitlerini gösteren dağılım grafiği Şekil 3.4. de ve beslenmeye ara verilme durumu ise Şekil 3.5. de gösterilmiştir.



AS: Anne Sütü, NEK: Nekrotizan Enterokolit, Pre Formula: Prematüre formulası

**Şekil 3.4;** Nekrotizan enterokolit gelişenlerde beslenme çeşidi dağılım grafiği



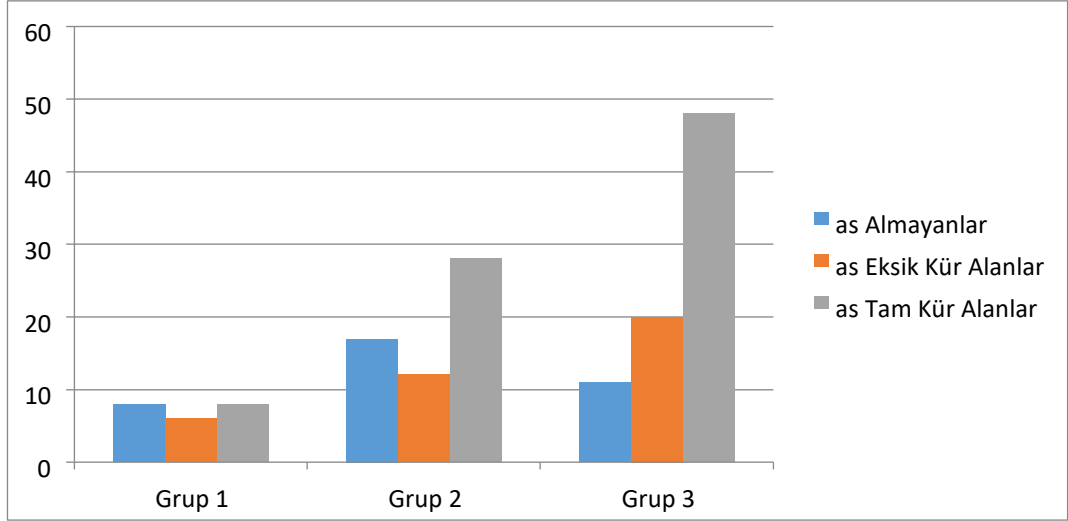
**Şekil 3.5:** Transfüzyon sırasında beslenmeye ara verilme durumu

Antenatal ve demografik özellikleri bakımından TANEK, Non-TANEK ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, cinsiyet, SAT'a göre gebelik haftası, USG'ye göre gebelik haftası, bebeklerin ortanca doğum ağırlıkları, doğum şekli, İUBK varlığı yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. TANEK grubunda ortanca anne yaşı 25, Non-TANEK grubunda 29 ve kontrol grubunda 28 olarak bulundu. TANEK grubundaki hastalarda anne yaşı daha küçük bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.011$ ). Antenatal steroid uygulaması yönünden gruplar karşılaştırıldığında TANEK'de 8 vaka, Non-TANEK'de 28 vaka ve kontrol grubunda 48 vaka tam kür antenatal steroid uygulandığı belirlendi. Tam kür antenatal steroid alanlarda daha az oranlarda NEK geliştiği gösterildi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.007$ ). Antenatal steroid almayanlar ve eksik kür antenatal steroid alan hastalarda istatistiksel olarak bir fark gösterilemedi. Tam kür antenatal steroid alımı ve NEK gelişimi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik Şekil 3.6. de gösterilmiştir. Prenatal özelliklerine bakıldığında, annede idrar yolu enfeksiyonu, annede erken membran rüptürü, preeklampsi, histolojik koryoamniyonit, çoğul gebelik, dekolman plesenta, oligohidroamnios, polihidroamnios ve annede diyabet öyküsü yönünden özellikler TANEK, Non-TANEK ve kontrol grubu ile karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. Bulgular Tablo 3.8. de sunulmuştur.

**Tablo 3.8:** Transfüzyonla ilişkili NEK (TANEK), transfüzyon ilişkisi olmayan NEK (Non-TANEK) ve transfüzyon alıp NEK gelişmeyen (Kontrol) hastaların antenatal ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	TANEK Grup 1 n=22	Non-TANEK Grup 2 n=57	Kontrol Grup 3 n= 79	p
Erkek cinsiyet	12	31	45	0.95
Kız cinsiyet	10	26	34	0.95
SAT'a göre gebelik haftası	30 (28-31)	29 (28-32)	29 (25-31)	0.221
USG'ye göre gebelik haftası,	26 (24-27)	29 (26-32)	27 (24-30)	0.101
Doğum ağırlığı, gr	1015 (640-1200)	1160 (820-1510)	960 (670-1405)	0.99
Sezaryen doğum	20	48	60	0.213
Vajinal doğum	2	9	19	0.192
İUBK, n (%)	6	14	19	0.99
Anne yaşı	25 (22-28)	29 (25-32)	28 (25-31)	<b>0.011</b>
Antenatal steroid uygulaması:				
Steroid uygulanmayanlar	8	17	11	0.081
Eksik steroid uygulanması	6	12	20	0.076
Tam kür steroid uygulanması	8	28	48	<b>0.007</b>
Erken membran rüptürü	2	9	21	0.99
Annede İYE	3	7	7	0.99
Preeklampsi	9	15	32	0.99
Histolojik Koryoamniyonit	1	1	1	0.99
Çoğul gebelik	2	8	8	0.99
Annede diyabet öyküsü	0	2	0	
Dekolman plasenta	2	0	2	0.99
Oligohidroamnios	1	5	4	0.99
Polihidroamnios	0	1	1	0.99
Hidrops fetalis	0	1	7	0.99

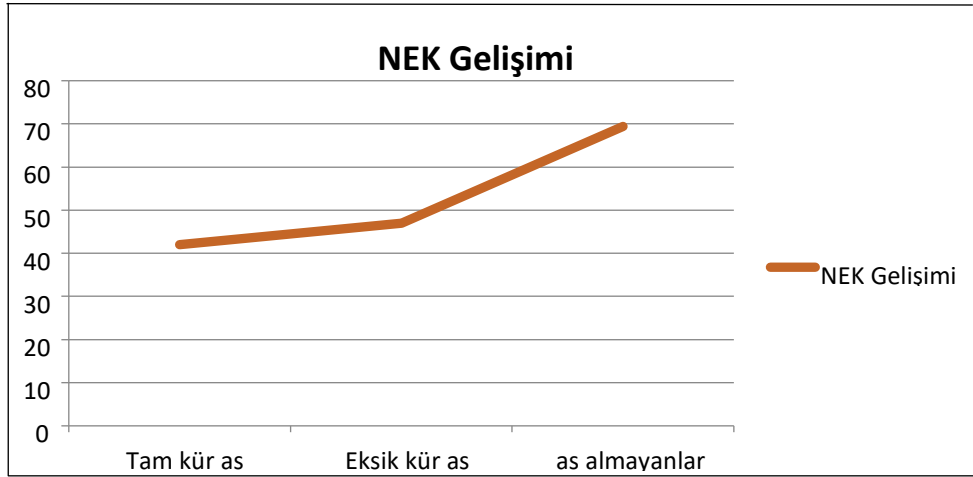
*Grup 1(TANEK): Transfüzyonla ilişkili nekrotizan enterokolit tanısı alan hastalar, Grup 2 (NonTANEK) : Transfüzyonla ilişkisi olmayan Nekrotizan enterokolitli hastalar, Grup 3(Kontrol): Transfüzyon aldığı halde NEK gelişmeyen kontrol hastaları, IUBK: İntrauterin büyüme kısıtlılığı, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, SAT:Son adet tarihi, USG: Ultrason*



as: antenatal steroid, Grup 1(TANEK): Transfüzyonla ilişkili nekrotizan enterokolit tanısı alan hastalar, Grup 2 (NonTANEK) : Transfüzyonla ilişkisi olmayan Nekrotizan enterokolitli hastalar, Grup 3(Kontrol): Transfüzyon aldığı halde NEK gelişmeyen kontrol hastaları

**Şekil 3.6:** Çalışma gruplarına göre antenatal steroid alımı

Tam Kür Antenatal Steroid uygulaması ile NEK gelişimindeki azalmayı gösteren grafik Şekil 3.7. da gösterilmiştir.



as: antenatal steroid, Grup 1(TANEK): Transfüzyonla ilişkili nekrotizan enterokolit tanısı alan hastalar, Grup 2 (NonTANEK) : Transfüzyonla ilişkisi olmayan Nekrotizan enterokolitli hastalar, Grup 3(Kontrol): Transfüzyon aldığı halde NEK gelişmeyen kontrol hastaları

**Şekil 3.7:** Tam Kür Antenatal Steroid uygulaması ile NEK gelişimi

Gruplar arasındaki klinik özellikleri karşılaştırıldığında, 5. dakika APGAR skorları, respiratuar distres sendromu varlığı, tedavi gerektiren PDA durumu, mekanik ventilasyon desteği ihtiyacı, umbilikal kateter durumu ve periferik santral varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmadı. Pozitif inotrop desteği alan hastalarda ( $p=0.034$ ) ve kan kültüründe üreme pozitif sepsis durumu ( $p=0.008$ ) olanlarda NEK gelişmesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi. Bulgular Tablo 3.9. da gösterilmiştir.

**Tablo 3.9:** Transfüzyonla ilişkili NEK (TANEK), transfüzyon ilişkisiz NEK (Non-TANEK) ve transfüzyon alıp NEK gelişmeyen (kontrol) hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	TANEK Grup 1 n=22	Non-TANEK Grup 2 n=57	Kontrol Grup 3 n= 79	p
APGAR skoru 5.dakika	6 (5-8)	7 (6-8)	7 (5-8)	0.441
Respiratuvar Distres Sendromu	18	36	40	0.99
Tedavi gerektiren PDA varlığı	8	16	15	0.99
Pozitif inotrop desteği	8	8	25	<b>0.034</b>
Mekanik ventilatör desteği	20	52	76	0.427
Umbilikal kateter varlığı	17	36	43	0.99
Periferik santral yol varlığı	5	18	12	0.99
Kültürde üreme pozitif olan sepsis varlığı	13	14	35	<b>0.008</b>

*Grup 1(TANEK): Transfüzyonla ilişkili nekrotizan enterokolit tanısı alan hastalar, Grup 2 (NonTANEK) : Transfüzyonla ilişkisi olmayan Nekrotizan enterokolitli hastalar, Grup 3(Kontrol): Transfüzyon aldığı halde NEK gelişmeyen kontrol hastaları, PDA: Patent duktus arteriozus*

Gruplar arasındaki beslenme özellikleri karşılaştırıldığında beslenme miktarı olarak fazla beslenenlerde NEK sıklığı artmıştı ( $p=0.021$ ). Anne sütü ile beslenme NEK'e karşı koruyucu olarak bulundu. Anne sütü + formula ile beslenenlerde ( $p=0.014$ ) ve sadece prematüre formula ile beslenenlerde ( $p=0.001$ ) NEK gelişme sıklığı

istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yine transfüzyon esnasında beslenmeye ara vermenin ( $p=0.001$ ), NEK'e karşı koruyucu olduğu gösterildi. Bulgular Tablo 3.10. da gösterildi.

**Tablo 3.10:** Transfüzyonla ilişkili NEK (TANEK), transfüzyon ilişkisiz NEK (Non-TANEK) ve transfüzyon alıp NEK gelişmeyen (kontrol) hastaların beslenme ile ilgili veriler

	TANEK Grup 1 n=22	Non-TANEK Grup 2 n=57	Kontrol Grup 3 n= 79	p
Beslenme miktarı ( ml /kg ), mean±SD	20±26	36±29	28±23	<b>0.021</b>
Anne sütü alan	7	21	33	0.658
Anne sütü + Formula alan	6	24	9	<b>0.014</b>
Prematüre Formula alan	3	3	24	<b>0.001</b>
Beslenmeyen	6	9	13	0.463
Transfüzyon esnasında beslenmeye ara verilenler	7	26	64	<b>0.001</b>
Transfüzyon esnasında beslenmeye ara verilmeyenler	15	31	15	0.99

*Grup 1(TANEK): Transfüzyonla ilişkili nekrotizan enterokolit tanısı alan hastalar, Grup 2 (NonTANEK) : Transfüzyonla ilişkisi olmayan Nekrotizan enterokolitli hastalar, Grup 3(Kontrol): Transfüzyon aldığı halde NEK gelişmeyen kontrol hastaları*

Nekrotizan enterokolitin başlangıç postnatal günü ve hastaların hastanede yatış süreleri incelendiğinde gruplar arasında benzerlik vardı. TANEK olan hastalarda GİS perforasyonu ( $p=0.001$ ), cerrahi operasyon uygulanması ( $p=0.041$ ) ve morbidite ( $p=0.001$ ) gelişmesi yönünden, Non-TANEK grubundaki hastalara göre daha yüksek oranlarda komplikasyon geliştiği belirlendi. Aynı zamanda TANEK grubundaki hastalarda mortalite ( $p=0.006$ ), diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulundu. Bulgular Tablo 3.11. de sunulmuştur.

**Tablo 3.11:** Transfüzyonla ilişkili NEK (TANEK), transfüzyon ilişkisiz NEK (Non-TANEK) ve transfüzyon alıp NEK gelişmeyen (kontrol) hastaların mortalite ve morbiditelerinin karşılaştırılması

	TANEK Grup 1 n=22	Non-TANEK Grup 2 n=57	Kontrol Grup 3 n= 79	p
NEK başlangıç günü	6 (4-10)	6 (5-14)	0	0.613
Hastanede yatış süresi gün sayısı	59 (26-75)	53 (32-77)	42 (20-77)	0.339
GİS perforasyon	5	12	0	<b>0.001</b>
Cerrahi operasyon uygulanması	12	17	0	<b>0.041</b>
Morbidite	7	13	1	<b>0.001</b>
Mortalite	12	11	30	<b>0.006</b>

*GİS: Gastrointestinal sistem, Grup 1(TANEK): Transfüzyonla ilişkili nekrotizan enterokolit tanısı alan hastalar, Grup 2 (NonTANEK) : Transfüzyonla ilişkisi olmayan Nekrotizan enterokolitli hastalar, Grup 3(Kontrol): Transfüzyon aldığı halde NEK gelişmeyen kontrol hastaları, NEK: Nekrotizan enterokolit*

Kan transfüzyonu öncesi hematolojik parametrelerin, TANEK ve kontrol grubu arasında karşılaştırılmasında kan ürünü transfüzyon sayısı, transfüzyon öncesi hemoglobin, transfüzyon öncesi hematokrit değeri, transfüzyon öncesi MPV ve transfüzyon öncesi WBC değerleri yönünden istatistiksel anlamlı bir fark bulunmazken, transfüzyon öncesi trombosit değerleri TANEK grubunda  $64.5 (27-160) (X10^3 \text{ mm}^3)$  ( $p=0.005$ ) anlamlı oranda düşük bulundu. Bulgular Tablo 3.12 de gösterilmiştir.

**Tablo 3.12:** Transfüzyonla ilişkili NEK (TANEK) ve transfüzyon alan ancak NEK geliştirmeyen (Kontrol) hastaların transfüzyon öncesi hematolojik parametreleri

	TANEK Grup 1 n=22	Kontrol Grup 3 n= 79	p
Kan ürünü transfüzyon sayısı	1 (1-2)	1 (1-2)	0.884
Transfüzyon öncesi hemoglobin (gr/dl)	9.4 (8.6-11.1)	9.5 (8.5-10.3)	0.399
Transfüzyon öncesi hematokrit (%)	27 (24-33)	28 (25-31)	0.837
Transfüzyon öncesi trombosit sayısı ( $X10^3 \text{ mm}^3$ )	64.5 (27-160)	150 (82-306)	<b>0.005</b>
Transfüzyon öncesi MPV değeri ( fL)	9.2 (8.1-10.6)	9.2 (8.3-10.6)	0.843
Transfüzyon öncesi WBC değeri (birim), ( $X10^3 \text{ mm}^3$ )	13.2 (8.0-25.4)	13.2 (8.7-21.5)	0.717

*Grup 1(TANEK): Transfüzyonla ilişkili nekrotizan enterokolit tanısı alan hastalar, Grup 3(Kontrol): Transfüzyon aldığı halde NEK gelişmeyen kontrol hastaları, MPV: Mean platelet volüme ( ortalama trombosit hacmi ), WBC: White blood cell (beyaz kan hücresi)*

## 5. TARTIŞMA

Prematüre bebeklerde kan transfüzyonu ile nekrotizan enterokolit gelişimi arasındaki ilişki, yaklaşık son 30 yıldır tartışmalı bir konudur. Birkaç gözlemsel çalışmada, kan transfüzyonu ile NEK arasındaki ilişkinin, eritrosit T antijen aktivasyonu ile ilişkili olduğuna dikkat çekilmiştir. Önlem olarak plazmadan ve lökositlerden arındırılmış, ışınlanmış, kan ürünleri transfüzyonlarda kullanılmış olmasına rağmen NEK ve kan transfüzyonu arasında geçici bir ilişkinin meydana geldiğine dair raporlar ileri sürülmektedir ( 5, 44). Bu durum kan transfüzyonunun NEK gelişimi için risk faktörü oluşturup oluşturmadığı sorusunu halen gündemde tutmaktadır.

Kan transfüzyonları ve beslenmenin, NEK gelişimi üzerindeki ilişkiyi göstermek için yaptığımız çalışmada Evre  $\geq 2$  NEK tanısı alan 79 hasta belirledik. NEK sıklığı YYBÜ'lerinde takip edilen hastalar arasında %1-5 arasında bildirilmektedir (1). Biz de çalışmamızda hastanemizde preterm bebekler arasında Evre  $\geq 2$  NEK sıklığını % 1.7 olarak bulduk. Çalışma dışında tuttuğumuz Evre 1 NEK'li hastaları dahil ettiğimizde, NEK sıklığımız % 3 olarak bulundu.

İlk olarak 2012 yılında TANEK hakkındaki 12 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde TANEK insidansının NEK vakalarının %20-35'i arasında değişmekte olduğu rapor edildi (9). Biz de çalışmamızda NEK gelişen hastalarımızın % 27.8'inin (n=22) NEK gelişiminden 48 saat öncesi içerisinde kan transfüzyonuna maruz kaldığını belirledik. Literatürde bizim çalışmamıza benzer, Valieva ve ark. ÇDDA olan bebeklerdeki NEK gelişen hastaların %17'sinde öncesinde transfüzyon yapıldığını belirttiler (45). Çalışmalarda 2017 yılına kadar TANEK insidansının yüksek oranlarda olduğu bilinirken, 2018 tarihli bir metaanaliz çalışması, RBC transfüzyonuna maruz kalan bebeklerde TANEK oranlarında bir azalma olduğunu ortaya koydu (46). Hatta Sharma ve ark. çalışmaları da, NEK ile transfüzyon arasında hiçbir ilişki bulunmadığını göstermişler (6). Bu son metaanalizde daha eski çalışmalardaki TANEK insadansının yüksekliği ile ilgili problemin; NEK geliştirmemiş hastalardan uygun bir kontrol grubunun seçilmemesi olarak değerlendirilmiş. Bu metaanalizde yazarlar bu durumu yorumlarken, önceki çalışmaların, bebeklerin yüksek bir yüzdesinin (% 20 -% 35) NEK tanısından önce bir paketlenmiş kırmızı kan hücreleri (PRBC) transfüzyonu aldığını bildirmiştir. Bununla birlikte, NEK gelişmesi durumunu, PRBC transfüzyonuna bağlı

nedensel ilişkiden ziyade, prematüritenin hastalık şiddetini yansıttığının daha muhtemel olduğunu ortaya koydular. Kontrol grubundaki maruziyeti de incelemeyen transfüzyonla NEK arasında bir ilişkinin olduğu sonucuna varılamayacağını belirttiler (46). Tayland'da 2019 yılında yayınlanan, 444 vakanın dahil edildiği geriye dönük bir çalışmada TANEK insidansının NEK vakalarının % 5,2'si ile önceki raporlardan daha düşük olup NEK ile transfüzyon arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (47).

Mohamed A. ve ark. yaptığı ilk metaanalizde erkek ve kızların TANEK geliştirme oranları birbirine benzerdi (9). NEK gelişimi yönünden cinsiyet açısından anlamlı fark saptanamazken literatürlerde bazı yayınlar erkek cinsiyeti daha baskın bulurken (48), bazı yayınlarda da anlamlı fark bulunamamıştır (49). Bizim çalışmamızda da TANEK ve Non-TANEK grupları cinsiyet olarak karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Bir çok çalışma gestasyon yaşının ve doğum ağırlığının küçülmesi ile NEK gelişim riski arasında önemli oranlarda artış olduğunu göstermiştir (48,49). Neredeyse çalışmamaların tamamı düşük gestasyon yaşının ve düşük doğum ağırlığının NEK için bir risk faktörü olduğuna dair sonuçlar bildirmektedirler. Biz çalışmamızda NEK vakalarının gestasyon yaşını SAT'a göre ortanca 29 (28-32) hafta ve USG'ye göre ortanca 28 (26-31) hafta olarak bulduk. Aynı zamanda NEK vakalarımızın ortanca doğum ağırlığını 1130 (780-1480) gr olarak saptadık. Çalışmamızda ki vakaların 35-37 GH'da olanlar %10.1'ini oluşturdu. Bu gruba göre karşılaştırıldığında 32-34 GH'da ki bebeklerde NEK riski 2.1 kat daha fazla (%21.5), 29-31 GH'da ki bebeklerde NEK riski 2.7 kat daha fazla (%27.8), 26-28 GH'da ki bebeklerde NEK riski ise 3.5 kat daha fazla (%35.4) olarak bulundu. Doğum ağırlığı 500-1000 gr. arasında olanlar (%41.8), doğum ağırlığı 2001-2500 gr. arasında olanlara göre yaklaşık 16 kat daha fazla NEK geliştirme riskine sahip olduğunu belirledik. Bizim bulgularımız da literatür ile uyumluydu.

Mohamed ve ark. yaptıkları metaanalizde TANEK geliştiren bebeklerin Non-TANEK'ler ile karşılaştırılmasında, ortanca gebelik haftası ve ortanca doğum ağırlıkları daha düşük bulunmuştur (9). Başka bir çalışma olarak Stritzke ve ark. 1026 NEK vakasının alındığı çok merkezli bir çalışmada da yine TANEK olgularının Non-TANEK olgularına göre daha düşük doğum ağırlıkları ve gestasyon haftalarına sahip olduklarını buldular (50). Bizim çalışmamızda ise, TANEK ve Non-TANEK grubuna dahil olan

hastaların, kendi aralarında ve kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmalarında gestasyon haftaları ve doğum ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmadık. Biz bu durumu kan transfüzyonu alıp NEK gelişmeyen kontrol grubumuzdaki hastaların gestasyon haftalarının ve doğum ağırlıklarının düşük olmasından kaynaklandığını düşündük. Zaten düşük gestasyon haftalarına ve doğum ağırlıklarına sahip olan prematüre yeni doğanlar, kan transfüzyonuna maruz kalma durumları daha fazladır.

Gephart ve ark.'nın 2012 yılında yaptıkları çalışmada NEK açısından prematüre bebeklerdeki normal spontan vajinal yolla (NSVY) doğumun, NEK için risk faktörleri arasında olduğunu bildirdi (51). Gane ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise NSVY ile sezeryan doğum arasında NEK açısından benzer sonuçlar saptanmıştır (52). Benzer bir çalışma ile literatürde, Haque ve ark.'nın da düşük doğum ağırlığı olan prematüre bebeklerde NSVY ile doğmanın NEK sıklığı üzerine etkisi olmadığını göstermişlerdir (53). Bizim çalışmamızda ise NEK hastalarının %86.1'i sezeryan doğum oranına sahipti. Ancak TANEK, Non-TANEK ve kontrol grupları arasındaki NSVY ile sezeryan doğum oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkımız yoktu. Sezeryan doğum oranlarımızın yüksek olmasını, hastanemizin riskli gebeliklerin sevk edildiği bir perinatoloji merkezi olması nedeniyle sezeryan doğum oranlarımızın yüksek olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Literatürdeki çoğu çalışma doğum şeklinin NEK gelişimi üzerine anlamlı bir risk faktörü olmadığını belirtse de bu konuda henüz netlik ortaya konmamıştır.

İntrauterin büyüme kısıtlılığı (IUBK) olan bebeklerde kronik hipoksinin NEK için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir. Marck ve ark.'nın NEK için maternal risk faktörlerini araştırdıkları bir çalışmada NEK saptanan hastalarda %32 İUBK saptanırken, NEK olmayan kontrol grubunda ise İUBK insidansını yaklaşık % 6 olarak rapor etmişlerdir (54). Stritzke ve ark.'nın çok merkezli bir çalışmasında benzer şekilde İUBK olan hastalarda NEK sıklığını artmış olarak buldular. Aynı çalışmada TANEK vakalarının, Non-TANEK'lere göre karşılaştırılmasında İUBK oranları da yüksek olduğu belirtildi (50). Che ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise NEK riski açısından İUBK olan ve olmayan gruplar arasında fark saptanmamıştır (55). Biz çalışmamızda NEK belirlenen hastalarımızda %25.3 oranında İUBK olduğunu gördük. TANEK ve Non-TANEK gruplarını kontrol grubu ile kıyasladığımızda yaptığımız değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmadık.

Literatürde genç anne bebeklerinde NEK oranlarının daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Kanungo ve ark.'nın yaptığı çalışmada anne yaşının artmasıyla NEK riskinin azaldığını, ileri yaş anne bebeklerinde NEK'in %11 oranında daha az görüldüğünü belirtmişlerdir (56). Yine Downard ve ark.'nın sigara ile NEK gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada, anne yaşı ile NEK arasındaki ilişkiye bakmışlar ve genç anne yaşının NEK riskini arttırdığını saptamışlardır (57). Bunlara karşı Stritzke ve ark.'nın araştırmasında da anne yaşının TANEK için bir risk faktörü olmadığını belirtmişlerdir (50). Bizim çalışmamızda NEK gelişen hastalarda ortalama anne yaşı 28 (25-30) idi. TANEK grubunda ki ortalama anne yaşı 25 (22-28), Non-TANEK grubunda ortalama anne yaşı 29 (25-32) ve kontrol grubunda ise ortalama anne yaşını 28 (25-31) olarak bulduk. Gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede TANEK grubundaki hastaların ortalama anne yaşlarının daha küçük olması literatürle uyumlu bulundu.

Antenatal dönemde prematüre doğum riski olan annelere yapılan steroid uygulamalarının NEK gelişiminde koruyucu etkinliği olup olmadığı yönündeki araştırmalar tartışmalıdır. Sehdev ve ark.'nın yaptığı çalışmada, antenatal steroid alan ve almayan yenidoğanlar arasında NEK açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (58). Wang ve ark.'nın yaptığı çalışmada, tek kür antenatal steroid ile tam kür antenatal steroid alan gruplar arasında ve betametazon alan ile deksametazon alan gruplar arasında NEK görülmesi yönünden anlamlı bir fark gösterilememiştir (59). Siyah Bilgin ve ark.'nın 2016 yılında yayınlanan çalışmalarında da antenatal steroid uygulanmasının NEK gelişimi üzerine etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (60). Buna karşın Patole ve ark. antenatal steroid uygulamasının NEK'e karşı koruyucu olduğunu kanıtladılar (61). Reynolds ve ark.'nın ÇDDA'lı prematüre bebeklerde NEK ile BPD gelişimini önleme stratejilerini inceledikleri çalışmalarında NEK gelişimini önleme stratejilerinden birinin antenatal steroid uygulanması olabileceği ve antenatal steroidlerin barsak kanalının olgunlaşması üzerinden etki ederek NEK gelişimine karşı koruyucu olduğunu ortaya sürmüşlerdir (62). Ancak bazı araştırmacılar da steroid tedavisi alan annelerde NEK riskinin arttığını ileri sürmektedirler. Guthrie ve ark. antenatal steroid verilmesinin ince barsak gelişimini uyardığı ve zayıflamış bir mukozal bariyere neden olarak artmış NEK riski ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (63). Literatürde bir çalışmada da Gane ve ark. tarafından antenatal steroidin, NEK riskini

arttırdığı gösterilmiş, bunun nedenini antenatal steroid uygulamasının akciğer olgunlaşmasını arttırdığından dolayı, daha çok ileri derecede prematür bebeğin yaşatılmasına bağlamışlardır (52).

Bizim çalışmamızda ise NEK gelişen hastaların 25'ine (%31.6) antenatal steroid uygulanmadı. 18'ine (%22.8) eksik kür antenatal steroid uygulandı ve 36'sına (%45.6) tam kür antenatal steroid uygulandı. Kontrol grubu ile TANEK ve Non-TANEK gruplarını karşılaştırdığımızda tam kür antenatal steroid uygulanmasının NEK'e karşı koruyucu olduğunu gösterdik.

Literatürde yapılan araştırmalarda EMR'nin, NEK gelişimi için bir risk faktörü olmadığı belirtilmektedir. Siyah Bilgin ve ark.'nın bir çalışmasında EMR'nin NEK gelişimi için bir risk faktörü olmadığını bildirmişlerdir (60). Yine başka bir çalışmada da Refuerzo ve ark. 32-34 gestasyonel haftada doğan yenidoğanların annelerinde EMR varlığının NEK ile ilişkisini inceledikleri araştırmalarında, NEK gelişimi yönünden risk faktörü olmadığını tespit etmişlerdir (64). Çalışmamızda NEK vakalarının 11'inde (%13.9) EMR saptadık. Kontrol grubu ile karşılaştırılmasında literatürle uyumlu olarak EMR'nin NEK gelişimi için bir risk faktörü olmadığını gösterdik.

Annede idrar yolu enfeksiyonu varlığının prematür doğum riskini arttırdığı ve buna bağlı olarak NEK oranının da arttığı yönünde çalışmalar gösterilmiştir (65). Çalışmamızdaki veriler ise annede idrar yolu enfeksiyonunun NEK gelişim sürecinde risk faktörü olarak istatistiksel anlamlı bir sonucunun olmadığı yönündeydi.

Preeklampsi varlığı prematüre doğumlarının artmasına ve buna bağlı NEK oranının da artmasına neden olmaktadır. Son çalışmalarda da annede preeklampsi varlığının preterm bebeklerde NEK gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü olabileceği de belirtilmiştir (66). Preeklampsik anne bebeklerinde umbilikal arterde akımın olmadığı ya da ters diyastol sonu akım olduğu bilinmektedir. Bu anormal umbilikal akıma maruz kalan bebeklerde doku oksijenlenmesi azalır, hayati organlara kan akımının yeniden düzenlenmesi sonucu, barsak gibi diğer organların perfüzyonunun bozulduğu ve sonuç olarak NEK gelişiminin arttığı bildirilmiştir (67). Çalışmamızda NEK gelişenlerde preeklampsi oranı %30.4 olarak saptandı. Buna rağmen kontrol grubu ile TANEK ve Non-TANEK gruplarının istatistiksel analizinde gruplar arasında bir fark olmadığını belirledik. Bizim çalışmamızda ise istatistiksel olarak preeklampsi NEK için predispozan bir faktör olarak görünmüyordu. Kontrol grubumuzda ki preeklampsi oranı

da %40.5 olarak yüksek saptandı. Siyah Bilgin ve ark. da çalışmalarında, bizim çalışmamıza benzer preeklampsinin NEK gelişimi üzerinde bağımsız bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (60).

Çoğul gebelik yapılan çalışmalarda NEK için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmemektedir. NEK'li hastalarda çoğul gebelik oranlarının yüksek çıkması durumunu çoğul gebeliklerde erken doğum oranlarının yüksekliğine bağlı olabileceği söylenebilir. Siyah Bilgin ve ark.'nın çalışmalarında çoğul gebeliğin NEK için bir risk faktörü olmadığını bildirmişlerdir (60). Yine 2018 de Crabtree ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, çoğul gebeliklerin TANEK ve Non-TANEK ile kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmada gruplar arasında istatistiksel bir fark olmadığını göstermişlerdir (68). Bizim çalışmamızda da NEK hastalarımızın 10'unda (%12.7) çoğul gebelik mevcut idi, aynı zamanda TANEK, Non-TANEK ve kontrol grupları arasında çoğul gebelik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Koryoamniyonitin NEK gelişimi üzerine etkisi de tartışmalı bir konudur. Hua ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada koryoamniyonit ile NEK gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (69). Crabtree ve ark.'nın çalışmasında TANEK ve Non-TANEK grubunda koryoamniyonit oranları kontrol grubuna göre düşük bulundu (68). Çalışmamız NEK'li hastalarımızın sadece 2'sinde (%2.5) koryoamniyonit vardı ve NEK ile bir ilişki gösteremedik.

Literatürde annede diyabet varlığının NEK gelişimi için risk faktörü olduğuna dair çalışmalara rastlamadık. Bental ve ark.'nın gestasyonel diyabet olan anne bebekleri ile, diyabet olmayanlarla anne bebeklerini karşılaştırdıklarında hastalarda NEK gelişme riski yönünden anlamlı fark bulamamışlardı (70). Çalışmamızda, 2 (%2.5) hastasının annesinde diyabet saptadık. Annede diyabet varlığının NEK için risk taşıyıp taşımadığı istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda hastaların antenatal ve demografik özellikleri arasında, 2 (%2.5) hastada dekolman plenta, 6 (%7.6) hastada oligohidroamnios, 1 (%1.3) hastada polihidroamnios ve 1(%1.3) hastada da hidrops fetalis saptandı. Bu özellikler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

Literatürde çoğu çalışmada, NEK gelişen olgularda APGAR skorları NEK gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (71). Stritzke ve ark.'nın yaptıkları çok merkezli bir araştırmada NEK vakaları için APGAR

skorlarını kontrol grubuna göre karşılaştırılmasında anlamlı oranda düşük bulmuşlardır. Aynı çalışmada TANEK ve Non-TANEK karşılaştırmasında da TANEK grubunda APGAR skorlarının Non-TANEK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulmuşlar (50). Çalışmamızda 5. dakika APGAR skorları açısından TANEK, Non-TANEK ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark yoktu. Crabtree ve ark.'nın çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer olarak TANEK, Non-TANEK ve kontrol grupları arasındaki APGAR skorlarının karşılaştırılmasında fark olmadığı belirtilmiştir (68).

Respiratuar distres sendromunun (RDS) doğum sonrası strese neden olan bir faktör olmasından dolayı NEK riskini artırdığı öne sürülmüştür (72). Çalışmamızda da NEK vakalarımızın 54'ünde (%68.4) RDS vardı. Ancak TANEK, Non-TANEK ve Kontrol gruplarının kendi aralarında yapılan karşılaştırmasında gruplar arası istatistiksel farklılık yoktu.

Çalışmalarda hemodinamik olarak anlamlı bir PDA'nın varlığı prematürelde tam enteral beslenmeye geçişlerinin daha geç olduğu ve NEK riskini artırdığı gösterilmiştir (30). Mohamed ve ark.'nın yaptıkları metaanalizde TANEK gelişen vakalarda PDA oranlarının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (9). Yine Stritzke ve ark. çalışmalarında da TANEK vakalarında, PDA varlığının NEK için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (50). Buna karşın Crabtree ve ark.'nın çalışmalarında ise TANEK ve Non-TANEK arasında PDA yönünden istatistiksel bir farklılık gösterilememiştir (68). Çalışmamızda NEK vakalarımızın 24'ünde (%30.4) tedavi gerektiren PDA varlığı saptadık. Ancak TANEK, Non-TANEK ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptamadık.

Literatürde çok sayıda çalışma, pozitif inotrop kullanımı gerektiren hipotansiyonunun NEK için bağımsız bir risk faktörü ve kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir ( 73,74 ). Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu sonuçlar tesbit ettik. Nekrotizan enterokolit vakalarımızın 16'sı (%20.3) pozitif inotrop desteği almıştı. TANEK grubunda 8 (%36) vaka, Non-TANEK grubunda da 8 (%14) vaka vardı. İnotrop destek ihtiyacı gruplar arasında istatistiksel anlamlı olarak TANEK grubunda daha yüksekti.

Çalışmalarda prematüre bebeklerin aldığı oksijen tedavisi gün sayısı ve mekanik ventilatörde kalma süreleri bakımından, NEK gelişen bebeklerde önemli düzeyde daha

uzun süre maruz kalıldığı saptanmıştır (49,52,75). Gregory ve ark.'nın yaptıkları bir araştırmada prematüre bebeklerin NEK gelişimindeki risk faktörleri incelenmiş ve neonatal dönemde mekanik ventilasyon gereken bebeklerin NEK gelişme riskinin yaklaşık, 13 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (74). Bizim çalışmamızda da hastalarımız çok büyük oranda (%91.1) mekanik ventilasyon desteği almıştır. Ancak TANEK ve Non-TANEK grupları arasındaki karşılaştırmada anlamlı bir fark tesbit etmedik.

Nekrotizan enterokolit gelişimi için bir diğer risk faktörü olarak santral kateter varlığı öne sürülmüştür (33, 52, 75). Bizim vakalarımızın %67.1'inde umbilikal venöz kateter ve %29.1'inde ise periferik santral yol vardı. Çalışmamızda TANEK, Non-TANEK ve Kontrol gruplarının karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel bir fark gözlenmedi. Bizim çalışmamıza benzer bir çalışma da ise Crabtree ve ark. TANEK, Non-TANEK ve kontrol grupları arasında kateter varlığının bir risk faktörü olup olmadığını incelediklerinde, istatistiksel anlamlı bir sonuç bulamamışlardır (68).

Sepsis bir çok çalışmada NEK için önemli bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Sepsis özellikle barsak iskemisine neden olarak NEK'in gelişimini hızlandırmaktadır (49,52). NEK gelişen vakalarımızda kültür pozitif sepsis varlığını 27 ( %34.2) olarak saptandı. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak gruplar arasındaki karşılaştırmada TANEK hastalarının, Non-TANEK'lere göre sepsis oranı 2.4 kat daha fazla olup, istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çalışmamızda NEK hastalarımızın kan grupları; 41'i (%51.9) A kan grubu, 14'ü (%17.7) B kan grubu, 20'si (%25.3) 0 kan grubu ve 4'ü (%5.1) AB kan grubu idi. 72'si (%91.1) Rh pozitif ve 7'si (%8.9) Rh negatif olarak bulundu. Literatürde yaptığımız araştırmalarda, TANEK olan hastaların kan grupları yönünden bir karşılaştırma yapıldığına rastlamadık.

Yenidoğanlar hastanede en çok transfüzyon yapılan hastalar arasındadır. Transfüzyon kılavuzlarına uyulmaması ya da üniteye özgü kılavuzların benimsenmemesi nedeniyle transfüzyon konusunda önemli ölçüde farklı uygulamalar yapılmaktadır (76). Transfüzyon kriterleri hem klinisyenler arasında hem de YYBÜ'leri arasında endikasyonları bakımından farklılıklar göstermektedir. Birden fazla transfüzyonun sağladığı tehlikeler arasında çoklu donörlere, virüslere, kan ürünlerinde kullanılan koruyucu maddelere, aşırı demir ve aşırı hacim yüklenmesine maruz kalma

durumunda ROP ve NEK riski artışı bilinmektedir (77). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yarısından fazlası hastanede yatış sırasında bir veya birden fazla transfüzyon almaktadır.

Eritrosit transfüzyonları ile beraber yenidoğanda artmış ölüm riski veya NEK gelişimi, ROP ve BPD ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar yaygındır (78). Ayrıca hem transfüzyonun kendisinin hem de transfüzyon öncesi aneminin NEK için risk faktörleri olduğuna dair kanıtlar bildirilmiştir (79).

Transfüzyonla ilişkili NEK'in oluşumu için çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Bunlar; barsak kan akışını bozan aşırı anemi, transfüzyon edilen kandaki kırılmış kırmızı hücre fragmanları, serbest hemoglobin, uzun süre depolanan kanda lökositlerin tükenmesi ile açığa çıkan sitokinler, kırmızı hücrelerin formasyon yeteneklerinin azalması ve damar duvarına yapışma eğiliminde olmaları, depo kanda düşük nitrik oksit nedeniyle damar vazodilatasyonunun etkinliğinde azalma, iskemi-reperfüzyon hasarı, depolanan kana ilave edilen koruyucu maddeler, visseral vasküler bölgenin besinlere karşı geçirgenliğinin artması, barsak mukozasında immünolojik reaksiyonu tetikleyen teoriler arasındadır (4,80).

Aneminin şiddetlenmesi ile kanın oksijen taşıma kapasitesi düşer. Böylece kan akımının primer organlara daha fazla yönelmesiyle barsaklara olan kan akımında azalma meydana gelir ve preterm barsakta hipoksemiye neden olur. Bu durum ise NEK'in tipik belirtilerinden biri olan endotel ve mukozal apoptozisi indükler (81). Ciddi anemi, transfüzyon öncesi düşük hematokriti ile olan vakaların akut reperfüzyonu sırasında, olgunlaşmamış barsak duvarında hipoksi ve oksidatif stresi tetikleyerek TANEK'e katkı sağlayan bir faktör olduğu düşünülmektedir (82).

Patel ve ark.'nın 2016 da yayınlanan prospektif kohort bir çalışmalarında, NEK için şiddetli anemiyi [(Hemoglobin)  $\leq 8$  g / dL] risk faktörü olarak tanımladılar ve herhangi bir haftada hemoglobinde her 1 g / dL düşüş için, NEK riskinin % 65 oranında arttığına karar verdiler (21). Singh ve arkadaşları, anemi saptanan vakalarda hematokrit düzeyindeki her yüzde puan düşüşünün, ÇDDA bebeklerde NEK riskinde artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (33). Mally ve Blau arkadaşları ile birlikte TANEK vakalarının, Non-TANEK hastalarına kıyasla daha düşük ön-transfüzyon hematokritleri olduğunu göstermişlerdir (4). Bunlarla birlikte, literatürde ki bazı raporlarda ise hematokrit ve TANEK arasındaki ilişki açık değildir (6). Bajaj ve ark.'nın yaptıkları bir

çalışmada TANEK ve kontrol grupları arasında transfüzyon öncesi hematokrit düzeyleri arasında bir fark saptanmamış (83). Başka bir çalışma da Josephson ve arkadaşları tarafından yapılmış ve pretransfüzyon hematokritlerinde bir farklılık olmadığını bildirmişler (7).

Geriye dönük çalışmaların 2012 yılında yapılan ilk meta-analizinde, eritrosit transfüzyonu alan bebeklerde NEK riski artmış gösterilmiştir (9). Bununla birlikte, randomize çalışmaların başka bir meta-analizi, liberal eritrosit transfüzyon grubundakiler ile konservatif tedavi alan bebekler arasında NEK insidansında bir fark olmadığını göstermiştir (84). Başka bir çalışma olarak da, Patel ve ark.'nın ileriye dönük yaptıkları bir çalışmada aneminin NEK için önemli bir risk faktörü olduğu ortaya konulurken, eritrosit transfüzyonları ile NEK gelişimi için risk faktörü olmadığını belirtmişlerdir (21).

Bu çalışmaların ötesinde Rai ve ark.'nın 2018 yılında yayınlanan bir sistematik derleme ve meta-analiz sonucunda ise, eritrosit transfüzyonunun daha sonraki NEK gelişimi üzerinde koruyucu bir etkisi olduğunu gösterir. Bu durumu, eritrosit transfüzyonunun NEK gelişimine katkıda bulunduğu inanan mekanizmalardan biri olan anemi ortamındaki barsak iskemisini önleyebileceği teorisine bağlamışlardır. Başka bir deyişle, eğer anemik bir bebek anemi barsak iskemisine neden olacak kadar şiddetli olmadan önce, daha yüksek bir transfüzyon eşliğinde transfüzyon edilirse, eritrosit transfüzyonunun koruyucu olabileceğini öne sürmüşlerdir (46).

Bizim çalışmamızda transfüzyon öncesi ortanca hemoglobin değeri, 9.4 gr/dl ve transfüzyon öncesi ortanca hematokrit yüzdesi, % 27 olarak bulundu. Gruplar transfüzyon eşikleri yönünden karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Trombositopeni NEK'li bebeklerde sık görülen bir başka sorundur. Çalışmalar trombosit sayısındaki hızlı düşmenin kötü prognostik faktör olduğunu ortaya koymuştur (85). Kenton ve ark.'nın yaptığı çalışmada, NEK tanısından sonraki erken dönemde ağır trombositopeni gelişiminin barsak nekrozu, morbidite ve mortalite olasılığını arttırdığı, bu yüzden erken ve ağır trombositopeni saptanan NEK'li bebeklerde erken cerrahi girişim için yol gösterici olabileceği vurgulandı (86). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak ortanca trombosit sayılarımız TANEK grubunda, 64500 (27000-160000) /mm<sup>3</sup> olarak düşük bulundu ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı.

Transfüzyonla ilişkili NEK hastalarımızın ortanca MPV değerleri ise 9.2 (8.1-10.6) fL ve ortanca beyaz küre değerleri ise 13200 (8000-25400) /mm<sup>3</sup> olarak bulundu. Bu değerlerin kontroller ile karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bulgular saptamadık.

Eritrosit transfüzyonu sırasındaki mevcut beslenme yaklaşımları değişkendir ve henüz güçlü kanıtlarla ortaya konulmuş veriler yoktur (87). Bir grup araştırmacı, transfüzyonla ilişkili akut barsak yaralanmasının (TRAGI) yetişkinlerde daha çok görülen transfüzyonla ilgili akut akciğer hasarına (TRALI) benzer, kan transfüzyonuna karşı reaksiyon türü olduğunu varsaymıştır (88). Hipoksik bir barsakta transfüzyonun neden olduğu reperfüzyon hasarı, TRAGI'nin patojenik mekanizmalarından biri olarak düşünülmüştür. Transfüzyon sırasında bir bebeği beslemek, barsağın oksijen talebini artırarak, barsak hasarını daha da şiddetlendirebileceği ileri sürülmektedir (89). Krimmel ve arkadaşları kan transfüzyonu sonrası postprandiyal pik sistolik ve ortanca mezenterik kan akımlarında artışın azaldığını göstermiştir (90). Superior mezenterik arter (SMA) akıntısında postprandiyal transfüzyona bağlı azalma ile intestinal kan akımı azalır, bu durum NEK için makul bir risk faktörüdür (91). Pek çok merkez, NEK'i önlemek amacıyla eritrosit transfüzyonu ile NEK arasında bir ilişki olduğunu bildirdikten sonra peri-transfüzyon beslenme protokolünü uyguladı. TANEK'in raporları doğrultusunda, NEK riskini azaltmak amacıyla peri-transfüzyon döneminde enteral beslemeleri durdurmak için birçok YYBÜ'nde uygulamada bir değişikliğe neden olmuştur. Ancak , beslenmeyi durdurmak bebek için risksiz değildir. İntravenöz santral erişimi, geçici de olsa ek nutrisyon ve sıvı desteği gereklidir ki, bu durum sepsis için risk taşır (46).

DeRienzo ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, peri-transfüzyon beslenme protokolünün uygulanmasından sonra NEK insidansının % 12'den % 7'ye düştüğü, ancak TANEK vakalarının oranının değişmediği sonucuna varmışlardır (92). Talavera ve ark. tarafından, sekiz YYBÜ'de beslenme programını iyileştirme girişiminin bir parçası olarak transfüzyon sırasında beslemeleri durdurmaya içeren uygulama değişiklikleri yaptıktan sonra, NEK oranlarının düştüğünü bildirilmiştir (93). Sistemik bir meta-analizde, Jasani ve ark. tarafından beslenme rejimlerindeki farklı uygulamaların, NEK'in daha yüksek görülmesine katkıda bulunurken, beslenmenin standardize edilmesi ile NEK riskinde azalma olduğu bildirilmiştir (94). Perciaccante ve

ark. transfüzyonun tamamlanmasından 4 saat öncesine kadar beslenmeye ara verdikleri uygulamadan sonra TANEK oranlarında bir düşüş olduğunu bildirmiştir (95). El-Dib ve ark. NEK oranları, transfüzyon sırasında bir beslenmeye ara verilmesi politikasından sonra TANEK oranlarında % 5,3 den % 1,3' a düştüğünü göstermiştir (87). Bunlara karşı, henüz yeni yayınlanan prospektif randomize kontrollü bir çalışmada Suzan ve ark.'nın yaptıkları, transfüzyon süresince beslenmenin kesilmesinin NEK gelişme riski yönünden anlamlı bir fark saptamamışlardır (96). Bu durum çalışmadaki örneklem sayısının azlığı ve beraberinde düşük NEK insidansına bağlanabilir. Transfüzyonlar sırasında beslenme rejimi tartışmalı olduğundan, çok merkezli prospektif daha büyük çalışmalar daha net bilgilere ulaşmamızı sağlayacaktır. Doty ve arkadaşları kan transfüzyonu sırasında beslenmeye ara verilmesi ile NEK oranlarında anlamlı bir değişiklik saptamamışlar (97). Janjindamai ve ark.'nın 2019 da yayınladıkları retrospektif bir çalışmada, 3 TANEK vakasının 2'sinin transfüzyon sırasında kesilen enteral beslemelere sahip olduğunu, transfüzyon sırasında enteral beslemelerin kesilmesinin ise NEK'i önleyemeyeceğini belirtmişlerdir (47). Anne sütü ile beslenme klasik NEK'de bir risk faktörü iken beslenme protokolleri ile hem de koruyucu olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (94). Ancak halen beslemenin türü veya hacmi konusunun, TRAGI patofizyolojisindeki rolü, belirsizliğini koruyor. Çalışmamızda da beslenme ile ilgili bulgularımız literatürle uyumluydu. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, NEK gelişenlerde anne sütü ile beslenme oranları düşük, NEK gelişmeyen kontrol grubunda anne sütü ile beslenme oranlarımız daha yüksekti. Anne sütü ile bereber formula alanlarda NEK sıklığımız istatistiksel anlamlı olarak yüksekti. Çalışmamızda prematüre formül mama ile beslenme oranlarımız kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Yine bizim çalışmamızda transfüzyon süresince beslenmeye ara verilmesinin NEK'e karşı koruyucu olduğunu tesbit ettik. Bu durum istatistiksel olarak da anlamlıydı. Transfüzyon süresince beslenmeye ara verilmeden devam edilen hastalarda TANEK oranlarımız anlamlı oranda yüksekti.

Pretermlerde NEK'in başlangıcı daha sıklıkla doğumdan sonraki ikinci ve üçüncü haftadadır (14). Stritzke ve ark.'nın çalışmasında, NEK'in transfüzyon ile ilişkili olduğu bebeklerde postnatal NEK yaşı daha yüksekti (50). Literatürde klasik NEK gelişiminin ortanca postnatal yaşı 11-16. günlerde bildirilirken, TANEK için postnatal yaş 23-37. gün civarında meydana geldiğini gösteren birkaç rapor

bildirilmiştir (6,7,98). Bizim çalışmamızda ise NEK'in başlangıç ortanca yaşı postnatal 6. gün idi. TANEK ile Non-TANEK grupları arasında başlangıç yaşları açısından istatistiksel bir fark yoktu.

Literatürde TANEK vakalarının hastanede kalış sürelerinin kontrol ve Non-TANEK'lere göre daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır (50). Bizim çalışmamızda da hastanede kalış süreleri bakımından anlamlı bir fark olmasa da, ortanca değer TANEK grubunda daha yüksek idi. TANEK'lerin hastanede kalış süreleri ortanca değer 59 gün, Non-TANEK'lerin 53 gün ve kontrol grubunun ise 42 gün idi.

Raporlar TANEK'li bebeklerin cerrahi operasyon geçirmelerinin daha muhtemel olduğunu göstermektedir (9,98). Bizim çalışmamızda da TANEK'lilerde ve Non-TANEK'lilerde cerrahi girişim gerekliliği belirlendi. Cerrahi müdahale uygulanması TANEK'lilerde 1.8 kat daha yüksek olduğu tesbit edildi.

Her ne kadar az sayıda çalışma TANEK ile ilişkili çoklu morbiditeleri değerlendirmiş olsa da, Stritzke ve arkadaşları TANEK vakalarının daha şiddetli intraventriküler kanama geçirdiklerini belirtmişlerdir (50). Mohamed ve ark.'nın yaptıkları metaanalizde, TANEK geliştiren hastalar, Non-TANEK geliştirenlere göre yaklaşık 2 kat daha yüksek mortalite riskine sahip olduklarını belirttiler (9). Literatürde bir çok çalışmada TANEK olan hastaların Non-TANEK'lilerle karşılaştırılmalarında daha yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olduklarını belirtmektedirler (4,83,88). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak TANEK'lilerde morbidite 1.4 kat yüksek iken, mortalite ise 2.8 kat daha yüksek bulundu.

Sonuç olarak biz çalışmamızda TANEK sıklığımızı %27.8 olarak bulduk. Anne sütü ile beslenmenin daha koruyucu olabileceğini belirledik ve transfüzyon esnasında beslenmeye ara vermenin TANEK gelişme riskini azalttığını gösterdik. Transfüzyonun kendisinin ya da transfüzyon yapılırken enteral beslenmenin NEK gelişimi için bağımsız birer risk faktörü mü, yoksa prematüreliliğin sorunlarından mı, olduğunu retrospektif çalışmalarla ortaya koymak oldukça zordur. Bunun için standart transfüzyon ve beslenme protokollerinin kullanıldığı, prospektif randomize kontrollü daha geniş serilerde çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmüştür.

## 6. SONUÇLAR

1. Kliniğimizde preterm bebeklerde NEK insidansı % 3,  $\geq$ Evre 2 NEK insidansı ise %1.7 saptandı.
2. Transfüzyonla ilişkili NEK insidansı, NEK hastalarının %27.8'ini oluşturdu.
3. Nekrotizan enterokolit gelişenlerin 43'ü (%54.4) erkek, 36'sı (%45.6) kız idi.
4. Nekrotizan enterokolit vakalarının ortanca gestasyon yaşı, SAT'a göre 29 (28-32) hafta ve USG'ye göre 28 (26-31) hafta, ortanca doğum ağırlıkları 1130 (780-1480) g dır.
5. Doğum ağırlığı 500-1000 g arasında olanlar, doğum ağırlığı 2001-2500 g arasında olanlara göre, 16 kat daha fazla NEK geliştirme riskine sahip olduğu bulundu.
6. Gestasyon haftası 35-37 olarak doğan bebeklere göre, NEK gelişme riski karşılaştırıldığında; gestasyon haftası 32-34 olan bebeklerde NEK riski 2.1 kat daha fazla, gestasyon haftası 29-31 olan bebeklerde NEK riski 2.7 kat daha fazla, gestasyon haftası 26-28 olan bebeklerde NEK riski ise 3.5 kat daha fazla olduğu belirlendi.
7. Nekrotizan enterokolit vakalarının 36'sına (%45.6) tam kür antenatal steroid uygulandı. Tam kür antenatal steroid uygulanmasının NEK'e karşı koruyucu olduğu saptandı.
8. Pozitif inotrop desteği alanlarda TANEK sıklığı, Non-TANEK'lere göre yaklaşık 2.5 kat daha fazla olarak bulundu.
9. Sepsis olan hastalarda TANEK sıklığı, Non-TANEK'lere göre yaklaşık 2.4 kat daha yüksek bulundu.
10. Transfüzyon öncesi hastaların ortanca hemoglobin değeri, 9.4 (8.6-11.1) g/dl ve transfüzyon öncesi ortanca hematokrit yüzdesi, % 27 (24-33)'dir. Eşik hemoglobin düzeyleri ile TANEK gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

11. Transfüzyonla ilişkili NEK grubunda ortanca trombosit sayısı 64500 (27000-160000) /mm<sup>3</sup> olup, kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada anlamlı oranda düşük bulundu.
12. Transfüzyonla ilişkili NEK ve transfüzyonla ilişkili olmayan NEK gelişen hastalarda anne sütü ile beslenme oranları daha düşük bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.
13. Anne sütüyle birlikte formula ile beslenenlerde daha yüksek oranlarda NEK saptandı.
14. Transfüzyon süresince beslenmeye ara vermenin NEK'e karşı koruyucu olduğu bulundu.
15. Cerrahi operasyon uygulanması TANEK gelişenlerde daha yüksek bulundu.
16. Transfüzyonla ilişkili NEK geliştiren hastalarda, Non-TANEK geliştirenlere göre morbidite 1.4 kat yüksek iken, mortalite ise 2.8 kat daha yüksek saptandı.

## KAYNAKLAR

1. Schnabl K, Aerde J, Thomson A, et al. Necrotizing enterocolitis: A multifactorial disease with no cure. *World Journal of Gastroenterology*.2008;14: 2142-2161.
2. Tunçer M, Özek E (Editörler).(2007). *Neonatoloji'nin temel ilkeleri ve acilleri*. Ankara; Güneş Kitabevi: 287-94.
3. Kliegman RM, Walker WA, Yolken RH. Necrotizing enterocolitis: research agenda for a disease of unknown etiology and pathogenesis. *Pediatr Res*.1993;34:701.
4. Mally P, Golombek SG, Mishra R, et al. Association of necrotizing enterocolitis with elective packed red blood cell transfusions in stable, growing, premature neonates. *Am J Perinatol*.2006;23:451–8.
5. McGrady GA, Rettig PJ, Istre GR, et al. An outbreak of necrotizing enterocolitis. Association with transfusions of packed red blood cells. *Am J Epidemiol*. 1987;126:1165–72.
6. Paul DA, Mackley A, Novitsky A, et al. Increased odds of necrotizing enterocolitis after transfusion of red blood cells in premature infants. *Pediatrics*.2011;127:635–41.
7. Josephson CD, Wesolowski A, Bao G, et al. Do red cell transfusions increase the risk of necrotizing enterocolitis in premature infants? *J Pediatr* 2010;157:972–8.
8. Koç E, Vural M, Ovalı F, ve ark. (editörler). (2018). Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi, Türk Neonatoloji Derneği; 70. [www.neonatology.org.tr](http://www.neonatology.org.tr)
9. Mohamed A. Shah PS. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. *Pediatrics* 2012;129:529-40.
10. DeRienzo C, Smith PB, Tanaka D, et al. Feeding practices and other risk faktors for devolving transfusion-associated necrotizing enterocolitis. *Early Human Development* 2014; 90 (5): 237–240
11. Wu SF, Caplan M, Lin HC. Necrotizing enterocolitis: old problem with new hope. *Pediatr Neonatol* 2012; 53: 158-163.

12. Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, et al. Randomized outcome trial of human milk fortification and developmental outcome in preterm infants. *Am J Clin Nutr.* 1996;64(2):142-51.
13. Beeby PJ, Jeffrey H. Risk factors for necrotising enterocolitis: the influence of gestational age. *Arch Dis Child* 1992;67 : 432–435.
14. Janet M. Rennie (editor) (2012). Rennie and Robertson's Textbook of Neonatology. Fifth Edition. London. Churchill Livingstone Elsevier :729-739.
15. Pumberger W, Mayr M, Kohlhauser C, et al. Spontaneous localized intestinal perforation in very-low-birthweight infants: a distinct clinical entity different from necrotizing enterocolitis. *J Am Coll Surg* 2002;195:796–803.
16. Jilling T, Lu J, Jackson M, et al. Intestinal epithelial apoptosis initiates gross bowel necrosis in an experimental rat model of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res.* 2004; 55; 622–629.
17. Hansen T.N, McIntosh N (Eds.).(1996). Current Topics in Neonatology Number 1. London. W B Saunders:160– 176.
18. Tom Lissauer, Avroy A. Fanaroff, Lawrence Miall, Jonathan Fanaroff (Eds). (2016). Neonatology at a Glance, Third Edition, UK, 84-85.
19. Ozek E, Soll R, Schimmel MS. Partial exchange transfusion to prevent neurodevelopmental disability in infants with polycythemia. *Cochrane Database SystRev*2010;(20):CD005089. <https://www.cochranelibrary.com>
20. Dani C, Poggi C, Gozzini E, et al. Red blood cell transfusions can induce proinflammatory cytokines in preterm infants. *Transfusion.* 2017;57:1304–1310.
21. Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, et al. Association of red blood cell transfusion, anemia, and necrotizing enterocolitis in very low-birth-weight infants. *J Am Med Assoc.* 2016;315: 889–97.
22. Dorling J, Kempley S, Leaf A. Feeding growth restricted preterm infants with abnormal antenatal Doppler results. *Arch Dis Child.*2005; 90: 359– 363.
23. Ewer AK, McHugo JM, Chapman S, et al. Fetal echogenic gut: a marker of intrauterine gut ischaemia. *Arch Dis Child.*1993;69: 510–513.
24. Rouwet EV, Heineman E, Buurman WA, et al. Intestinal permeability and carrier-mediated monosaccharide absorption in preterm neonates during the early postnatal period. *Pediatr Res* 2002;51:64–70.

25. Raval NC, Gonzalez E, Bhat AM, et al. Umbilical venous catheters: evaluation of radiographs to determine position and associated complications of malpositioned umbilical venous catheters. *Am J Perinatol* 1995;12:201–204.
26. Rotbart HA, Levin MJ. How contagious is necrotizing enterocolitis? *Pediatr Infect Dis J* 1983; 2 (5): 406–413.
27. Yılmaz K, Altındış M. Sindirim Sisteminin Mikrobiyotası ve Fekal Transplantasyon. *Nobel Med* 2017; 13(1): 9-15.
28. Uauy RD, Fanaroff AA, Korones SB, et al. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: biodemographic and clinical correlates. *J Pediatr* 1991;119:630–638.
29. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh M, eds. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*. 10th ed. St Louis, MO: Mosby; 2014:1423-1432.
30. Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *J Perinatol* 2006;26:14-8
31. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet* 2001; 357: 979–988.
32. McGuire W, Anthony MY. Donor human milk versus formula for preventing Necrotising enterocolitis in preterm infants: systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F11–F14.
33. Singh R, Visintainer PF, Frantz ID, et al. Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants. *J Perinatol*. 2011;31(3):176-82.
34. Sharma R, Kraemer DF, Torrazza RM, et al. Packed red blood cell transfusion is not associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants. *J Perinatol* 2014;34:858–62.
35. La Gamma E.F, Feldman A, Mintzer J, et al. Red Blood Cell Storage in Transfusion Related Acute Gut Injury. *NeoReviews* 2015;16 (7): 420-430.
36. Wood CM, Spicer RD, Beddis IR, et al. Pancreatic exocrine failure in cystic fibrosis presenting as necrotising enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;20:104–106.

37. Kempley ST, Bennett S, Loftus BG, et al. Randomised trial of umbilical arterial position: clinical outcome. *Acta Paediatr* 1993; 83:173–176.
38. Pierro A, Eaton S, Rees CM, et al. Is there a benefit of peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis in newborn infants? *J Pediatr Surg* 2010; 45:2117–2118.
39. Spitz L, Stringer MD. Surgical management of neonatal necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child* 1993;69: 269–271.
40. Newell SJ. Enteral feeding in the micropremie. *Clin Perinatol* 2000: 27;221.
41. McClure RJ, Newell SJ. Randomised controlled trial of clinical outcome following trophic feeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82: F29–F33.
42. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:991-999. [www.archophthalmol.com](http://www.archophthalmol.com)
43. Papile LA, Munsick-Bruno G, Schaefer A. Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. *J Pediatr*.1983;103:273-7.
44. Agwu JC, Narchi H. In a preterm infant, does blood transfusion increase the risk of necrotizing enterocolitis? *Arch Dis Child*. 2005; 90:102–103.
45. Valieva OA, Strandjord TP, Mayock DE, et al. Effects of transfusions in extremely low birth weight infants: a retrospective study. *J Pediatr*. 2009;155:331–7.
46. Rai SE, Sidhu AK, Krishnan RJ. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis re-evaluated: a systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med*. 2018;46:665–76.
47. Janjindamai W, Prapruettrong A, Thatrimontrichai A, et al. Risk of Necrotizing Enterocolitis Following Packed Red Blood Cell Transfusion in Very Low Birth Weight Infants *Indian J Pediatr*.2019; 86: 347.
48. Luig M, Lui K. Epidemiology of necrotizing enterocolitis Part 2: Risks and susceptibility of premature infants during the surfactan era: a regional study. *J Paediatr Child Health*.2005;41:174
49. Carter BM, Holditch-Davis D. Risk factors for NEC in preterm infants: how race, gender and health status contribute. *Adv Neonatal Care*. 2008;8(5):285-90.

50. Stritzke AI, Smyth S, Synnes A, et al. Transfusion-associated necrotising enterocolitis in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98:F10–F14.
51. Gephart SM, McGrath JM, Effken JA, et al. Necrotizing enterocolitis risk: state of the science. *Adv Neonatal Care.*2012; 12: 77-87.
52. Gane B, Bhat BV, Adhisivam B, et al. Risk factors and outcome in neonatal necrotising enterocolitis. *Indian J Pediatr.* 2014;81(5):425-8.
53. Haque KN, Hayes A, Ahmed Z, et al. Caesarean or vaginal delivery for preterm very-low-birth weight (1,250 g) infant: experience from a district general hospital in UK. *Arch Gynecol Obstet.* 2008; 277:207-12.
54. March MI, Gupta M, Modest AM, et al. Maternal risk factors for neonatal necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014:1-6.
55. Che L, Thymann T, Bering SB, et al. IUGR does not predispose to necrotizing enterocolitis or compromise postnatal intestinal adaptation in preterm pigs. *Pediatr Res.* 2010;67:54-9.
56. Kanungo J, James A, McMillan D, et al. Advanced maternal age and the outcomes of preterm neonates a social paradox? *Obstet Gynecol.*2011;118:872-7.
57. Downard CD, Grant SN, Maki AC, et al. Maternal cigarette smoking and the development of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics.*2012;130:78-82.
58. Sehdev HM, Abbasi S, Robertson P, et al. The effects of the time interval from antenatal corticosteroid exposure to delivery on neonatal outcome of very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1409-13.
59. Wang YC, Tseng HI, Yang SN, et al. Effects of antenatal corticosteroids on neonatal outcomes in very low birth weight preterm newborns: a 10-year retrospective study in a medical center. *Pediatr Neonatol.*2012;53:178-83.
60. Siyah Bilgin B, Terek D, Altun Köroğlu Ö, ve ark. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Nekrotizan Enterokolit Sıklığı ve Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *J Pediatr Res.* 2016;3(4):196-202.
61. Patole S. Prevention and treatment of Necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Early Hum Dev.* 2007;83:635-642.
62. Reynolds RM, Thureen PJ. Special circumstances: trophic feeds, Necrotizing enterocolitis and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12: 64-70.

63. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, et al. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol*. 2003;23(4):278-85.
64. Refuerzo JS, Blackwell SC, Wolfe HM, et al. Relationship between fetal pulmonary maturity assessment and neonatal outcome in premature rupture of the membranes at 32-34 weeks' gestation. *Am J Perinatol*. 2001;18(8):451-8.
65. Tayman C, Tonbul A, Uras N, ve ark. Preterm bebeklerde nekrotizan enterokolit için risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri*. 2011; 9:713.
66. Horwitz JR, Lally KP, Cheu HW, et al. Complications after surgical intervention in necrotizing enterocolitis: a multicenter review. *J Pediatr Surg*. 1995;30:994–999.
67. Henry MC, Moss RL. Current issues in the management of necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol*. 2004; 28: 221-233.
68. Crabtree CS, Pakvasab M, Radmachera PG, et al. Retrospective case-control study of necrotizing enterocolitis and packed red blood cell transfusions in very low birth weight infants. *J Neonatal Perinatal Med*. 2018;11(4):365-370.
69. Hua M, Switzer J, Berghella V. Is chorioamnionitis a risk factor for the development of necrotizing enterocolitis? *Obstet Gynecol* 2014:56-7.
70. Bental Y, Reichman B, Shiff Y, et al. Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24–33 weeks' gestation). *Pediatrics*. 2011;128;848-55.
71. Kafetzis DA, Skevaki C, Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. *Curr Opin Infect Dis*. 2003;16:349-55.
72. Gorbe E, Chasen S, Harmath A. Very-low-birthweight breech infants: short-term outcome by method of delivery. *J Matern Fetal Med*. 1997;6:155-8.
73. Gephart SM, Spitzer AR, Effken JA, et al. Discrimination of gut Check(nec): a clinical risk index for Necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2014; 34(6):468-75.
74. Gregory KE. Clinical predictors of necrotizing enterocolitis in premature infants. *Nurs Res*. 2008;57(4):260-70.
75. Wojkowska-Mach J, Rozanska A, Borszewska-Kornacka M, et al. Necrotising enterocolitis in preterm infants: epidemiology and antibiotic consumption in the Polish neonatology network neonatal intensive care units in 2009. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e92865.

76. Baer VL, Henry E, Lambert DK, et al. Implementing a program to improve compliance with neonatal intensive care unit transfusion guidelines was accompanied by a reduction in transfusion rate: a pre-post analysis within a multihospital health care system. *Transfusion*. 2011; 51(2):264–269.
77. Bednarek FJ, Weisberger S, Richardson DK, et al. Variations in blood transfusions among newborn intensive care units. *J Pediatr*. 1998; 133(5): 601–607.
78. Ghirardello S, Dusi E, Cortinovis I, et al. Effects of red blood cell transfusions on the risk of developing complications or death: an observational study of a cohort of very low birth weight infants. *Am J Perinatol*. 2017;34:88–95.
79. Lieberman JMSJ, Marks C, Marks WH. Human intestinal fatty acid binding protein: report of an assay with studies in normal volunteers and intestinal ischemia. *Surgery*. 1997;121:335–42.
80. Ethington PN, Goldberg CM, Cotten CM, et al. Red blood cell transfusions and mesenteric perfusion in preterm infants. *EPAS*. 2010:61.
81. Reber KM, Nankervis CA, Nowicki PT. Newborn intestinal circulation. *Physiology and pathophysiology Clin Perinatol*. 2002;29: 23–39.
82. Chessex P, Watson C, Kaczala GW, et al. Determinants of oxidant stress in extremely low birth weight premature infants. *Free Radic Biol Med*. 2010; 49:1380–6.
83. Bajaj M, Lulic-Botica M, Hanson A, et al. Feeding during transfusion and the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Perinatol*. 2019;39(4):540-546.
84. Kirpalani H, Zupancic JA. Do transfusions cause necrotizing enterocolitis? The complementary role of randomized trials and observational studies. *Semin Perinatol*. 2012;36:269–76.
85. Ververidis M, Kiely EM, Spitz L, et al. The clinical significance of thrombocytopenia in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2001;36: 799-803.
86. Kenton AB, O'Donovan D, Cass DL, et al. Severe thrombocytopenia predicts outcome in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2005;25:14-20.
87. El-Dib M, Narang S, Lee E, et al. Red blood cell transfusion, feeding and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Perinatol*. 2011;31:183–7.

88. Blau J, Calo JM, Dozor D, et al. Transfusion-related acute gut injury: necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates after packed red blood cell transfusion. *J Pediatr.* 2011;158:403-9.
89. Marin T, Josephson CD, Kosmetatos N, et al. Feeding preterm infants during red blood cell transfusion is associated with a decline in postprandial mesenteric oxygenation. *J Pediatr.* 2014;165:464–71.
90. 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: 99–105.
91. Martinussen M, Brubakk AM, Vik T, et al. Relationship between intrauterine growth retardation and early postnatal superior mesenteric artery blood flow velocity. *Biol Neonate.* 1997;71:22–30.
92. Derienzo C, Smith PB, Tanaka D, et al. Feeding practices and other risk factors for developing transfusion-associated necrotizing enterocolitis. *Early Hum Dev.* 2014;90: 237–40.
93. Talavera MM, Bixler G, Cozzi C, et al. Quality improvement initiative to reduce the necrotizing enterocolitis rate in premature infants. *Pediatrics.* 2016;137: e20151119.
94. Jasani B, Rao S, Patole S. Withholding feeds and transfusion-associated necrotizing enterocolitis in preterm infants: a systematic review. *Adv Nutr.* 2017;8:764–9.
95. Perciaccante JV, Young TE. Necrotizing Enterocolitis associated with packed red blood cell transfusions in premature neonates. *EPas.* 2008:5838-9
96. Sahin S, Gozde Kanmaz Kutman H, Bozkurt O, et al. Effect of withholding feeds on transfusion-related acute gut injury in preterm infants: a pilot randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 28:1-6.
97. Doty M, Wade C, Farr J, et al. Feeding during blood transfusions and the association with necrotizing enterocolitis. *Am J Perinatol.* 2016;33:882–6.
98. Christensen RD, Wiedmeier SE, Baer VL, et al. Antecedents of Bell stage III necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2010; 30: 54–57.

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı-Soyadı** : Adem DEĞERMENCİ

**Doğum yeri – tarihi** : Akçaabat - 01.01.1984

**Uyruğu** : T.C.

**Medeni durumu** : Bekar

**Askerlik durumu** : Yaptı

**İletişim adresi** : dr\_degirmenci@hotmail.com

**Yabancı dili** : İngilizce

### **Eğitimi** :

- 1- Trabzon İsmetpaşa İlköğretim Okulu,1990-1995
- 2- Trabzon İmam Hatip Ortaokulu,1995-1998
- 3- Trabzon Erdoğan Lisesi,1998-2001
- 4- Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi,2002-2008
- 5- İstanbul Haydarpaşa Numune EAH. Acil Tıp Asistanlığı, 2010-2012

### **Mesleki Deneyimi:**

- 1- Akçaabat 3 Nolu Merkez Sağlık Ocağı, 2008-2009
- 2- Trabzon Numune EAH. Acil Servis, 2009-2010
- 3- İstanbul Haydarpaşa Numune EAH. Acil Tıp Asistanlığı, 2010-2012
- 4- İstanbul Bakırköy Sadikonuk EAH. Acil Tıp Asistanlığı, 2012 – istifa
- 5- Özel Kavacık Medistate Hastanesi Acil Servis, 2012-2014
- 6- Özel Ataşehir Avicenna Hastanesi Acil Servis, 2014-2015
- 7- SBÜ Zeynep kamil Kadın ve Çocuk hastalıkları EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimi, 2015-halen

**Yayımları:** Poster ; Yenidoğan döneminde konvülziyonla karışabilen bir durum : Ailesel Hiperekpleksia

### **Katıldığı Eğitim Toplantıları ve Aldığı Kurslar:**

- 1- 5.- 6. ve 7. Çocuk Dostları Kongreleri ve 6. Marmara Pediatri Günleri Kongresi
- 2- Acil Endokrinoloji Kursu-2018, Sağlam Çocuk İzlemi Kursu-2019, Aşı Kursu-2019, NRP Eğitimi 2017, ÇİLYAD Eğitimi-2019, SİMMERK Çocuklarda Temel ve İleri Yaşam Desteği Eğitimi-2019

## EKLER

### EK 1. ETİK KURUL ONAY FORMU

	<b>ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK</b> <b>ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU</b> <b>EY.FR.22</b>
---	--

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Prematüre Yenidoğanlarda Kan Ürünü Transfüzyonlarının Ve Enteral Beslenmenin Nekrotizan Enterokolit Gelişimindeki Rolü"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama		
		SIGORTA	<input type="checkbox"/>		
		ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>		
		BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
		İLAN	<input type="checkbox"/>		
		YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
		SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
		GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 135		Tarih: 17.10.2018		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Ayşenur CELAYİR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkisi	Katılım *	İmza
Başkan Prof. Dr. Ayşenur CELAYİR	Çocuk Cerrahisi	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Güner KARATEKİN	Neonatoloji	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Rabia Gönül SEZER	Çocuk Sağ. Ve Hast.	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Sağ. Bak. Hizm. Müdürü Dr. Yeliz DOĞAN MERİH	Doğum ve Kadın Hastalıkları	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Münir Mahru	Kad. Hast. ve Doğum	Sultan Abdulhamid Han Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mustafa EROĞLU	Kad. Hast. ve Doğum	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hülya CABADAK	Biyofizik	Marmara Üniversitesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Av. Volkan YALÇINKAYA	Hukuk	Araç Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Günay CAN	Halk Sağlığı	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Levent KABASAKAL	Farmakoloji	Marmara Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Handan ÇETİNER	Patoloji	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Ahmet ÇETİNALP	Memur	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşenur Celayir  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

## EK 2. TEZ KONUSU ONAY FORMU

### TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Adem DEĞERMENCI 0530 469 92 81 dr_degirmenci@hotmail.com
Uzmanlık Dalı:	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim Kurumuc:	SBU İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	20.07.2015
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	20.07.2019
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Prof. Dr. Güner KARATEKİN 0532 732 40 00 gunerkaratekin.md@gmail.com
Yardımcı Tez Danışmanı:	Doç. Dr. Nazmiye Nilgün KARADAĞ 0506 621 25 10 fnlg2010@gmail.com

#### 1-Tez Başlığı/Konusu:

#### PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA KAN ÜRÜNÜ TRANSFÜZYONLARININ VE ENTERAL BESLENMENİN NEKROTİZAN ENTEROKOLİT GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ

Nekrotizan enterokolit (NEK) bağırsakların keni veya tam iskenisi ile karakterize genellikle prematüreleri etkileyen ancak term bebekte de görülebilen, morbidite ve mortalitesi yüksek gastrointestinal acillerdendir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki sıklığı %1-5 arasında bildirilmektedir. Olguların %65-95'i prematüredir. Başlıca risk faktörlerini düşük gestasyonel yaş, düşük doğum ağırlığı, düşük APCAİ skoru ile uygun olmayan beslenme stratejileri, mezenterik kan akımının bozabılen umbilikal arter-ven kateterizasyonları, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımları ve dolaşım bozukluğu yapan tüm durumlar oluşturmaktadır. Nekrotizan enterokolit ortaya çıkmadan önceki 48 saat içinde transfüzyon öyküsü olan hastalar, transfüzyonun NEK için bir risk faktörü olabileceği düşündürmüğü ve bu durum transfüzyon ilişkili NEK (TANEK) ya da transfüzyon ilişkili barsak hasarı olarak adlandırılmıştır. Preterm yenidoğanlarda NEK'in transfüzyonla ilişkilendirilmesi ilk olarak 1987 yılında bildirilmiştir. TANEK'in tüm NEK vakalarının %25-35'ini oluşturduğu, sıklıkla 30 günden sonra daha ağır sonuçları olan bebeklerde ortaya çıktığı bildirilmiştir. Mekanizması incelendiğinde kan transfüzyyonlarının ve transfüzyon sırasında enteral beslenmenin barsaklarda

reaksjenizasyon ve reperfüzyon TANEX'e sebep olabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur. Özellikle transfüzyon sırasında enteral beslenmenin artmış oksijen tüketimi ve kan ürünü transfüzyonunun da nitrik oksit aracılığı vazodilasyona yol açarak bu tablodan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu alanda tartışmalar halen devam etmektedir. Transfüzyonun barsakta immünolojik bir tetikleme yaparak ve mezenterik kan akımı ile doku oksijenizasyonunu bozarak NEK'e neden olabileceği hipotez edilmiştir. Ancak bu konuda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Benzer şekilde Türk Neonatoloji Derneği Prematüre Bebeğin Beslenmesi Rehberinde transfüzyon ile NEK'in birlikte görülebileceği bildirilsede, transfüzyonun NEK riskini arttırdığı iddiasının kanıtlanmadığı belirtilmiştir. 2012 yılında ve en son 2017 yılında yayınlanan metaanalizlerde transfüzyonların NEK için risk faktörü arasında olabileceği bildirilse de bu durumun kesinlik kazanması için daha fazla sayıda prospektif randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulduğu ortaya konmuştur. Transfüzyon ile NEK arasındaki olası ilişki nedeni ile bazı merkezlerde transfüzyon sırasında enteral beslenmenin kesilmesi ile NEK sıklığında anlamlı azalma bildirilmiştir. Ancak günümüzde transfüzyon sırasında beslenmenin kesilmesi ile NEK riskinin azaldığına gösteren çalışmalar yeterli değildir.

#### 2-Araştırma sorusu:

Prematüre yenidoğanlarda kan ürünü transfüzyonları ve transfüzyon sırasında enteral beslenme nekrotizan enterokolit gelişimi için risk faktörü müdür?

#### 3-Araştırmanın amacı:

Bu araştırmanın amacı preterm yenidoğanlarda NEK gelişiminde kan ürünü transfüzyon maruziyetinin, transfüzyon sırasındaki eşik hemoglobün ve beslenme düzeylerinin etkisini araştırmaktır. Bu amaçla yenidoğan yoğun bakım ünitemize yatarak NEK tanısı alan preterm yenidoğanlar 7 yıllık bir kesitte geriye dönük olarak incelenecektir. Bu çalışma ile preterm yenidoğanlarda TANEX sıklığını saptamak, risk faktörlerini incelemek ve bu konuda ulusal verilerimize katkı sağlamak amaçlıyoruz.

#### 4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:

01.01.2012 – 31.12.2018 tarihleri arasında hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatırılarak izlenen, gestasyon haftası 37+6 haftanın altında olan tüm hastaların dosyaları bilgisayar veri sisteminden taranacak, NEK tanısı alan ve almayan hastalar ile transfüzyon alan hastalar belirlenecek. Nekrotizan enterokolit tanısı alan hastalar transfüzyon ilişkili NEK (TANEX) ve transfüzyon ilişkili olmayan NEK (non- TANEX) olmak üzere 2'ye ayrılacaktır. Ayrıca transfüzyon alıp NEK gelişmeyen hastalardan 2.kontrol grubu oluşturulacak ve çalışma hastaları 3 grup altında toplanacaktır. Hastaların antenatal, demografik ve klinik bilgileri kayıt edilecektir. Her iki gruptaki hastaların dosya numarası, doğum tarihi, son adet tarihine göre gestasyon haftası, ultrasona göre gestasyon haftası, doğum ağırlığı, cinsiyeti, doğum şekli, antenatal özellikleri, NEK tanısı anındaki postnatal yaşı, NEK evresi, NEK tanısından önceki 48 saat içinde kan ürünü transfüzyonu maruziyeti, transfüze edilen kan ürünü çeşidi ve sayısı (eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma), kan grubu, transfüzyon yapılırken MV ihtiyacı (mekanik ventilasyon ihtiyacı, pozitif inotrop desteği) beslenme biçimi (anne sütü, prematüre maması, hiçbir) ve miktarları, enfeksiyon ve antibiyotik alma

<p>durumları, x-ray görüntüleme, abdomen ultrasonografik değerlendirmeleri, transfüzyon öncesi eşik hemoglobini, hematokrit, trombosit ve WBC kan düzeyleri, komplikasyonları (barsak perforasyonu), hastane yatış gün sayısı, morbidite (cerrahi müdahale durumu), mortalitesine ait veriler kayıt altına alınacaktır.</p> <p>Araştırma materyalleri hastanemiz bilgisayar arşiv verilerinden sağlanacaktır.</p>
<p><b>5-a Dahil etme kriterleri:</b></p> <p>01.01.2012-31.12.2018 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatırılarak tedavi gören, son adet tarihine göre 37+6 gestasyon haftasının altında doğan, Evre 2 NEK ve Evre 3 NEK tanısı alan preterm ve transfüzyon alıp NEK gelişmeyen yenidoğanlar çalışmaya dahil edilecektir.</p> <p><b>5-b Hariç tutma kriterleri:</b></p> <p>Son adet tarihine göre 37+6 ve üzerinde olan, Evre 1 NEK olanlar ve konjenital gastrointestinal sistem anomali olan hastalar ve 48.saatten sonra NEK gelişen hastalar çalışmadan hariç tutulacaktır.</p>
<p><b>6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:</b></p> <p>Yedi yıllık geriye dönük dosya taramasında yeni doğan yoğun bakım ünitemizde yatan Evre 2 ve Evre 3 NEK vaka sayısı ve sıklığı görülecektir. Evre 2-3 NEK tanısı alan hastalar transfüzyon ilişkili NEK (TANEX) ve transfüzyon ilişkili olmayan NEK (non- TANEX) olmak üzere 2'ye ayrılacaktır. Ayrıca transfüzyon alıp NEK gelişmeyen hastalardan 2.kontrol grubu oluşturulacak ve çalışma hastaları 3 grup altında toplanacaktır.</p> <p>Hastaların transfüzyon öncesi ve sırasında beslenme biçimi (anne sütü, prematüre maması, hiçbir) ve miktarları, eşik hemoglobini düzeyleri, enfeksiyon ve antibiyotik alma durumları, mekanik ventilasyon desteği ve pozitif inotrop kullanımları, umbilikal kateterizasyonları ve NEK risk faktörleri açısından değerlendirilecek, tüm antenatal, demografik ve klinik özellikleri açısından kayıt altına alınacaktır. Gruplar bu veriler açısından karşılaştırılacaktır. Ayrıca TANEX grubuna dahil edilen hastaların hangi kan ürünü (eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma ) kaç kez aldığı belirlenecek, kan ürünü çeşidi ve transfüzyon sayısı ile NEK arasında bir ilişkinin olup olmadığına bakılacaktır. Çalışma gruplarını oluşturan hastaların morbidite ve mortaliteleri incelenecek ve karşılaştırılacaktır.</p>
<p><b>7-Araştırmanın türü ve tasarımı:</b></p> <p>Retrospektif, kesitsel, kontrollü, tek merkez çalışması</p>
<p><b>8- Araştırma hipotezi:</b></p> <p>Kan transfüzyonuna maruz kalan preterm yenidoğanlar nekrotizan enterokolit açısından risk altındadır.</p>
<p><b>9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:</b></p>

Örnekleme sayısını belirlemek için geriye dönük bilgisayar üzerinden dosya taraması yapılacak. 01.01.2012 ile 31.12.2018 tarihleri arasında hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların geçmiş verileri, ICD-10 tanı kodu F77 (felis ve yenidoğanda nekrotizan enterokolit) ile taranacak. Evre 2-3 NEK tanısı alan hastalar transfüzyon ilişkili NEK (TANEX) ve transfüzyon ilişkili olmayan NEK (non- TANEX) olmak üzere 2'ye ayrılacaktır. Ayrıca transfüzyon alıp NEK gelişmeyen hastalardan 2 kontrol grubu oluşturulacak ve çalışma hastaları 3 grup altında toplanacaktır.

#### 10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS sürüm 24.0 programı kullanılarak yapılacaktır. Sıralı değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık değerleri verilecektir. Kategorik verilerde oran ve yüzde değerleri kullanılacaktır. Sürekli değişkenler, aritmetik ortalama ± standart sapma; kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edilecektir. Sürekli değişkenlerin ikili karşılaştırılmasında normalite testi olarak Kolmogorov-smirov ve Shapiro-Wilk testi kullanılacaktır; normal dağılıma uyanlara Student t-testi; normal dağılıma uymayanlara non-parametrik yöntem olan Mann Whitney U testi uygulanacaktır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare ( $\chi^2$ ) testi kullanılacaktır. TANEX için risk faktörlerinin belirlenmesinde çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi uygulanacaktır. P değerinin <0,05 olması anlamlı kabul edilecektir.

#### 11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:

Preterm yenidoğanlarda NEK en sık karşılaşılan gastroenterolojik acil sonuçlarıdır. Literatürde NEK'in etyolojisine yönelik çok sayıda çalışma yapılmış olup, kan transfüzyonlarının da bir risk faktörü olabileceği ilk olarak 1987'de bildirilmiştir. Daha sonraki yıllarda yapılan metaanalizlerde her ne kadar istatistiksel olarak transfüzyon sonrası NEK sıklığında artış saptansa da, bu durumun prematüre bebeklerde altta yatan nedenlere sekonder mi geliştiği veya transfüzyonun kendisine mi bağlı olduğu anlaşılamamıştır. Bu nedenle konu ile ilgili daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir. Biz bu çalışma ile büyük bir perinatoloji merkezi olan hastanemizde transfüzyon ilişkili TANEX sıklığını ortaya koymayı ve TANEX gelişimine sebep risk faktörlerini incelemeyi amaçladık. Kan transfüzyonunun NEK için bir risk faktörü olduğunun belirlenmesi halinde, transfüzyon alan preterm bebeklerde NEK gelişmemesi için gerekli önlemlerin alınması söz konusu olacaktır. Merkezimizden çıkacak olan bu çalışmanın bilime olumlu katkı sunmasını hedefliyoruz.

#### 12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:

Tez danışman :

Prof. Dr. Gürkeç  
KARADAGI  
7222-1144

Karadagi

Kontrol edilmiştir ve uygundur.

İmza

*[Handwritten signature]*

İTİFAK HAYAT SAĞLIK VE GÜVEN KURUMU  
İÇTİFAK VE ARAŞTIRMA HASTAHANASI  
Doç. Dr. Mustafa KILIÇ KARADAGI  
Diyarbakır  
Çevre, Sağlık ve Hatalı İlaç Kullanımı  
Bölümü

\*Form bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

\*Tez konusu anay formu tez danışman ve istatistik uzmanından danışmanlık alınarak uzmanlık öğrencisi tarafından doldurulduktan sonra eğitim kurumun yönetiminden uygunluk alınır. Daha sonra form anabilim dalı tez konusu değerlendirme editörüne gönderilir. Editör formu tez konusu değerlendirme hakemlerine gönderir. Hakemlerin ve editör düzeltme isteği durumunda uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına iade, olumlu görüşü durumunda anay için anabilim dalı başkanlığına gönderir. Anabilim dalı akademik kurulu görüşünü gerekçeleriyle beraber oluşturur ve Dekanlığa gönderir. Dekanlık sonucu uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına bildirir. (Kuruluş aşamasında form EBYS ile Dekanlığa gönderilmelidir.)

3. madde: Araştırmanın amacı ya da amaçları yazıldıktan sonra, amacın tanımlama, karşılaştırma, ilişkilendirme, uyum belirlemek gibi niteliklerini belirtir.

4. madde: Araştırma materyalleri ve popülasyon tarif edilmelidir. Hastalığın tanımı, hastaların ve kontrollerin özellikleri, deney hayvanları kullanılıyorsa nitelikleri tanımlanmalıdır. Bu maddede ayrıca araştırma materyallerinin nereden sağlanacağı (gönüllü hastalar veya sağlıklı insanlar, arşiv verileri, deney ortamı vb) yazılmalıdır.

6. madde: Sağ kalım, komplikasyon, laboratuvar bulgusu, hastanın geri bildirimleri veya bulguları gibi değişkenler yazılmalıdır.

7. madde: Araştırmanın türü belirtilip tasarımı yazılmalıdır. Örneğin deneysel hayvan çalışması, ilaç çalışması, deneysel ilaç dışı çalışma, randomizasyon olup olmadığı ve niteliği, kontrolü olup olmadığı, retrospektif veya prospektifliği, kesitsel, kısa çalışma gibi tasarım türü olarak yazılmalıdır.

9. madde: Örneklem sayısının belirleme yöntemi ve nasıl belirlendiği yazılmalıdır.