

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

**PREMATÜRE BEBEKLERDE NEKROTİZAN ENTEROKOLİT
İLE PLAZMA VEGF VE DİĞER SİTOKİNLERİN DÜZEYİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Esra AKDEMİR**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Erdal TAŞKIN**

**ELAZIĞ
2018**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Erdal TAŞKIN _____ **Danışman**

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, desteklerini esirgemeyen başta tez danışmanım Prof. Dr. Erdal TAŞKIN olmak üzere, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erdal YILMAZ nezdinde eğitimime katkıda bulunan tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma, tezimde yer alan parametrelerin laboratuvar ortamında çalışılıp sonuç alınmasına katkıda bulunan Prof. Dr. Nevin İLHAN'a ve tez istatistiklerinin yapılmasındaki sonsuz yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Mehmet Onur KAYA'ya sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezin hazırlanmasında teknik yönden yardımcı olan biricik arkadaşlarım Ece Meltem YALÇIN ve Merve CANTÜRK'e, beraber çalıştığımız ve her türlü desteği esirgemeyen klinikte beraber çalışmaktan zevk duyduğum hemşirelerimiz, personellerimiz ve sekreterlerimize sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen, bu günlere gelmemde çok büyük emekleri ve fedakarlıkları olan hayatımın her aşamasında destekçim, sevgileriyle her zaman yanımda olan, zorlu asistanlık sürecinde en büyük destekçilerim olan başta sevgili anneciğim olmak üzere babacığım, kardeşlerim Yavuz Selim ve Eda'ya ve benim için gerçek bir abi olan kuzenim İlhan Oğuz AKDEMİR ve ailesine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Bu çalışmada nekrotizan enterokolit (NEK) tablosunun demografik ve klinik özellikleriyle serolojik belirteçlerini inceleyerek daha iyi anlaşılması amaçlandı.

Bu çalışmada 1.2.2016 ile 1.2.2017 tarihleri arasında 32 hafta ve altında doğan, Fırat Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatan 42 olgu prospektif olarak değerlendirildi. Olguların 24'ü NEK grubunda, 18'i kontrol grubunda yer aldı. Olguların postnatal 1, 7,14 ve 28. günlerinde rutin alınan kan örneklerinden 0.5 cc kan ayrılıp, santrifüj edilerek -80 derecede saklandı. Serum örneklerinden VEGF-A, VEGFR-2, EPO, HIF-1 α , IGF-1 ve ANG-2 düzeyleri çalışıldı. Gruplar demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırıldı. Hastaları değerlendirdiğimizde 16 hasta evre 1 (%66.6), 8 hasta (%33.3) evre 2-3 NEK olarak tespit edildi. VEGFR-2, EPO, VEGF-A düzeyleri 1. ve 7. günlerde kontrol grubunda her iki hasta grubundan, 14. ve 28. günlerde klasik NEK grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p<0.05$). ANG-2 düzeyleri 7. günde erken NEK grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p<0.05$). 14. ve 28. günlerde kontrol grubu düzeyleri klasik NEK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak saptandı ($p<0.05$). HIF-1 α düzeyleri 7. günde erken NEK grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p<0.05$). 14. ve 28. günlerde ise klasik NEK grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p<0.05$). IGF-1 düzeyleri 7. günde klasik NEK grubunda erken NEK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptanırken, 14. günde düşük saptandı ($p<0.05$). 14. günde kontrol grubunun düzeyleri klasik NEK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptanırken, 28. gündeki düşük saptandı ($p<0.05$).

Çalışmamızda NEK grubunda esas patofizyolojik olayın intestinal hipoksi/iskemi ve buna bağlı tetiklenen enflamatuvar yanıt ve intestinal dismotilite olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle NEK spektrumunda yer alan çeşitli klinik tablolar için yeni bir fizyopatolojik sınıflandırmaya, evrelemeye ve tedavi yaklaşımına

gereksinim vardır. Ayrıca çalışmamızda yer alan parametrelerin NEK tanı ve tedavisinde umut verici olmuştur. Bunun için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: NEK, prematüre, VEGF-A, VEGFR-2



ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN NECROTIZING ENTEROCOLITIS WITH PLASMA VEGF AND OTHER CYTOKIN LEVELS IN PREMATURE BABIES

In this study, it was aimed to understand better the necrotizing enterocolitis (NEC) table by investigating the demographic and clinical characteristics and serological markers.

In this study, 42 patients who were hospitalized at Firat University Hospital Newborn Intensive Care Unit, born 32 weeks or less between 1.2.2016 and 1.2.2017, were evaluated prospectively. 24 of the cases were in the NEC group and 18 of them were in the control group. On the postnatal days 1, 7, 14, and 28 of the cases, 0.5 cc of blood was taken from routine blood samples and centrifuged and stored at -80. VEGF-A, VEGFR-2, EPO, HIF-1 α , IGF-1 and ANG-2 levels of the serum samples were studied. Groups were compared in terms of demographic, clinical and laboratory characteristics. When we evaluated the NEC stages in the NEC group, 16 patients were stage 1 (66.6%), 8 patients (33.3%) were stage 2-3 patients NEC. Levels of VEGFR-2, EPO and VEGF-A were statistically significantly higher in the control group on days 1 and 7 than both of patient groups, on days 14 and 28 than classical NEC group ($p < 0.05$). ANG-2 levels were found to be statistically significantly higher at 7th day in the early NEC group compared to the other two groups ($p < 0.05$). On the 14th and 28th days, control group levels were found to be statistically significantly lower than the classical NEC group ($p < 0.05$). HIF-1 α levels were found to be statistically significantly higher than the other two groups in the early NEC group on the 7th day ($p < 0.05$). On the 14th and 28th days in the classical NEC group, it was found to be statistically significantly higher than the control group ($p < 0.05$). IGF-1 levels were found to be statistically significant at the 7th day in the classical NEC group compared to the early NEC group, but lower at the 14th day ($p < 0.05$). On day 14, the level of the control group was found to be statistically significantly higher than that of the classical NEC group, whereas it was found to be lower at 28 days ($p < 0.05$).

In our study, the main pathophysiological phenomenon in the NEC group was thought to be intestinal hypoxia / ischemia and the triggered inflammatory response

and intestinal dysmotility. For this reason, a new physiopathological classification, staging and treatment approach was considered necessary for various clinical tables in the NEC spectrum. In addition, the parameters in our study have been promising in the diagnosis and treatment of NEC. There is a need for further study.

Key words: NEC, premature, VEGF-A, VEGFR-2



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFAS	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Nekrotizan Enterokolit	2
1.1.1.1. Tanım	2
1.1.1.2. Epidemiyoloji	3
1.1.1.3. Etiyopatogenez	4
1.1.1.3.1. Prematürite	6
1.1.1.3.2. Enteral Beslenme	10
1.1.1.3.3. Anormal bakteriyel kolonizasyon	11
1.1.1.3.4. Hipoksi –iskemi	13
1.1.1.3.5. Genetik	14
1.1.1.4. Klinik Bulgular	15
1.1.1.5. Laboratuvar Bulguları	17
1.1.1.6. Nekrotizan Enterokolit İle İlişkili Bazı Biyolojik Belirteçler	17
1.1.1.6.1 Vasküler Endotelyal Growth Faktör (VEGF)	17
1.1.1.6.2 Vasküler Endotelyal Growth Faktör Reseptör (VEGFR)	19
1.1.1.6.3. Hipoksinin İndüklediği Faktör-1 (HIF-1)	20
1.1.1.6.4 Angiopoetin (ANG)	21
1.1.1.6.5. İnsülin-Like Growth Faktör 1 (IGF-1)	23
1.1.1.6.6. Eritropoetin (EPO)	24
1.1.1.7. Radyolojik Bulgular	25
1.1.1.8. Evreleme	26

1.1.1.9. Tedavi	27
1.1.1.9.1. Tıbbi tedavi	27
1.1.1.9.2. Cerrahi tedavi	28
1.1.1.9.3. Sağkalım	29
1.1.1.9.4. Diğer tedavi seçenekleri	29
1.1.1.10. Kısa ve Uzun Dönem Komplikasyonlar	30
1.1.1.11. Prognoz ve Uzun Dönem Sonuçları	31
1.1.1.12. Önleme	31
1.1.1.12.1. Beslenme stratejileri	32
1.1.1.12.2. Oral antibiyotikler	34
1.1.1.12.3. Probiyotik, prebiyotik ve postbiyotikler	34
1.1.1.12.4. Epidermal Büyüme Faktörü	35
1.1.1.12.5. Oral İmmünglobulinler	35
1.1.1.12.6. Eritropoetin (EPO) ve İnsülin	36
1.1.1.12.7. Glukokortikoidler	36
1.1.1.12.8. Laktoferrin	36
1.1.1.12.9. Amniyon Sıvısı Simülasyonu (ASS)	37
1.1.1.12.10. Sıvı Kısıtlaması	37
1.1.1.12.11 Antioksidanlar	37
1.1.1.12.12. Gastrik İçeriğin Asidifikasyonu	38
1.1.1.12.13. Çoklu Doymamış Yağ Asitleri (PUFAs)	38
2. GEREÇ VE YÖNTEM	39
2.1. Çalışma Grubu	39
2.2. Demografik, Prenatal dönem, Natal ve Postnatal dönem özellikleri	39
2.3. Laboratuvar incelemeleri	39
2.4. İstatistiksel değerlendirme	40
3. BULGULAR	41
4. TARTIŞMA	58
5. KAYNAKLAR	77
6. ÖZGEÇMİŞ	95

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Gebelik Yaşına Göre NEK Gelişiminde Risk Faktörleri	6
Tablo 2.	Nekrotizan Enterokolitte Modifiye Bell Evrelendirmesi	26
Tablo 3.	Nekrotizan Enterokolit Önleme Stratejileri	32
Tablo 4.	Kontrol ve hasta grubunun doğum ağırlığı açısından karşılaştırılması	41
Tablo 5.	Kontrol ve hasta grubunun antenatal steroid uygulanması açısından karşılaştırılması	42
Tablo 6.	Kontrol ve hasta grubunun 1. Dakika APGAR açısından karşılaştırılması	43
Tablo 7.	Kontrol ve hasta grubunun 5. Dakika APGAR açısından karşılaştırılması	43
Tablo 8.	Kontrol ve hasta grubunun APGAR açısından karşılaştırılması	43
Tablo 9.	Kontrol ve hasta grubunun NEK evrelerine göre ggk açısından karşılaştırılması	44
Tablo 10.	Bell sınıflamasına göre erken ve klasik NEK gruplarının evrelere göre karşılaştırılması	44
Tablo 11.	Kontrol ve hasta grubunun cinsiyet açısından karşılaştırılması	45
Tablo 12.	Kontrol ve hasta grubunun gestasyon haftası açısından karşılaştırılması	45
Tablo 13.	Kontrol ve hasta grubunun doğum şekli açısından karşılaştırılması	45
Tablo 14.	Kontrol ve hasta grubunun annede ilaç kullanım öyküsü açısından karşılaştırılması	46
Tablo 15.	Kontrol ve hasta grubunun annede preeklampsi öyküsü açısından karşılaştırılması	46
Tablo 16.	Kontrol ve hasta grubunun annede enfeksiyon öyküsü açısından karşılaştırılması	46
Tablo 17.	Kontrol ve hasta grubunun doğum salonunda canlandırma öyküsü açısından karşılaştırılması	47
Tablo 18.	Grupların sağkalım ve exitus oranlarının karşılaştırılması	47
Tablo 19.	Grupların serum VEGFR-2 düzeylerinin karşılaştırılması	49
Tablo 20.	Grupların serum EPO düzeylerinin karşılaştırılması	52
Tablo 21.	Grupların serum ANG-2 düzeylerinin karşılaştırılması	54

Tablo 22. Grupların serum HIF-1 α düzeylerinin karşılaştırılması	56
Tablo 23. Grupların serum IGF-1 düzeylerinin karşılaştırılması	59
Tablo 24. Grupların serum VEGF-A düzeylerinin karşılaştırılması	61
Tablo 25. Serolojik belirteç düzeylerinin evrelere göre karşılaştırılması	63



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Nekrotizan enterokolit gelişiminde rol oynadığı düşünülen etyolojik faktörler.	4
Şekil 2. NEK Patofizyolojisi	5
Şekil 3. NEK Patogenezinde İmmatür İntestinal Bariyer Fonksiyonunun Rolü	8
Şekil 4. Grupların serum VEGFR-2 düzeylerinin grafiği	50
Şekil 5. Grupların serum EPO düzeylerinin grafiği	53
Şekil 6. Grupların serum ANG-2 düzeylerinin grafiği	55
Şekil 7. Grupların serum HIF-1 α düzeylerinin grafiği	57
Şekil 8. Grupların serum IGF-1 düzeylerinin grafiği	60
Şekil 9. Grupların serum VEGF-A düzeylerinin grafiği	62

KISALTMALAR LİSTESİ

ADDA	: Aşırı düşük doğum ağırlığı
ADKG	: Ayakta direkt karın grafisi
ANG	: Angiopoietin
ARNT	: Aryl hidrokarbon reseptör nükleer translokator
ASS	: Amniyon sıvısı simülasyonu
COX-2	: Cyclooxygenase-2
CPS 1	: Carbamoyl phosphate synthetase-1
ÇDDA	: Çok düşük doğum ağırlıklı
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
EPO	: Eritropoetin
G-CSF	: Granulocyte colony stimulating factor
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HIF-1	: Hipoksinin indüklediği faktör-1
IGF-1	: İnsülin-benzeri büyüme faktörü-1
IUBK	: İntrauterin büyüme kısıtlılığı
KBS	: Kısa bağırsak sendromu
MAMPs	: Microbial associated molecular protein
MDA	: Malondialdehit
NEK	: Nekrotizan enterokolit
NRP1,2	: Nörofilin1,2
O₂-	: Süperoksit
OH-	: Hidroksil anyonu
PBV	: Pozitif basınçlı ventilasyon
PDA	: Patent duktus arteriyozus
PR	: Prematür retinopatisi
PUFAs	: Çoklu doymamış yağ asitleri
PGF	: Plasental growth faktör
PVL	: Periventriküler lökomalazi
PI3-K	: Fosfotidilinositol 3-k
RDS	: Respiratuvar distres sendromu
RTK	: Reseptör tirozin kinaz

rEPO	: Rekombinant eritropoetin
rGCSF	: Rekombinant granüosit koloni stimüle edici faktör
SİP	: Spontan itestinal perforasyon
SMA	: Superior mezenterik arter
SNPs	: Tek nükleotid polimorfizmleri
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
TFF1-3	: Trefoil faktör peptidi-3
TPN	: Toplam parenteral nutrisyon
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
VEGFR	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör Reseptör
YYBÜ	: Yenidoğan yoğunbakım ünitesi

1. GİRİŞ

Nekrotizan enterokolit (NEK), yenidoğan döneminde bağırsak nekrozu ve çoklu organ yetmezliği ile giden özellikle prematüre bebeklerde görülen yaşamı tehdit edici önemli bir hastalıktır. Mortalitesi %20-30 arasında bulunmaktadır (1).

Birçok faktörle ilişkilendirilmesine rağmen NEK patofizyolojisi henüz tam olarak keşfedilememiştir. Genetik yatkınlık, mikrovasküler tonusta dengesizlik, uygun olmayan enteral beslenme, intestinal immatürite, bağırsağın anormal mikrobiyal kolonizasyonu ve yüksek immünreaktif intestinal mukozanın birlikteliği halinde ortaya çıktığı sanılmaktadır (2). Özetle, NEK çoğunlukla tüm bu faktörlerin ortak bir şekilde etki ettiği bir patofizyolojik süreç sonucu meydana gelir.

Nekrotizan enterokolit prematür infantlarda ölümün en baştaki nedenlerinden biridir ve ölüm oranı %30 civarındadır (2). Hastalığın patofizyolojisi ve potansiyel tedavileri belirleyebilecek için yapılan yoğun aydınlatma çabalarına rağmen, mortalite ve morbiditesi oldukça yüksektir. Yaşayanlar, kısa bağırsak sendromu (KBS) ve nörolojik sekel gibi hastalığın uzun dönem komplikasyonlarıyla karşı karşıya kalır. Nekrotizan enterokolitten etkilenen bebeklerin tedavi seçenekleri, tanıda destekleyici bakım ile sınırlıdır ve birçok bebeğin durumu nekrotik bağırsak rezeksiyonu için cerrahi müdahaleye kadar ilerleyebilmektedir (3). Onlarca yıllık araştırmalara rağmen hastalığın kesin tedavisi hala bulunamamıştır.

Nekrotizan enterokolitin klasik şekli çoğunlukla prematüre bebeklerde görülür ve sıklığı gebelik yaşı ile ters orantılı olarak artış gösterir. Klasik form tipik olarak beslenmeye başladıktan sonra, postmenstrüel yaşa göre 29-32. haftalarda ya da yaşamın ikinci haftasında abdominal distansiyon, beslenme intoleransı ve kanlı diare ile giden bir klinik tablo şeklinde ortaya çıkar. Semptomlar hafif bulgulardan abdominal renk değişikliği, peritonit, intestinal perforasyon, gibi yoğun tıbbi ve/veya cerrahi müdahale gerektiren ağır bulgulara saatler içinde ilerleyebilir (2, 4). Neonatal sepsis vakaların çoğunda klinik tabloya eşlik edebilir. Son dönemlerde, NEK'in zamanında doğmuş ya da geç prematüre bebeklerde görülen, prematüre bebeklerdeki klasik NEK'e benzemeyen bir şekli tanımlanmıştır. Bu şeklin altında yatan faktörler düşük APGAR skorları, konjenital kalp hastalığı, kan değişimi, koryoamniyonit, uzamış erken membran rüptürü ve nöral tüp defektleri olarak düşünülmektedir. Bunun yanında, "spontan intestinal perforasyon" (SİP) olarak isimlendirilen, nekroz

ya da inflamasyonun eşlik etmediği bir diğer klinik tablo ise çoğunlukla yaşamın ilk haftası içinde görülmekte ve erken postnatal dönemde glukokortikoidlerin ve indometazinin birlikte kullanılmasına bağlı gelişen fokal intestinal iskemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (2). Günümüzde yukarıda tanımlanan tüm NEK şekilleri patofizyolojisi farklı olsa da klinik benzerlik nedeni ile “Şüpheli NEK”, “NEK”, “NEK benzeri klinik tablo” olarak değerlendirilmekte ve aynı şekilde tedavileri yapılmaktadır (5).

Bu çalışmada hastanemiz YYBÜ’de izlenen prematüre bebeklerde gelişen NEK ve benzeri klinik tablolarının patofizyolojisinde hipoksi-iskeminin rolünün değerlendirilmesi ve ayırıcı özelliklerinin belirlenmesi ile grupların demografik ve klinik özellikleri yanında plazma “vascular endothelial growth factor” (VEGF), Eritropoetin (EPO), “vascular endothelial growth factor reseptör” (VEGFR), “İnsülin-Like Growth Faktör” (IGF-1), Angiopoetin (ANG), hipoksinin indüklediği faktör-1 (HIF-1) gibi serolojik belirteçlerin karşılaştırılması hedeflenmiştir.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Nekrotizan Enterokolit

1.1.1.1. Tanım

Nekrotizan enterokolit, bağırsağın akut enflamatuvar nekrozu olup, YYBÜ’nde izlenen bebeklerde mortalite nedenleri arasında yer alan bir gastrointestinal acildir. Yenidoğan bakımındaki gelişmeler prematüre bebeklerdeki yaşam oranını arttırırken NEK insidansının artışına sebep olmuştur. Ancak NEK’e bağlı mortalite oranında değişiklik saptanmamıştır (4, 6). “Nötropenik enterokolit”, “tifilit” ve “ileoçekal sendrom” gibi terimler NEK’e sinonim olarak kullanılmıştır. NEK öncelikle çekumu tutan, buradan sağ kolon ve ileuma yayılan, bağırsak duvarında mukoza, submukoza veya tüm katlarda enflamasyon, bölgesel ülserasyon ve nekrozla gider (7-9). Gastrointestinal sistemin her bölümünü tutabilir, ülserasyon, nekroz ya da fokal, multifokal, panintestinal kanamalar yapabilir (10, 11).

1960’lardan önce Nekrotizan enterokolit ve benzer klinik tabloların tanımı yapılmış ancak bu tanım, modern YYBÜ’lerinden sonra yaygın kabul görmüştür fakat o zamandan sonra etiyojinin tam olarak aydınlatılamaması, önleyici

stratejilerin geliştirilememiş olması ve tedavisindeki zorluklar nedeniyle mortalite ve insidansda önemli bir azalma olmamıştır (2, 12). Prematüritelik, mama ile beslenme, hipoksik iskemik olaylar ve anormal bakteriyel kolonizasyona ikincil aşırı immünolojik yanıt NEK'in risk faktörleri arasında sayılmaktadır (3).

1.1.1.2. Epidemiyoloji

Nekrotizan enterokolit insidansı aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA, <1000 gr) bebeklerde %10 iken, tüm prematüre veya ÇDDA (<1500 gr) bebeklerde %5 olarak saptanmıştır (1). Kanada'da yapılan bir çalışmada NEK prevalansının 20.488 ÇDDA bebekte %7.0 olduğu ve NEK insidansının her 1000 canlı doğumda 1.8 olduğu saptanmıştır (13). Güncel yayınlarda YYBÜ'lerinde sağkalımın artması nedeni ile NEK insidansının arttığı bildirilirken aksini iddia eden bir çalışmada gebelik yaşı<29 hafta olan bebeklerde NEK insidansının %12'den %6'ya düştüğü saptanmıştır (14). Tüm NEK hastalarının %10'unu matür bebekler, %90'ını ise prematüre bebekler oluşturmaktadır (15). NEK, siyah ırkta ve erkek cinsiyette biraz daha fazla görülür (16).

Genellikle NEK sporadik gelişir, mevsimsel bir dağılım göstermez ancak salgınlara yol açabilir. Epidemik NEK ile ilişkili spesifik bir enfeksiyon ajanı gösterilmemişse de salgınlar sırasında dışkı, kan ve periton sıvısında sıklıkla rastlanan mikroorganizmalar izole edilmiştir. Salgınlar kalabalık yoğun bakım ünitelerinde daha sık gözlenmiştir (14).

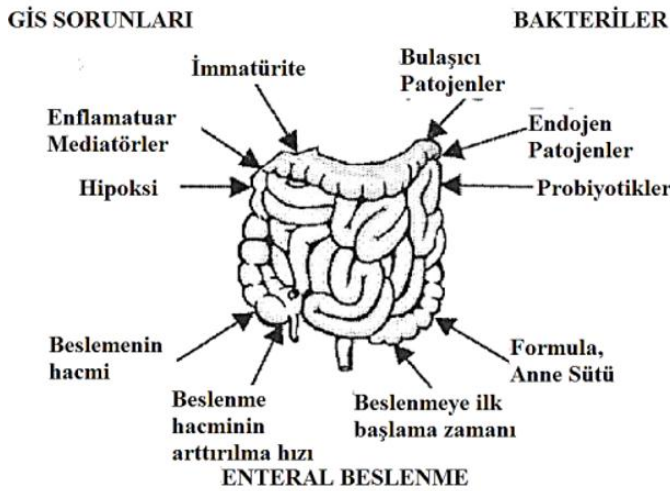
Genel olarak NEK'e bağlı mortalite %10'dan fazladır; cerrahi girişim gerektirecek kadar ağır olan bebeklerde %25'den fazladır. NEK olan bebeklerde nazokomiyal enfeksiyon insidansı yüksek, hastanede kalış süresi uzun, büyüme yavaş, beslenme miktarı düşük bulunmuştur (1). Retrospektif bir çalışmada mortalite ile ilişkili faktörler düşük doğum ağırlığı, düşük gebelik yaşı, siyah ırk, tanı konulduğu gün ventilatör desteği alıyor olmak, vazopressör gereksinimi göstermek olarak bildirilmiştir (17). Mortalite minimal bağırsak tutulumunda bile önemli düzeydeyken yaygın bağırsak tutulumunda en yüksektir. Mortalite gelişen vakaların büyük çoğunluğunu ÇDDA'lı bebekler, cerrahi tedavi gerektirenler ve eşlik eden başka hastalığı olan bebekler oluşturmaktadır (5, 12). Genel olarak NEK'te mortalite

oranı yıllar içinde pek değişmemiştir (5, 11, 18). Çoklu organ yetmezliği en sık ölüm nedenidir (19).

Tüm NEK'li vakaların %20-40'ını tıbbi tedaviye rağmen cerrahi tedavi gerektiren vakalar oluşturmaktadır (15, 20, 21). Mortalite oranı cerrahi tedavi gerektiren vakalarda %50'nin üzerindedir (14, 15).

1.1.1.3. Etiyopatogenez

Nekrotizan enterokolitin etiyopatogenezi yaklaşık yüzyıldan fazla bir süreden beri yapılan klinik araştırmalara rağmen halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Günümüzde dört risk faktörü üzerinde durulmaktadır; (1) hipoksi, iskemi ve reperfüzyon-reoksijenasyon zedelenmesi, (2) immatür gastrointestinal sistem, (3) enfeksiyon, (4) enteral beslenmenin başlaması (14, 22). Bazı stres faktörlerinin immatür gastrointestinal sisteme ve dengesiz intestinal kan akımına sahip prematüre bebeklerde zincirleme giden olaylar kaskadını tetikleyerek NEK'e neden olduğu sanılmaktadır (Şekil1).

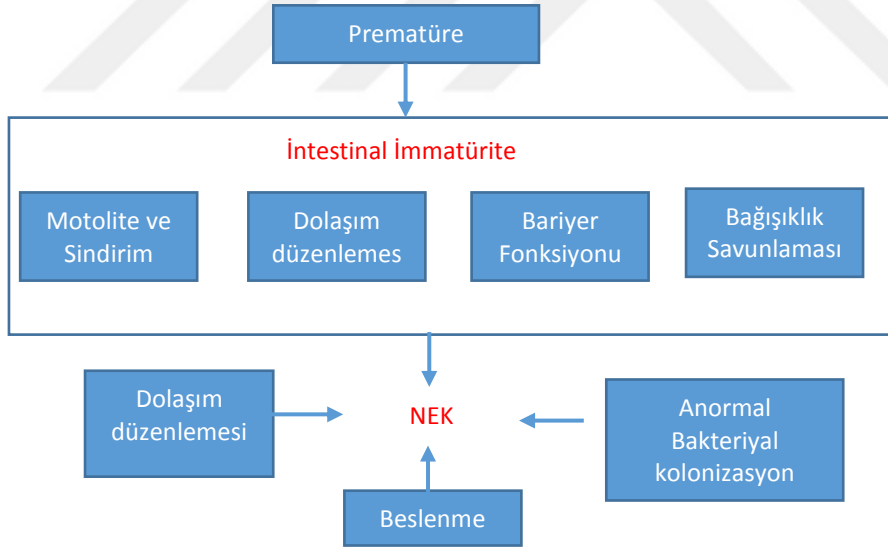


Şekil 1. Nekrotizan enterokolit gelişiminde rol oynadığı düşünülen etyolojik faktörler (23).

Özellikle enteral beslenmenin intestinal metabolik hızı arttıran, mukozal bütünlükte değişikliğe yol açan, mikrobiyolojik ekolojik dengeleri değiştiren (enfeksiyon veya patojenik bakteri ile aşırı kolonizasyon) ve aşırı enflamatuar yanıt sonucu iskemik bağırsak nekrozu gelişmesine yol açan tetikleyici faktör olduğu düşünülmektedir.

Nekrotizan enterokolit için olası tedavilerin tanımlanması, hastalığın kesin patogenezinin tam olarak anlaşılması nedeniyle engellenmektedir. Nekrotizan enterokolit ağırlıklı olarak prematür infantları etkileyen, çoğunlukla da enteral beslenme ile tanışma sonrası ortaya çıkan bir hastalıktır (24).

Vakaların %90' ını prematüre bebeklerin oluşturması, etiyolojide bağırsağın motilite, dolaşım, sindirim, bariyer ve bağışıklık sistemiyle ilgili yapısal ve fonksiyonel immatüritesi üzerine dikkatleri çekmiştir. İmmatüritenin, bağırsak zedelenmesine ve bu zedelenmeye uygunsuz yanıtı neden olduğu düşünülmektedir (11) (Şekil 2). Bununla beraber, güncel çalışmalarla NEK etiyojisinde prematürite dışında enteral beslenme yokluğu, mama ile beslenme, immatür bağırsakta anormal bakteriyel kolonizasyon, hipoksi ve iskemi, konakçı organizmalarla gastrointestinal sistem kolonizasyonu yokluğu gibi perinatal zedelenmeye yol açan durumların da etkisi olduğu gösterilmiştir (5, 12) (Tablo 1). Sonuç olarak enflamatuar kaskad aktive olur ve mukozal hasarı izleyen mukozal ödem, koagülasyon nekrozu ve hemorajiyile karakterize NEK tablosu ortaya çıkar.



Şekil 2. NEK Patofizyolojisi (15)

Tablo 1. Gebelik Yaşına Göre NEK Gelişiminde Risk Faktörleri (25)

Prematüre bebekler	Geç prematüre veya zamanında doğmuş bebekler
Doğum ağırlığı <1000 gr (gebelik yaşı küçüldükçe risk artar)	Sıyanotik konjenital kalp hastalığı
Beslenme	Polisitemi
Beslenmeye ve beslenme intoleransına standart olmayan yaklaşım	İntrauterin büyüme kısıtlılığı
Mama ile beslenme	Mama ile beslenme
Anne sütü zenginleştiricisi	Maternal hipertansif hastalık
H ₂ blokerler	HIV pozitif anne
Koryoamnionit	Umbilikal kateterler
Sepsis	intrauterin büyüme kısıtlılığı
Enfeksiyon sayısı	Kan değişimi
Uzamış antibiyotik kullanımı (>5 gün)	Perinatal asfiksi
Patent duktus arterivo/us	Mekanik ventilasyon
İndometazin tedavisi	Sepsis
Yaşamın ilk bir haftasında glukokortikoid ve indometazin kullanımı	Maternal uyuşturucu ilaç kullanımı
Umbilikal arteriyel kateterizasyon	5. dk. APGAR skorunun <7 olması
Mekanik ventilasyon	
Transtuzyon	
HIV pozitif anne	
Maternal kokain kullanımı	
Perinatal asfiksi	
5.dk APGAR skorunun <7 olması	
Siyah ırk	
Antenatal steroid yokluğu	
Morfin intüzyon	
Normal vajinal doğum	

1.1.1.3.1. Prematürite

Prematürite, epidemiyolojik çalışmalarda NEK patofizyolojisindeki en güçlü role sahip olarak gösterilmiş bağımsız bir faktördür (15). Bebek ne kadar prematüre ise NEK ortaya çıkması o kadar geç dönemde ve hastalığın gelişme riski o kadar yüksektir. Prematüre bebekte NEK'e eğilim oluşturan faktörler aşağıda belirtilmiştir (1);

1. Mekanik faktörler (bariyer bütünlüğü):

- Azalmış intestinal peristaltizm
- Mukus tabakada eksiklik
- Hücre membranı lipidlerinin ve geçirgenliğinin farklı olması

2. Bakteriyel faktörler:

- Gecikmiş veya değişmiş bakteriyel kolonizasyon
- Anaerobik bakterilerin eksikliği

3. Diğer faktörler

- Azalmış gastrik asit üretimi
- Azalmış laktat düzeyleri
- Azalmış safra asitleri (safra miçellerini oluşturmak için yetersiz kalmaktadır)

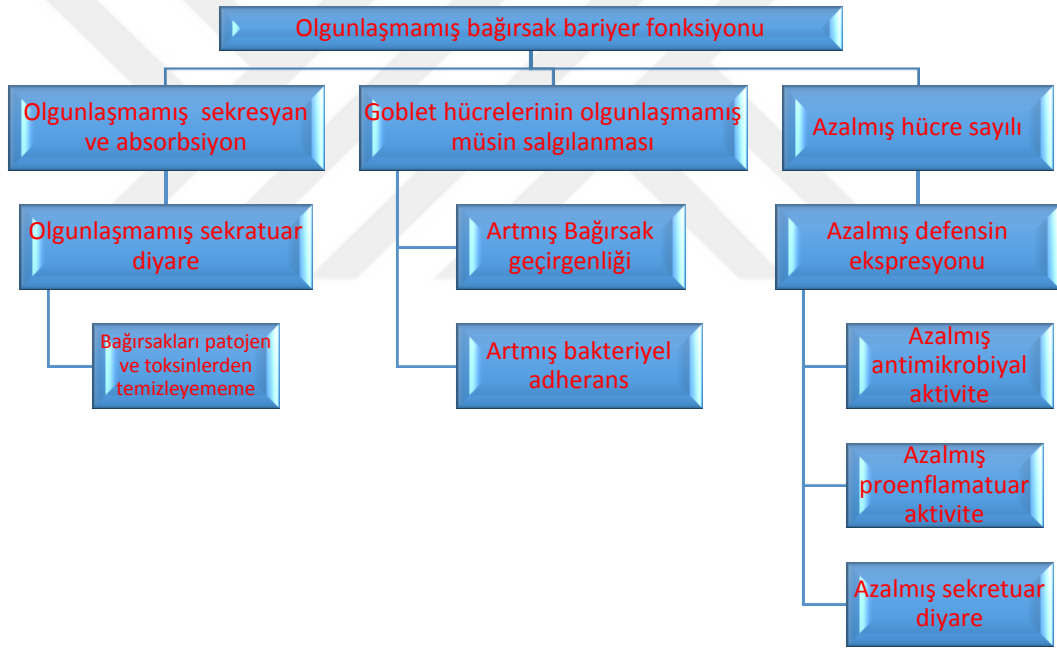
Özet olarak; değişen intestinal mikroflora, mukozal bariyer immatüritesi ve artmakta olan enteral beslenme hacmi prematüre bebeğin NEK'e yatkınlığını arttırmaktadır.

İmmatür bağırsak motilitesi: İnsan ve hayvan modelli fetal çalışmalar gastrointestinal sistem motilitesinin gebeliğin ikinci trimesterinde başladığını, matürasyonun ise 34. hafta civarında motor kompleksin göç etmesiyle üçüncü trimesterde tamamlandığını göstermiştir (5, 12, 15). İntestinal motilite ile ilgili çalışmalarda, zamanında doğan bebeklere göre prematüre bebeklerde immatür motilite paterni gösterilmiştir. Ayrıca postnatal intestinal motiliteyi fetal hipoksinin azalttığı bildirilmiştir (15). İmmatür bağırsak motilitesi, ince bağırsakta anaerob bakterilerin aşırı çoğalmasına yol açarak, diyetle alınan besinlerin malabsorpsiyonuna yol açar. Aynı zamanda, azalmış motilite mikroorganizma ve toksik ürünlerinin immatür mukozal bariyerden geçişini ve NEK'e yol açan enflamatuvar olaylar zincirinin aktivasyonunu kolaylaştırmakta mukozanın toksik maddelerle karşılaşma süresini arttırmaktadır (14, 15, 26)

İmmatür bağırsak bariyer fonksiyonu: Bağırsak bariyeri, enterik bakterilerin vücuda girişini önleyen fonksiyonel ve anatomik bir savunma sistemidir. İntestinal epitelyal bariyerin biyokimyasal veya yapısal bileşenleri immatür ise bakteriler derin dokulara ilerleyip enflamasyona sebep olabilirler (Şekil 3).

Bağırsağın yapısal bariyeri, bağırsak epitel hücrelerinin hücrelerarası sıkı bağlantı yapılarından ("tight junction") oluşmaktadır. Gebeliğin 10. haftasında bu sıkı bağlantılar oluşmakta, bağırsak geçirgenliğini düzenlemektedir (15, 27). Çalışmalar, prematüre bebeklerde, özellikle NEK gelişenlerde, protein, immunglobulin (Ig), karbonhidrat gibi büyük moleküllere karşı bağırsak geçirgenliğinin en yüksek düzeyde olduğunu göstermiştir (23). Gebeliğin 26. haftasından itibaren fetal intestinal sekresyon ve emilim fonksiyonları, olgunlaşmaya başlar. Bağırsak bariyeri matürasyonunu tamamlandığında, besinlerin emilimine, küçük iyonların seçici geçirgenliğine, iki yönlü sıvı akımına izin verir (15).

Goblet hücreleri kalın ve ince bağırsak boyunca bulunan, sekrete edildikleri müküs ile intestinal mukozaya üzerinde kalın bir koruyucu tabaka oluşturan özelleşmiş enterositlerdir. Mukus tabakası, bakterilerin epitale doğrudan yapışmasını önler, onların uzaklaştırılmasını sağlar. Prematüre bebeklerin Goblet hücreleri immatürdür. Dolayısıyla oluşan immatür müküs tabakası, bakteriyel yapışmada ve intestinal geçirgenlikte artışa neden olmakta, mukozal zedelenmeye eğilim oluşturmaktadır. Paneth hücreleri olarak isimlendirilen, ince bağırsak kriptlerinin tabanına yerleşmiş ve özelleşmiş enterositler ise fosfolipaz A, lizozim ve antimikrobiyal peptidleri salgılayarak NEK patogenezinde rol alırlar bağırsak epitel bariyerinin biyokimyasal savunmasına katkıda bulunurlar. Antenatal kortikosteroidlerin NEK sıklığını azaltmasının, “Paneth hücreleri” nin hidrokortizon ile matürasyonunun hızlanması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (28).



Şekil 3. NEK Patogenezinde İmmatür İntestinal Bariyer Fonksiyonunun Rolü (12)

Antimikrobiyal peptidlerin başlıcaları olan defensin (α ve β) ve katelisidinin viral, bakteriyel ve fungal olmak üzere geniş spektrumlu antimikrobiyal etkinliği söz konusudur (15). Prematüre bebeklerin (gebelik yaşı ≤ 24 hafta) bağırsaklarında “ α -defensin” ekspresyonu ve Paneth hücre sayısı erişkinlere göre daha düşük düzeyde saptanmıştır. Ayrıca kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NEK nedeniyle opere olmuş yenidoğanların bağırsak doku örneklerinde Paneth hücrelerindeki “ α -defensin” miktarı düşük bulunmuştur (12, 14).

İmmatür bağırsakta, büyüme faktörü, büyüme faktör reseptörü ve bunlarla ilişkili sinyal iletim yollarının normal olmadığı gösterilmiştir. Prematüre bebeklerde bağırsak onarımında ve olgunlaşmasında görevli “epidermal growth factor” (EGF) reseptör ekspresyonu azalmıştır. Hackam ve ark. (29) enterosit sinyalizasyonundaki sorunların da bariyer fonksiyonunu bozduğunu bildirmiştir; (1) Villüsteki enterositlerden üretilen NO enterosit apoptozunu arttırmakta, proliferasyonu bozmaktadır; (2) Endotoksin, sistemik enflamatuar yanıtı güçlendiren p38-bağımlı pro-enflamatuar molekül “cyclooxygenase-2” (COX-2)’nin enterositlerden salımına yol açmaktadır; (3) Endotoksinin translokasyonu enterositin migrasyon ve onarım özelliğini olumsuz etkilemektedir; (4) Endotoksin etkisiyle bozulmuş sodyum-proton alışverişi asidik mikroçevrede enterositlerin zedelenmesini arttırmaktadır.

İmmatür bağırsak immünitesi: Yenidoğan bebeğin bağışıklık sisteminin bir mikrobiyal antijeni tanınması iki şekilde olur; *doğal* (hücrel) immün sistem, mikroorganizmalara hızlı yanıt vermeye programlanmış hücre ve reseptörlerden oluşur; *adaptif* (humoral) immün sistem önceden antijenik uyarın ile karşılaşma durumunda lenfositlerden antikor salınmasını sağlayan bağışıklık yanıtıdır. Güncel çalışmalarda intestinal epitelde yer alan *hücrel* immün sisteme ait reseptörlerin NEK gelişimindeki rolü net olarak gösterilmiştir (30).

Doğum sırasında ve sonrasında anne sütünden immünolojik faktörlerin alınması, anne cildinden bebeğe bakteri geçişi bebeğin bağırsağının ve bağırsak ilişkili immün sisteminin matürasyonunda anahtar rol oynar. Dendritik hücreler immün cevabın başlamasında görev alır. Dendritik hücrelerin antijenik ve mikrobiyal uyarılması Th hücrelerinin Th1, Th2 veya regülatör T hücrelerine farklılaşır. Yenidoğan bebeklerde intestinal lenfositler azalmıştır ve erişkin düzeylerine yaşamın 3-4. haftasında ulaşabilirler. Ayrıca yenidoğan bebeklerde, mitojenlere yanıt olan Ig G ve sekretuar Ig A sentezi de azalmıştır. Prematüre bebeklerde enflamatuar yolların aktivasyonundaki yetersizlik, anti-apoptotik, hücre koruyucu faktörleri de uyarıya engel oluşturmaktadır. Dolayısıyla hücrel ve çevresel stres ile karşılaşma, enflamatuar yanıtın immatüritesi apoptoza eğilimi arttırabilir (15). Bununla birlikte, enflamatuar yanıtın yetersiz oluşu bakteriyel aşırı çoğalmaya izin vererek bağırsak hasarına yol açar.

1.1.1.3.2. Enteral Beslenme

Miadındaki bir fetüs günlük 500 ml kadar amniyon sıvısı yutmasına rağmen intrauterin yaşamda NEK gelişmemektedir. Ancak, NEK gelişen bebeklerin %90-95'inin enteral besleniyor olması sebebiyle patogeneizde enteral beslenme kritik öneme sahiptir (31). Özellikle beslenme hacminde hızlı artışlar yapılan veya hiperozmolar mamalarla beslenen bebekler NEK gelişimi açısından yüksek risk taşırlar. Enteral beslenme hacim artışı yavaş yapılan ve minimal enteral beslenme yapılan bebeklerde daha az NEK geliştiği gösterilmiştir (32). Prematüre domuzlarda yapılan bir çalışmada kolostrumla birlikte minimal enteral beslenmenin NEK direncini ve intestinal yapıyı, fonksiyonu iyileştirdiği rapor edilmiştir (33).

Mekanizması tam anlaşılmamakla beraber, mama ile enteral beslenmenin prematüre bebekte bağırsaklarda motiliteyi, kan akımını ve mukozal geçirgenliği bozduğu, bakteriyel çoğalma için substrat görevi gördüğü düşünülmektedir (15). NEK genellikle bağırsağın bakteriyel kolonizasyonu tamamlandıktan sonra ortaya çıkar ve bu da dolaylı olarak beslenme ile ilişkilidir (16).

Anne sütü ile beslenen prematüre bebeklerde mama ile beslenenlere göre NEK sıklığının 10 kat daha az olması anne sütünün enflamasyon, bağışıklık ve mukozal korunmayı etkileyen birçok biyoaktif faktör içermesi ile açıklanabilir. Anne sütü, gastrointestinal bakteriyel kolonizasyondaki çeşitliliği artırır ve müsin, lizozim, sekretuar Ig A, lökositler, büyüme faktörleri, sitokinler, laktoferrin, enzimler, oligosakkaritler ve çoklu doymamış yağ asitleri gibi mamalarda bulunmayan birçok immünomodülatuar faktör içerir. Bu faktörler proenflamatuar sitokin ve fosfolipidlerin nötralizasyonu ve mukozal korunmayı sağlar. İçerdiği nükleotidler ve glutamin hücre metabolizmasına yardım ederken, EGF bağırsak matürasyonunu destekler (15).

Prematüre domuzlarda, sadece sekiz saatlik mama ile beslenme sonrası mukozal hemoraji, kapiller staz, nekroz, epitel dejenerasyonu ve ödem gösterilmiştir. Hücrel immün sistem gen ekspresyonunda değişiklik, sindirim enzimleri aktivitelerinde azalma ve artmış besin fermentasyonu bildirilmiştir (34).

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kullanılan anne sütü zenginleştiricileri ise anne sütünün yoğunluğunu arttırarak mide boşalmasını ve bağırsak peristaltizmini

geciktirmektedir. Ancak çalışmalarda bu katkı maddelerinin NEK insidansını arttırdığı veya beslenme intoleransına yol açtığı kanıtlanmamıştır (32).

Nekrotizan enterokolit patofizyolojisinde daha az önemli olan bir başka faktör de intestinal içeriğin intestinal dokuya olan sitotoksitesidir. Hayvan çalışmalarında sindirilmemiş değil, sindirilmiş besin maddelerinin sitotoksik olduğu gösterilmiştir. Bu sitotoksite NEK'li bebeklerde iskemik koşullarda gelişen hemorajik nekroza benzer şekildedir. Bu sitotoksitenin, sindirim sürecinde oluşan non-esterifiye serbest yağ asitlerinin intestinal duvara geçmesinden kaynaklandığı sanılmaktadır. Sindirilmiş anne sütünü sindirilmiş mama ile karşılaştıran in vitro bir çalışmada, mama sitotoksik bulunurken anne sütü güvenilir bulunmuştur. Hücre ölümünün, yüksek konsantrasyondaki serbest yağ asitlerinin deterjan etkisine sekonder gelişen sitotoksiteye bağlı olduğu gösterilmiştir. Mamalarda artmış serbest yağ asidi içeriğinin, anne sütü ile eş değer yağ içeriği olmasına rağmen bebekte pankreatik lipazı aktive ederek sitotoksik etki gösterdiği iddia edilmiştir (35).

Beslenmenin miktarı ve başlama zamanı bebeğin neyle beslendiği kadar önemlidir. Prematüre bebeklerde günlük beslenme hacminin 20cc/kg ve üzerinde artırılmasının NEK riskini arttırdığı gösterilmiştir (16).

1.1.1.3.3. Anormal bakteriyel kolonizasyon

Doğum öncesi yenidoğan gastrointestinal sistemi sterildir. İntestinal kolonizasyon bebeğin doğum eylemi sırasında maternal fekal ve vajinal bakterilerle karşılaşması ile başlar. Doğumdan hemen sonra steril olan yenidoğan bağırsağı anneden ve/veya çevreden alınan bakterilerle kolonize olur, birkaç gün içinde dışkıının 1 gr'daki bakteri sayısı 10⁸–10¹⁰'a ulaşır. Bağırsağı kolonize eden ilk bakteriler fakültatif anaeroblar (*Enterobacteriaceae*, *Enterococci*, *Streptococci* ve *Staphylococci*) iken bifidobakterilerin baskın olduğu tam anaerobik bakterilerin (*Clostridia*, *Bacteroides* ve *Bifidobacteria*) sayısı günler veya haftalar içinde artar.

Türlerin ve mikrobiyal çevrenin başarılı bir şekilde oluşması öncü bakteriye bağlıdır. Anne ile teması az olan suni bir çevrede büyütülen bebeklerde, sezaryen ile doğan bebeklerde kolonizasyon gecikir veya ideal değildir. Kolonizasyon diyet bağımlı gelişir. Anne sütü ile karşılaştırıldığında mama ile beslenmede *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* ve *Clostridia* türlerinden zengin bir çevre

oluşurken, anne sütü bifidobakterilerin baskın olduğu daha az çeşitlilik arz eden bir mikrobiyal çevre oluşturur (36).

Mikrobiyal kolonizasyondaki farklılıklar doğum şeklinden veya doğum haftasından kaynaklanabilir. NEK gelişen bebeklerin mikrobiyotaları, hastalık gelişmeyen bebeklerinkinden farklıdır (37, 38).

Hastanede yatan prematüre bebekler uzamış açlık, antibiyotik kullanımı, anne sütü ile az beslenme nedeni ile yoğunbakımda patojenik bakterilerle karşılaşılır ve intestinal florada anormal kolonizasyon gelişir (3). Bu bebekler tipik olarak *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Enterococcus* türleri ile kolonize olurlar. Bu mikroorganizmaların proliferasyonu, translokasyon, bağırsak duvarına invazyon ve enflamatuar sitokin üretimine yol açabilir. Antibiyotik kullanım süresi ile NEK ilişkisini araştıran bir çalışmada, YYBÜ’de sepsis olmayan hastalarda antibiyotik kullanımı NEK gelişimi için önemli bir bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır. Ayrıca antibiyotik verilme süresi arttıkça NEK riskinin arttığı saptanmıştır. Antibiyotik ilk iki gününde NEK riski 1.19, üç-dört günde 1.43, beş-altı günde 1.71, yedi-sekiz günde 2.05, dokuz-on günde 2.45, on günden sonra 2.94 kat artmaktadır (39). Bununla birlikte, sıkça kullanılan Toplam parenteral beslenme azalmış bakteriyel çeşitliliğe, gecikmiş bakteriyel kolonizasyona ve *C. perfringens* gibi potansiyel patojenlerin çoğalmasına neden olur (40).

Gram pozitif bakteriler bağırsak lümenindeki laktozu hızlı emilebilen laktik asite dönüştürürken, gram negatif bakteriler, laktozu distansiyon, mukozal kan akımında azalma, bağırsak içinde basınç artışı ve pnömatozis intestinalise yol açan hidrojen, karbondioksit ve organik asitlere fermente ederler (15). NEK gelişen vakalardan alınan kan, dışkı, periton sıvısı kültürlerinde üreyen başlıca mikroorganizmalar *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar, *Enterococci*, *Clostridium perfringens*, *Pseudomonas aureginosa*, *Enterobakter*, *rotavirus* ve *coronavirus*’tur (15). Nekrotizan enterokolit vakalarının %40’ında *Clostridium perfringens*’le kolonizasyon varlığı saptanmıştır (41). *Salmonella* ve *Echericia Coli* içeren patojenik uyarıyla immatür bağırsak epitel hücresinde abartılı enflamatuar yanıt meydana gelmektedir. Bazı merkezlerde NEK vakalarının %30’una rotavirus’ün neden olduğu saptanmıştır. NEK’li hastaların %30-35 oranında kan kültürlerinde üreme olur.

1.1.1.3.4. Hipoksi –iskemi

Nekrotizan enterokolitin patolojik bulguları iskemik bulguları (mukozal ödem, vazodilatasyon, kanama, ülserasyon, ilerlemiş olgularda tam kat koagülasyon nekrozu ve bağırsak delinmesi) içermektedir. NEK'in, genellikle süperior ve inferior mezenterik arterlerin sulama alanı olan distal ileum ve proksimal kolonda gelişmesi dolaşım bozukluğu olduğunu düşündürmektedir. Bağırsak mukozasının sağlıklı olması yeterli perfüzyon ile mümkündür. Prematüre bebekler intestinal iskemi ve hipoksiye daha duyarlıdır. Ancak, hipoksik-iskemik olaylar hem prematüre bebeklerde hem de geç prematüre ve zamanında doğan bebeklerde NEK patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Bu bebeklerde görülen NEK'in etiolojisinde düşük APGAR skoru, IUBK, polisitemi, koryoamniyonit, erken membran rüptürü, kan değişimi, konjenital kalp hastalığı, by-pass cerrahisi ve nöral tüp defektleri suçlanmaktadır. Özellikle, sistemik perfüzyon bozukluğu ile karakterli konjenital kalp hastalıkları (aort koarktasyonu, hipoplastik sol kalp sendromu, kesintili arkus aorta gibi) olan bebeklerde bozulmuş mezenterik dolaşım nedeniyle intestinal iskemi gelişmektedir (2, 12, 14). Ayrıca, maternal kokain kullanımı da uterin arter kan akımını bozarak fetal hipoksiye neden olmaktadır (16).

İntestinal iskemi sonrasında gelişen reperfüzyon da bağırsak hasarına yol açmaktadır (14, 42). Bir hayvan çalışmasında iskemi-reperfüzyon hasarının reperfüzyon fazında apoptozun tetiklendiği ve erişkinlere oranla yenidoğan sıçanlarda daha az apoptoz gözlemlendiği saptanmıştır (43). Hayvan modellerinde hipoksi ve iskemi sonrasında reperfüzyon/ reoksijenasyon zedelenmesine bağlı ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri olmadan NEK'in olmayacağı iddia edilmektedir. Serbest oksijen radikalleri; protein oksidasyonu, nötrofil aktivasyonu, lipid peroksidasyonu ve DNA hasarı oluşturarak hücre ölümüne, bölgesel hasar gelişimine ve sistemik bulgulara neden olurlar. Süperoksit (O₂⁻), hidrojen peroksit (H₂O₂) ve hidroksil anyonu (OH⁻) en önemli ve hasardan sorumlu olan serbest oksijen radikalleridir (44).

Prematüre bebekler apne, hipoksi, hipotermi, hipotansiyon, polisitemi, anemi, beslenme, umbilikal vasküler kateterlerin takılması, kan değişimi gibi birçok perinatal stres ile karşılaşılırlar (45). Bu gibi faktörlerin “dalma refleksi” olarak nitelendirilen (dolaşımın seçici olarak kalp, beyin, böbrek gibi yaşamsal organlara

yönlenmesi, splanknik alanda kan akımının azalması durumu) bir mekanizma ile NEK'e neden olduğu sanılmaktadır. PDA ilişkili NEK'te patofizyoloji "*diastolik çalma fenomeni*"'ne ikincil intestinal hipoperfüzyon ile açıklanmaktadır. Ayrıca PDA tedavisinde kullanılan indometazine bağlı SİP ve NEK bildirilmiştir (11). İndometazinin distal ileum ve kolon dolaşımını sağlayan splanknik yatakta ve mezenterik kan akımında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (15). Gözlemsel çalışmaların derlendiği bir yazıda anemi nedeni ile yapılan eritrosit transfüzyonunun yapıldığı prematüre bebeklerde NEK ile ilişkisine dikkat çekilmiştir (46). Özetle, prenatal ve/veya postnatal gelişen hipoksik/iskemik durumların mukozal zedelenmeye yol açarak bakteri translokasyonunu ve enflamatuvar kaskadı tetiklediği bağırsak bariyer fonksiyonunu bozduğu hipotezi son zamanlarda ağırlık kazanmaktadır.

1.1.1.3.5. Genetik

Nekrotizan enterokolit gelişiminde çevresel etkenler kadar genetik yatkınlık da önemli rol oynamaktadır. Monozigotik ve dizigotik ikizlerde yapılan çalışmalarda genetik ve ailevi faktörlerin NEK riskini arttırdığı yönünde bilgilere ulaşılmıştır (1). Bugüne kadar genetik polimorfizmler ile respiratuvar distres sendromu (RDS), periventriküler lökomalazi (PVL), erken doğum, prematürel retinopati (PR), düşük doğum ağırlığı ve mortalite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Prematürel, immatür intestinal yapı, savunma ve fonksiyon mekanizmalarının yanında birçok gen ürünündeki varyasyon NEK'e eğilim oluşturmaktadır. Bu varyasyonlar "single nucleotide polymorphisms" (SNPs) (tek nükleotid polimorfizmleri) nedeniyle ortaya çıkabilir (12).

Nekrotizan enterokolit gelişimi için en önemli risk faktörü prematürel olduğu için prematürelliğe olan genetik yatkınlık indirekt olarak NEK'e yatkınlık olarak da söylenebilir. Enflamatuvar sinyalizasyon (TNF- α , IL-6, IL-1, IL-1 β reseptör antagonisti) ve renin-anjiyotensin aktivasyonunu etkileyen fetal ve maternal gen varyasyonları, erken doğum eylemi ve İUGR ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, "vascular endothelial growth factor" (VEGF) mutant allelin taşıyıcılığı NEK için bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Ayrıca, başka bir çalışma "carbamoil phosphate synthetase-1" (CPS 1) geninde SNPs üzerine odaklanmıştır.

Carbamoyl phosphate synthetase-1, NO'nun öncülü olan L-arjininin üretildiği üre siklusunda hız kısıtlayıcı enzimdir. Arjinin intestinal yara iyileşmesinde rol alır ve prematüre bebeklerde çoğunlukla düşük düzeydedir. NEK gelişen prematüre bebeklerde plazma arjinin konsantrasyonları azalmıştır. Arjinin eksikliği, NO üretimini kısıtlar ve mukozal bütünlük, perfüzyon bozularak NEK'e eğilim artar.

Nekrotizan enterokolit patogenezinde birçok immüno-regülatuar sitokin rol almakta olduğundan sitokin kodlayan genler araştırılmış ve TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10 genlerindeki varyasyon ile NEK arasında bir ilişki bulunamamıştır. Ancak, IL-18 polimorfizmi ve evre 3 NEK arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir. IL-4 reseptör α zincir mutasyonları ise NEK için koruyucu bulunmuştur (12).

1.1.1.4. Klinik Bulgular

Nekrotizan enterokolit genellikle erken prematüre bebeklerin bir hastalığı olsa da, geç prematüre ve zamanında doğan bebeklerde de görülebilmektedir. NEK, çoğunlukla enteral beslenme sonrası yaşamın ikinci haftasında ortaya çıkar. Ancak, hiç enteral beslenmemiş prematüre bebeklerde de NEK ve benzeri klinik tablolar bildirilmeye başlanmıştır. 1980'lerin sonundan itibaren literatürde SİP bildirimleri başlamış ve bu klinik tablo erken postnatal dönemde indometazin ve steroid kullanımına bağlanmıştır (47).

Zamanında doğan bebeklerde NEK, doğum sonrası birinci haftada ortaya çıkar ve sıklıkla maternal ilaç kullanımı, sol kalp obstrüktif lezyonları ile karakterli konjenital kalp hastalığı, intestinal anomaliler (aganglionosis veya atrezi) ve mezenterik kan akımını etkileyen perinatal hipoksi-iskemi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. NEK riskini arttıran perinatal hipoksik iskemik olaylar; apne-bradikardi atakları, düşük APGAR skorları, umbilikal arteriyel kateterizasyon, enteral beslenme ve indometazin kullanımı olarak sıralanmıştır (2).

Klasik NEK prematüre bebeklerde postmenstrüel 29-32. haftalarda görülen görülür. Semptomlar saatler içinde sessiz bir tablodan karında renk değişikliği, intestinal perforasyon, peritonit, sistemik hipotansiyona, yoğun bakım ve cerrahi girişim gerektirecek gürültülü bir tabloya ilerleyebilir (2). Kanada'da 25 YYBÜ'nin verileri üzerinden yürütülen bir çalışmada gebelik yaşı <33 hafta olan bebeklerde NEK'in ortaya çıkma zamanındaki değişiklikler incelenmiştir. Bu geniş çalışmada

NEK'in yaşamın 8. ve 19. gününde iki ayrı pik yaptığı tespit edilmiştir. Buna göre yaşamın ilk 14 günü içinde gelişen tablo "erken NEK", 14. gün ve sonrasında gelişen tablo ise "geç NEK" olarak tanımlanmıştır. Bu sınıflamaya göre 841 bebekten 336'sı (%40.0) erken NEK, geri kalanı (%60.0) geç NEK tanısı almıştır. Ortalama tanı günü erken NEK grubunda 7.6 ± 3.1 gün iken, geç NEK grubunda 32.0 ± 17.2 gün olarak belirlenmiştir. Erken NEK grubunda cerrahi gerekliliği %40, geç NEK grubunda %28 olarak saptanmıştır ($p=0.001$). Bu kohortta NEK'in 32. gebelik haftasında zirve yaptığı belirlenmiştir (47). Diğer bir dikkat çekici durum, geç başlangıçlı NEK vakalarının düzenli büyüyen, solunum desteğine gereksinimi olmayan ve tanı anında başka risk faktörü olmayan bebeklerden ortaya çıkmasıdır. Gebelik yaşı 28 haftadan küçük ADDA bebeklerde gelişen NEK tablosunun, gebelik yaşı 30 haftadan büyük bebeklere göre farklı bir mekanizmada ve süreçte gelişmesi nedeniyle "Yeni NEK" kavramı ortaya atılmıştır (48). Neu ve Walker (2) derlemelerinde prematüre bebeklerde gözlenen klasik NEK'in yaşamın 8-10. günlerinde ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada NEK doğum ağırlığı <1000 gr olan bebeklerde ortalama postmenstruel 32. haftada (geç başlangıçlı) görülürken, doğum ağırlığı >1000 gr olan bebeklerde ortalama yedinci günde (erken başlangıçlı) görülmüştür.

Nekrotizan enterokolit, hem gastrointestinal hem de sistemik bulgularla karşımıza çıkar. NEK'in erken döneminde en sık görülen bulgular, beslenme intoleransı, abdominal distansiyon, hassasiyet veya her ikisinin beraber olması, gecikmiş mide boşalmasına ikincil artmış gastrik rezidü, safralı kusma, gaytada gizli ya da açık kan bulunmasıdır. Bu bulguların hiçbirisi NEK'e özgü değildir, sepsise bağlı ileusta da görülebilir. NEK ilerledikçe karında hassasiyet, karın duvarında eritem veya ekimoz, bağırsak anslarında belirginleşme, intestinal perforasyon, peritonit ve şok tablosu ortaya çıkabilir (49). Vital bulgularda ani bir değişiklik (hipotermi, taşikardi, ağır hipotansiyon) perforasyonun göstergesi olabilir (6). Karın duvarında eritem NEK için güçlü bir belirleyicidir, ancak hastaların %10'unda görülür. Sistemik bulgular arasında bradikardi, letarji, apne, termoregülasyonda bozulma yer almaktadır. Ayrıca solunum desteğinde ve perfüzyon bozukluğuna bağlı olarak inotropik ajan gereksiniminde artış olur (4). Akut fulminan başlangıçlı metabolik ve respiratuar asidoz, yaygın damar içi pıhtılaşma, gaytada masif kanama, dolaşım bozukluğu, şok ve çoklu organ yetmezliği ile birlikte olabilmektedir (14).

1.1.1.5. Laboratuvar Bulguları

Hiçbir laboratuvar incelemesi NEK için özgül ve tanısal değildir sadece tanıya yardımcıdır. Sıklıkla kullanılan laboratuvar testleri tam kan sayımı, biyokimya, CRP, vücut sıvılarının kültürüdür. Ciddi ve inatçı trombositopeni, nötropeni, koagülopati veya asidoz hastalığın ciddiyetini gösterir. Periferik yaymada sola kaymanın eşlik ettiği lökositoz veya nötropeni görülebilir. Nötropeni ve trombosit sayımında ani düşme kötü prognoz göstergesidir (5, 6). Bağırsaktaki enflamatuvar süreç vücut sıvı dağılımında değişikliğe yol açarak hiponatremi, hipotansiyon ve asit-baz dengesizliği ile sonuçlanabilir (16). Ayrıca, NEK’li hastalarda hiperglisemiye yatkınlık oluşur ve hiperglisemi ile birlikte mortalite oranında artış ve YYBÜ’de kalış süresinin uzadığı görülmüştür (50).

1.1.1.6. Nekrotizan Enterokolit İle İlişkili Bazı Biyolojik Belirteçler

1.1.1.6.1 Vasküler Endotelyal Growth Faktör (VEGF)

Vasküler Endotelyal Growth Faktör damar endotel hücrelerine özgü homodimerik glikoprotein yapısında heparin bağlayan büyüme faktörüdür. VEGF geni kromozom 6p21.3 üzerinde yer alır. 845 KD büyüklüğündedir. Senger ve ark, 1983 yılında deride damar geçirgenliğini arttıran tümör vasküler permeabilite faktörünü (VPF) tanımlamışlardır (51). Ferrara ve Henzel, 1989’da endotel hücre mitojeni olarak tanımladıkları faktörü VEGF olarak isimlendirmişlerdir (52). Daha sonra yapılan DNA çalışmaları ile aslında bu iki faktörün aynı olduğu gösterilmiştir (53).

Vasküler Endotelyal Growth Faktör -A anjiyenezisle en güçlü ilişkisi olan ve üzerinde en çok çalışma yapılan faktördür, anti-VEGF tedavilerin çoğu bu faktör üzerinde yoğunlaşmaktadır (4). Genellikle VEGF diye kısaca ifade edilen faktör aslında VEGF-A’dır. VEGFR-1 ve VEGFR-2 yoluyla etki eder ve hipoksi ile aktive olduğu gösterilen tek VEGF üyesidir.

Vasküler Endotelyal Growth Faktör –A gen ekspresyonunda ana düzenleyici, hipoksinin indüklediği faktör-1’dir (HIF-1) (54, 55).

Diğer büyüme faktörleri (epidermal büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü α ve β , keratinosit büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü), hipofiz hormonları,

nitrik oksit, inflamatuvar sitokinler (İnterlökin-1 α (IL-1 α), IL-1 β , IL-6, IL-8) ve onkojenik mutasyonlarla da VEGF ekspresyonu düzenlenir (56-58).

Vasküler Endotel Büyüme Faktörü, özellikle endotel hücreleri için özgül etkilere sahip olan multifonksiyonel bir büyüme faktörü ailesidir (59). Endotel hücrelerinin proliferasyonuna, migrasyonuna ve differensiasyonuna sebep olur (60). Vasküler Endotel Büyüme Faktörü, hem gelişim sırasında, hem de yetişkinde vaskülojeniz ve anjiogenez için önemli ve gereklidir (61). Bu büyüme faktörü, özellikle damar oluşumunda kritik rol oynarken, endotel hücrelerinin yaptığı birçok fonksiyonda da gerekli olduğu görülmüştür. Bunlar embriyogenez, yara iyileşmesi, tümör büyümesi, miyokardial iskemi, oküler neovasküler hastalıklar ve romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıkları da kapsayan fizyolojik ve fizyopatolojik olaylardır. Bu yüzden de son yıllarda ilgi odağı haline gelmekte ve birçok araştırmaya konu olmaktadır (62).

Endotel hücreleri için önemli bir mitojen olan ve migrasyon etkisine sahip bu faktör, fizyolojik olarak ovulasyondan hemen önce ovaryum folliküllerinden salgılanarak yeni damarların oluşumunu artırırken, ovulasyondan sonra bu salgılama görevini korpus luteum üstlenir. Erken implantasyon döneminde embriyo trofoblastlarınca salgılanır (63). Embriyolojik gelişimin ilk dönemlerinin sonuna doğru VEGF biraz azalırken, organogenez döneminde oldukça yükselir. Yine VEGF yetişkinde akciğer alveolar hücrelerde, böbrek glomerüllerinde, proksimal tübüllerde ve düşük seviyede de olsa karaciğer hepatositleri ve beyinde gösterilmiştir (64). Ayrıca, adrenal korteksin tüm hücrelerinde ve testiste testosteron üreten Leydig hücrelerinde VEGF yapımına ait mRNA'ların sentezlendiği gösterilmiştir. VEGF'ün demonstrasyonu için yapılan immunositokimyasal çalışmalarda aktive makrofajlarda, arterielleri çevreleyen fibroblastlarda, akciğer bronşiyol epitelinde, koroid pleksus epitelinde ve renal glomerül visseral epitelinde varlığı gösterilmiştir (65).

Hipoksi, belki de VEGF ve reseptörlerinin yapımını indükleyerek anjiogenez başlatan en etkili stimuluslardan biridir. Hipoksinin VEGF'ü artırma mekanizmasının sadece bir kısmı çözülebilmıştır. Vasküler Endotel Büyüme Faktörü yapımı hipoksi tarafından tetiklenirken, CO tarafından da inhibe edilmektedir (60, 66).

Hipoksinin yanında azalan pH ve sitokinler ile de VEGF ekspresyonu artmaktadır (60).

Angiogenesis ve vaskulogenesis için kritik düzenleyici rolüne ek olarak damar geçirgenliğinin arttırmada da görevlidir (67).

Çalışıldığı yıllar süresinde VEGF molekülünün birçok üyesi olduğu bulunmuştur. VEGF gen ailesi VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve “plasental growth faktörü” (PGF) üyelerinden oluşmaktadır. Bu üyelerin her biri reseptör tirozin kinaz (RTK) olan VEGF reseptörlerine farklı afinite göstermektedirler (67, 68). Bu üyelerden en çok çalışılanı VEGF-A olarak bilinmektedir (69). VEGF-A vücutta birçok fizyolojik ve patolojik süreçte kendini göstermektedir ve anjiyogenesis ile ilgili VEGF gen ailesinin en güçlü üyesi olup anti-VEGF tedaviler için en çok çalışılan üyedir (67).

Vasküler Endotelial Growth Faktör-B, VEGFR-1'e seçici olarak bağlanma özelliği gösterir ve ekstrasellüler matriks degradasyonu, hücre adezyonu ve migrasyonunda görev yapar. Vasküler Endotelial Growth Faktör -C ve VEGF-D, VEGFR-2 ve VEGFR-3 reseptörlerine bağlanır ve lenfogenezisten sorumludur. Ayrıca VEGF-C yara iyileşmesi sürecinde de görev almaktadır (67).

1.1.1.6.2 Vasküler Endotelial Growth Faktör Reseptör (VEGFR)

Vasküler Endotelial Growth Faktör Reseptör reseptörleri ilk olarak endotel hücre yüzeylerinde in vitro ve in vivo ortamlarda VEGF bağlama bölgeleri olarak tanımlanmıştır. Sonrasında bu reseptörlerin kemik iliği kökenli hücrelerde kendini gösterdiği belirgin bir hal almıştır (70). Vasküler Endotelial Growth Faktör Reseptör üç adet reseptör tirozin kinaza bağlanmaktadır. Bunlar VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 olarak sınıflandırılır. Bu sınıfa ek olarak son yıllarda bir diğer reseptör tipi olan nörofinler de gündeme gelmiştir.

Vasküler Endotelial Growth Faktör Reseptör 1 (flt-1) 80 kD ağırlığında transmembran yapıda bir proteindir. Bu reseptör VEGF-A, PGF ve VEGF-B için bağlanma özelliği göstermektedir. Vasküler Endotelial Growth Faktör-A'nın VEGFR-1'e olan afinitesi VEGFR-2'ye göre 10 kat daha fazla olup reseptör tirozin kinaz aktivitesi 10 kat daha azdır. Ayrıca VEGFR-1, VEGF-A'nın VEGFR-2'ye bağlanmaması için aldatici reseptör özelliği gösterir (68). Bu özelliği ile ilişkili

olarak VEGFR-1 için VEGF-A aktivitesini inhibe edici özellik gösterdiği söylenebilir (70). VEGFR-1 endotel hücrelerde ifade edilmesine ek olarak monositlerde, osteoblastlarda, makrofajlarda, perisitlerde, hematopoietik kök hücrelerde, vasküler düz kas hücrelerinde de bulunmaktadır.

Vasküler Endotelyal Growth Faktör Reseptör R2 (kdr/flk1) 230 kD ağırlığında bir glikoprotein olup VEGF-A, VEGF-C ve VEGF-D bağlanabilir. Vasküler Endotelyal Growth Faktör-A için VEGFR-1'e göre daha düşük afiniteye sahiptir (71). Bu reseptörün kilit rolü anjiyogenezis gelişimi ve hematopoiezdir. Vasküler Endotelyal Growth Faktör Reseptör-2 VEGF'nin mitojenik, anjiyogenik ve geçirgenlik arttırıcı etkisinde esas aracıdır. Vasküler Endotelyal Growth Faktör Reseptör-2, endotel hücrelere ek olarak hematopoietik kök hücrelerde, megakaryositlerde, retina öncüsü hücrelerde ve vasküler düz kas hücrelerinde ifade edilmektedir.

Vasküler Endotelyal Growth Faktör Reseptör 3 (flt-4) 170 kD ağırlığında glukozillenmiş bir proteindir. VEGF-C'ye bağlanır. Bu reseptör embriyonik endotel hücrelerinde gelişim boyunca ifade edilir ve 12 sonrasında kan damarlarında ifade oranı düşmeye başlar. Yetişkin dokularda lenfatik endotelyumlarla ifadesi sınırlı kalır (68).

Nörofilin1 ve nörofilin2 (NRP-1 ve NRP-2) VEGF molekülünün afinite gösterdiği ve reseptör tirozin kinaz olmayan ve VEGF-A, VEGF-B ve PGF-2'nin bağlanma özelliği gösterdiği bir başka reseptör sınıfı olarak keşfedilmiştir (71). Nörofilin1, VEGFR-1 ve VEGFR-2 ile ilişkilidir. Vasküler Endotelyal Growth Faktör Reseptör-2, NRP-1 ile birlikte ko-reseptör şeklinde çalışıp VEGF-165 izoformuna daha hızlı bağlanabilmektedir (68, 71).

1.1.1.6.3. Hipoksinin İndüklediği Faktör-1 (HIF-1)

Hipoksinin İndüklediği Faktör-1 transkripsiyon faktörü, hipoksiye adaptasyon cevabının gelişiminde anahtar rol oynayan düzenleyici bir proteindir (72-74). Bu proteinin etki ettiği mekanizmalar, çok sayıda genin transkripsiyonunun düzenlenmesi, hücrelerin dediferansiyasyonu, vaskülarizasyon, otokrin büyüme faktörü üretimi, proliferasyon, invazyon ve metastaz, metabolik yeniden programlanma, tümör büyümesinin artması olarak sıralanabilir (75, 76). Hipoksinin

İndüklediği Faktör-1 proteini, hücrede sürekli olarak eksprese edilen HIF-1 beta altünitesi ile HIF-1 alfa altünitesinin bir araya gelmesi ile oluşan bir heterodimerdir. Hipoksinin İndüklediği Faktör -1 alfa altünitesi, ortamda oksijen konsantrasyonunun azalmasına bağımlı olarak aktive olmaktadır. Hipoksinin İndüklediği Faktör transkripsiyon faktörünün işlevinin düzenlenmesinde rol oynayan iki temel unsur, HIF-1α'nın hipoksik koşullarda stabilizasyonu ve normoksik koşullarda degradasyonudur (77). Hipoksik koşullar altında, HIF-1 alfa altünitesi sitoplazmadan çekirdeğe yer de-ğiştirerek HIF-1 beta ile dimer oluşturur. Çekirdekteki diğer kofaktörlerin de bağlanması ile aktive olan HIF-1, DNA üzerinde "hipoksi cevap elemanı" olarak tanımlanan özgül diziye bağlanır ve hedef genlerin ekspresyonunu tetikler. Normoksik koşullar altında ise, HIF-1 alfa altünitesi ubiquitinasyon yolu ile proteozomda degrade olur (72, 77).

Hipoksinin İndüklediği Faktörün tanımlanması, eritropoietinlerde kronik hipoksinin çarpıcı etki mekanizmalarının araştırılmasına dayanır. Eritropoietin (EPO) geninin 3'enhansır bölgesinde DNA-protein etkileşimlerini kullanarak yalnızca hipoksik koşullar boyunca kısıtlanan bir protein kompleksi keşfedildi. Bu protein kompleksine bağlanarak EPO geninin transkripsiyonunun artmasına ve sonuç olarak EPO üretiminde artışa neden olmuştur. Bu kompleks daha sonraları Hipoksinin İndüklediği Faktör -1 (HIF-1) olarak isimlendirildi (78).

Hipoksiye hücrel yanıt çok aşamalı bir süreçtir ve transkripsiyonel yanıtların çoğu HIF'ler tarafından düzenlenir. Bu HIF gen ailesinin ana elemanları hipoksi ile indüklenen genlerin ifadenmesini aktive eden HIF-1α geni ve diğeri HIF-1α proteini ile heterodimer oluşturan aryl hidrokarbon reseptör nükleer translokator (ARNT) 11 proteininin sentezinden sorumlu HIF-1β genidir (79).

Arteriyel endotel hücrelerinde, insan genlerinin %2'den fazlasının, direkt veya indirekt olarak HIF-1 tarafından regüle edildiği bildirilmiştir (80).

1.1.1.6.4 Angiopoetin (ANG)

Angiopoietinler ilk kez 1990'lı yılların ortasında tanımlanan büyüme faktörü ailesinin bir üyesidir. Vasküler dengenin yeniden sağlanması (homeostaz) ve anjiyogeneziste önemli olan bir modülatördür ve şu ana kadar dört formu tanımlanmıştır (81). Angiopoietin ailesinin tanımlanmış dört üyesi Angiopoietin-1

(ANG-1), Angiopoietin-2 (ANG-2), Angiopoietin-3 (ANG-3) ve Angiopoietin-4 (ANG-4) şeklinde isimlendirilmiştir.

Angiopoietinler endotel büyüme faktörlerinden biridir. Angiopoietinler anjiyogenezde rol almalarının yanı sıra inflamatuvar yanıtı da düzenlemekte görev alırlar (82).

Angiopoietinler glikoprotein yapısından olup daha çok endotel hücrelerden salgılanan moleküllerdir ve yaklaşık olarak 75 kDa ağırlığındadır. Bu moleküller dimerik organizasyonlu glikoproteinlerdir (83).

Angiopoietinler iki domainden oluşur. N-terminal sarmal-bobin domaini ligantların homooligomerizasyonundan sorumludur. Oligomerizasyon reseptör aktivasyonu için gereklidir, ancak reseptör bağlanması için gerekli değildir. Reseptöre bağlanma C-terminalinde yer alan fibrinojen benzeri domain aracılığı ile gerçekleştirilir (81).

Angiopoietinler endotel hücrelerinin yaşam sürelerini uzatır ve ayrıca VEGF (Vascular Endothelial Growth Faktör)'de olduğu gibi mitojenik etki göstermeden endotel hücrelerinin kendi aralarındaki ve onların etrafındaki kas hücreleri ile perivasküler alan ve ayrıca ekstrasellüler matriks ile olan bağlantısını güçlendirir (84).

Angiogeneze etkili olan reseptör Tie tirozin kinaz üyesidir ve endotele özgüdür ve "tyrosine kinase with immunoglobulin and epidermal growth factor homology" reseptör ailesidir. Tie-1 ve Tie-2'nin salgılanması daha çok endotel hücrelerden olmaktadır (81).

Tie-1 ve Tie-2 reseptörlerinin yapıları birbirlerine benzerlik gösterir. Bu reseptörlerin ekstrasellüler kısımları %33 benzerlik gösterirken intrasellüler kısımları daha çok benzerlik göstermektedir (83). Bu reseptörler endojen anjiyogenezin aktivasyonu için gerekli olan angiopoietinlerin reseptörleridirler. Angiopoietinler ile aynı kökten olan kendi reseptörü Tie-2 ile birbirlerine bağlanarak aynı zamanda fizyolojik anjiyogenez ve tümör anjiyogenez sırasında kritik roller almaktadır (85). Angiopoietinlerin etkisini Tie reseptör ailesinden olan Tie-2'nin üzerinden yaptığı düşünülmektedir (86). ANG-1 ve ANG-2 için reseptör Tie-2'nin damar gelişiminde önemli ancak karşıt roller gösterdiği önerilmiştir (87). ANG-1 ilk olarak vasküler sızıntı ve organ işlev bozukluğuna neden olan proanjiyogenik etkiler ile damar

stabilitesini arttırır ve iltihabı önler. Tie-2 reseptörünü aktive ederek epitel doku boyunca mikrovasküler bariyer fonksiyonunu ve anti-iltihabı gerçekleştirir (88). Tie-2 reseptörü endotel hücrelerindeki ekspresyonun yanı sıra hematopoetik hücreler, endotel öncü hücreler, tümör hücreleri ve melanom hücrelerinden eksprese olur. Büyük damarlardaki Tie-2 ekspresyonu küçük kan damarlarındaki ekspresyonundan daha fazladır (89).

Tie reseptörler angiopoietinlere ekstrasellüler amino terminal alan, transmembranal alan ve intrasellüler tirozin kinaz alan olmak üzere üç bölgeden bağlanmaktadır. Angiopoietinler Tie reseptöre bağlandıkları andan itibaren reseptörde dimerizasyon başlar ardından otofosforilasyon hücre içi sinyal iletim yollarında aktivasyon işlemleri başlatılarak damar stabilizasyonu gerçekleşir (90).

Angiopoietin-1 ve 2 vasküler remodelling ve anjiyogenezide rol oynamaktadır (91). ANG-1 endotelial hücre proliferasyonunu indüklemeyebilir, fakat insan endotel hücreleri için kemotaktiktir (92). Angiopoietin-2 vasküler büyümeyi teşvik eder, ancak VEGF yokluğunda, vasküler gerileme oluşur (93).

Angiopoietin-1 damarları stabilize eder ve ANG-2 antagonize eder. Bu nedenle bu iki faktörün oranı önemli bir belirleyicidir (94).

1.1.1.6.5. İnsülin-Like Growth Faktör 1 (IGF-1)

İnsülin Like Growth Faktör-1; 70-amino asitli, 7,6 kDa (kilo dalton), tek zincirli, insüline yapısal benzerliği olan glikozillenmemiş bir polipeptidir. IGF-1; IGF-1 reseptör (IGF-1R) aracılığıyla, hücre bölünmesinin uyarılması, farklılaşması, göçü, gelişimi, apoptozun inhibisyonu ve gen transkripsiyonunun düzenlenmesinde rol oynar. IGF-1R; tetramerik yapıda, disülfid bağlarıyla birbirine bağlanmış 2 α ve 2 β zincirinden oluşan tip 1 yüzey reseptörüdür. IGF-1, altı adet IGF bağlayıcı protein (IGFBP) birine bağlanarak kompleks oluşturur ve yüzey reseptörüne bağlanır. IGF-1, IGF-1R α subunitinin sisteinden zengin kısmına bağlanır, konformasyonel değişikliğe neden olarak β zincirinin intrasellüler kısmında otofosforilasyona neden olur. Tirozinin fosforilasyonu β zincirindeki tirozin kinaz aktivitesini arttırır. Daha sonra adaptör proteinler β zincirine bağlanır ve hücre proliferasyonu ve apoptozisin inhibisyonunda rol oynayan intrasellüler sinyal kaskadını başlatır (95).

İnsülin-Like Growth Faktör-1 seviyeleri arteriyel ve venöz kordon kanı serumunda benzerdir ve fetal orjinlidir. IGF-1 fetal dokularda 9. gebelik haftasından ve fetal dolaşımında 15. gebelik haftasından itibaren saptanır. Kordon serumundaki IGF-1 düzeyleri ile doğumdaki vücut ölçüleri korelasyon gösterir. Prematüre doğanlar matür yenidoğanlara göre daha düşük IGF-1 düzeylerine sahiptir. Gestasyonel yaşa göre küçük (SGA) doğanlar, gestasyonel yaşa uygun (AGA) doğanlara göre daha düşük IGF-1 seviyelerine sahiptir. IGF-1 düzenlenmesinde diyetle alınan protein ve enerji miktarı da etkilidir (96).

İnsülin-Like Growth Faktör-1 ve IGF-2; proliferasyon, diferansiyasyon, hücre migrasyonu, apoptozis ve ekstraselüler matriks sentezinde önemli rol alır. Bu işlevleri reseptörler ve bağlayıcı proteinler aracılığıyla yaparlar. İnsülin-Like Growth Faktör-1 mezenkimal hücrelerde bulunurken, IGF-2 ise bol miktarda havayolu epitelinde bulunur. IGF-2 çoğunlukla fetal yaşamda eksprese edilirken, IGF-1 postnatal yaşamda eksprese edilir (97).

1.1.1.6.6. Eritropoetin (EPO)

Eritropoetin (EPO)'nun ana biyolojik etkisi, eritroid progenitör hücrelerin çoğalması, farklılaşması ve olgunlaşmasının teşvik edilmesiyle ve böylece dolaşımdaki eritrositlerin sayısındaki bir artış sağlaması şeklinde ortaya çıkmıştır (98). Bu nedenle, EPO neonatal, kanser ve renal anemi tedavilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Son bulgular EPO ve EPO reseptörlerinin yaygın olarak dağılmış olduğunu göstermiştir (99). Hematopoetik olmayan çeşitli dokularda eksprese edilirler ve aynı zamanda anjiyojenik uyarı, anti-inflamasyon, anti-apoptoz ve nöroproteksiyon gibi çeşitli hematopoietik olmayan biyolojik etkilerle donatılmışlardır ve bunlar sistemik koruyucu sitokin olarak düşünülür (99).

Anne sütünün EPO içerdiği ve yenidoğan bağırsaklarının EPO reseptörlerini içerdiği bulunmuştur. Bu, EPO'nun gastrointestinal sistemin büyümesinde ve gelişiminde önemli bir fizyolojik rol oynayabileceğini göstermektedir. Önceki çalışmalar yenidoğan Nekrotizan enterokolit (NEK)'in fare modelinde, rekombinant EPO'nun inflamatuvar reaksiyonu azaltabildiğini ve NEK hasarını iyileştirebileceğini önermektedir.

1.1.1.7. Radyolojik Bulgular

Radyolojik bulgular NEK tanısı, evrelemesi ve izleminde en güvenilir bulgulardır. Nekrotizan enterokolitte tanısız radyografik bulgu ayakta direkt karın grafilerinde (ADKG) portal vende gaz varlığı ve pnömatozis intestinalistir (intramural gaz) (5, 12). Pnömatozis intestinalis lineer ve/veya kistik olabilir. Nekrotizan enterokolit için daha özgül olan lineer formdur (16). Gebelik yaşına göre radyolojik bulgular değişmektedir. Zamanında doğan bebeklerin %47'sinde portal vende gaz bulgusu bulunurken diğer grubun %10'da tespit edilmiştir. Erken radyolojik bulgular (gaz azlığı, dilate bağırsak ansları, adinamik bağırsak anlamına gelen içi gazla dolu sabit bağırsak ansları) NEK şüphesini artırır. Hastalık ilerledikçe intestinal dilatasyon artar, pnömatozis intestinalisin ardından portal vende gaz ortaya çıkar. Pnömoperiton görülmesi intestinal perforasyonu akla getirmelidir. NEK'in ileri evrelerinde lümen dışı serbest hava görülür (5).

Nekrotizan enterokolit tanısında direkt grafilerin yanında abdominal ultrasonografi (USG) en duyarlı ve kesin tanı yöntemlerinden biridir. Abdominal USG bağırsak duvar kalınlığı, peristaltizmi, ekojenitesi ve perfüzyonu hakkında bilgi verir ve tedaviyi yönlendirmede yardımcıdır. Portal venöz gaz, intramural gaz, intraabdominal ekoik serbest sıvı tespitinde destekleyicidir (2, 100). Doppler USG, cerrahi gerektiren nekrotik bağırsağı değerlendirmede düz grafilerden daha değerlidir (101).

Portal vende gaz bulgusu kötü prognoz ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalarda %38 oranında şiddetli bağırsak nekrozu gelişir ve mortalite %70 civarındadır (102). Vakaların %12-30'unda görülen pnömoperiton, periton boşluğunda serbest hava bulunduğunu ve bağırsak perforasyonunu gösterir. Mortalite oranları bu bulguyla beraber %70'in üzerindedir (16). Pnömoperiton, sol yan karın grafilerinde en iyi görünür, yatarak çekilen grafilerde ise "futbol topu işareti" olarak bilinen bir görüntüye neden olur (16). Nekrotizan enterokolitte nekrozun ve perforasyonun erken tespitinde floresan laparoskopi de kullanılabilir. Karına ultraviyole ışık tutulduğunda sarı zeminde iskemik bölgeler karanlık görülür. "Near-infrared spectroscopy" (NIRS) olarak bilinen yöntem ise kapiller yatak veya postkapiller ven düzeyinde doku hemoglobin oksijen saturasyonunu ölçmeyi sağlar. Bu yöntemin de mezenterik perfüzyonu ölçmede yararlı olduğu saptanmıştır (34).

1.1.1.8. Evreleme

Nekrotizan enterokolit modifiye Bell evrelemedesinde klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara dayanılarak yapılmıştır. Sınıflama sisteminin kullanılması ile birlikte farklı çalışmalardaki vakaların karşılaştırılabilmesi ve ortak bir dil kullanılabilmesi sağlanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Nekrotizan Enterokolitte Modifiye Bell Evrelemedesi

	İntestinal bulgular	Sistemik bulgular	Radyolojik bulgular	Tedavi
Evre IA (NEK şüphesi)	Belirgin rezidü Hafif distansiyon Bulanti	Isı dengesiz Apne Bradikardi	Normal veya intestinal Hafif dilatasyon	Gastrik dekompresyon Antibiyotik
Evre IB (NEK şüphesi)	Rektumdan açık kırmızı kanama	Isı dengesizliği Apne bradikardi Letarji	Normal veya intestinal hafif dilatasyon	Gastrik dekompresyon Antibiyotik
Evre IIIA (Kesin NEK)	Belirgin rezidü Hafif distansiyon	Isı dengesizliği Apne	İntestinal dilatasyon İleus	Gastrik dekompresyon Antibiyotik 7-10 gün
Hafif vaka	Gaitada gizli kan Bağırsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet	Bradikardi Letarji	Pnömatosis intestinalis	
Evre IIB (Kesin NEK) Orta vaka	Belirgin rezidü Bağırsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal sellülit veya sağ-alt kadranda kitle	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji Hafif metabolik asidoz	İntestinal dilatasyon İleus pnömatosis intestinalis Portal vende gaz Asit	Gastrik dekompresyon Antibiyotik 14 gün Asidoz için bikarbonat
Evre IIIA (İleri NEK)	Bağırsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal sellülit veya sağ-alt kadranda kitle, generalize peritonit	Trombositopeni Hipotansiyon Belirgin Apne Bradikardi Metabolik ve solunumsal asidoz DİK Nötropeni	intestinal dilatasyon İleus Pnömatosis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit	Gastrik dekompresyon Antibiyotik 14 gün Asidoz için bikarbonat 200 cc kg gün sıvı Inotropik ajanlar
Evre IIIB (İleri NEK) Bağırsak perforasyonu	Bağırsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal sellülit veya sağ-alt kadranda kitle, generalize peritonit	Hipotansiyon Belirgin apne Bradikardi Metabolik ve solunumsal asidoz DİK. Nötropeni	intestinal dilatasyon İleus pnömatosis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit Pnömatopneum	Gastrik dekompresyon Asidoz için bikarbonat 200 cc kg gün sıvı Inotropik ajanlar Cerrahi tedavi

1.1.1.9. Tedavi

1.1.1.9.1. Tıbbi tedavi

Nekrotizan enterokolitin spesifik bir tedavisi yoktur, şüphelenildiğinde hemen destek tedavisi başlanır. Amaç, hastalığın intestinal perforasyon ve lokal olarak ilerlemesine engellemektir. Ancak, hastalığın ilerleyişi erken tıbbi müdahaleye rağmen değişmemektedir. Destek tedavisinde, enteral beslenmenin kesilmesi, aralıklı düşük basınçta aspirasyon yapılması, gastrointestinal basıncın azaltılması amacıyla orogastrik tüp yerleştirilmesi, kan basıncının desteklenmesi, sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, asidoz, anemi ve trombositopeninin düzeltilmesi amaçlanır. Kan, idrar ve dışkı kültürü alındıktan sonra geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanır. Antibiyotik tedavisi ve süresi, peritonit/perforasyon, sepsis varlığına, hastalığın şiddetine bağlı olarak değişir (6). Antibiyotik seçiminde ampicilin veya sefalosporinle beraber aminoglikozid başlanmalıdır. Bağırsak perforasyonu varsa anaerobik etkinliği olan metronidazol veya klindamisin kullanılmalıdır (2, 16). Nekrotizan enterokolit'li birçok bebekte apne, abdominal gerginlik, diyaframın yukarı basısı nedeniyle solunum tehlikeye girebilir ve entübasyon gerekebilir. Bu hastalarda sık aralıklarla kan gazı, tam kan sayımı, serum glukoz ve elektrolitler takip edilmelidir (104). Hastanın klinik durumunun veya karın grafisindeki bulguların kötüye gitmesi hastanın cerrahi müdahaleye gereksinimi olduğunu gösterebilir. Eğer radyolojik bulgu yok ama klinik giderek bozuluyorsa parasentez yapılabilir. Bu işlem için kesin endikasyon yoktur (105). NEK tedavisinde temel nokta bağırsağı dinlendirmek, enfeksiyonu kontrol altına almak, metabolik dengeyi koruyabilmektir. NEK'in medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur ve tedavi hastalığın şiddetine, evresine bağlı olarak değişir (106).

NEK Evrelerine göre yaklaşım;

Evre I: Temel yaklaşımı beslenmenin kesilmesi, oro-nazogastrik tüp yerleştirilerek dekompresyon yapılması (en az 2-3 gün), vital bulgu ve karın çevresinin yakın izlemi, kan kültürünün alınması en az üç gün olmak üzere intravenöz antibiyotik tedavisinin başlanmasından (ampicilin + gentamisin / sefotaksim + metronidazol) oluşur. Yakın aldığı çıkardığı sıvı izlemi yapılarak idrar çıkarımının 1-3 cc/kg/h olması hedeflenir. Hiperkalemi veya anüri durumunda intravenöz sıvılara

potasyum eklenmemelidir. Tüm dışkı ve aspirasyon örnekleri kanama açısından incelenmelidir. Perforasyon veya iyileşmenin değerlendirilmesi amacı ile seri ADKG'leri çekilmelidir. Tam kan sayımı izlemi lökosit ve trombosit sayısında ani düşüş olabileceği için yapılmalıdır. Kalori alımı en az 90-110 kalori/kg/gün olacak şekilde Toplam parenteral nutrisyon (TPN) desteği başlanmalıdır. Kan gazı değerlendirilmesi hipoksi, metabolik veya respiratuar asidozun belirlenmesi ve düzeltilmesi amacı ile önerilmektedir. Sıvı alımı üçüncü boşluğa olan kayıplar, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, böbrek yetmezliğine göre ayarlanmalıdır. Düşük dozda dopamin, intestinal kanlanma ve renal perfüzyon için başlanabilir. Cerrahiye konsülte edilmelidir (2, 31).

Evre II: Evre IIA'da temel yaklaşıma ek olarak antibiyotik tedavisinin 7-10 güne tamamlanması, Evre IIB'de ise 14 güne tamamlanması gerekmektedir. Ayrıca nazogastrik dekompresyon süresi 7-14 güne kadar yapılabilir.

Evre III: Cerrahi endikasyonun doğduğu bu evrede beslenmenin 14 gün süreyle kesilmesi, sıvı ve elektrolit tedavisi, ventilatör desteği, inotropik destek ve parasentez önerilmektedir. Enteral beslenmenin 10-14 gün kesilmesi nedeniyle TPN için santral venöz kateter takılmalıdır (16). Klinik veya radyolojik olarak kötüleşme olması hastanın cerrahi girişim gereksinimi olduğunun işareti olabilir (6). Cerrahi tedavi görmüş hastalar ameliyattan sonra iki hafta enteral beslenmemeli, hemodinamik destek ve parenteral antibiyotik tedavisi verilmelidir. İki haftadan sonra az miktarda enteral beslenmeye başlanmalı ve beslenme hacimleri yavaş yavaş artırılmalıdır (6).

1.1.1.9.2. Cerrahi tedavi

Nekrotizan enterokolitli vakaların yaklaşık olarak yüzde otuzunda cerrahi girişim gerekmektedir. Bu akut başlangıçlı ve fulminan seyirli olabilen hastalığın izlemi multidisipliner bir ekip şeklinde neonatologlar, pediatrik cerrahlar ve radyologlarla birlikte yapılmalıdır (14). Tek kesin cerrahi endikasyon; ADKG'nde pnömoperiton görünümü veya parasentezde dışkı veya safra bulunması ile tanı konabilen ve intestinal nekrozun tüm bağırsak katmanlarını etkilediği anlamına gelen intestinal perforasyondur. Relatif endikasyonlar; (1) yeterli tıbbi tedaviye rağmen klinik bozulma, (2) yaygın pnömatozis, (3) karın duvarında eritem, (4) portal vende

gaz, (5) seri ADKG'de sabit geniş bağırsak ansı, (6) asit, (7) abdominal kitle varlığı şeklinde sıralanmaktadır (4, 6).

Cerrahi endikasyon ortaya çıktığında laparotomi yapıp etkilenen bağırsak segmentlerinin rezeksiyonu, peritoneal drenaj veya enterostomi yapılabilir. Peritoneal resusitasyon olarak nitelendirilen etkin bir yaklaşım da, ÇDDA bebeklerde intestinal perforasyon durumunda %2.5'lük dekstroz solüsyonunun peritona verilmesi şeklindedir (34). Peritoneal drenaj ile laparotomiye karşılaştıran bir araştırmada mortalite oranları, hastanede kalım süreleri ve TPN kullanım süreleri arasında fark bulunamamıştır (6).

1.1.1.9.3. Sağkalım

Nekrotizan enterokolit yüksek mortaliteye sahiptir. Vermont Oxford Network verilerine göre, doğum ağırlığı azaldıkça NEK riski ve mortalitesi arttığı yönündedir. Doğum ağırlığı 1251 ile 1500 g arasında ise NEK riski %3 ve ölüm riski %16; doğum ağırlığı 1001 ile 1250 g arasında ise NEK riski %6 ve ölüm riski %21; doğum ağırlığı 751 ile 1000 g arasında ise NEK riski %9 ve ölüm riski %29; ve doğum ağırlığı 501 ile 750 g. arasında ise NEK riski %12 ve ölüm riski %42 saptanmıştır (6).

1.1.1.9.4. Diğer tedavi seçenekleri

1. Terapotik hipotermi: Hipoksik iskemik ensefalopatide ve çoklu organ disfonksiyonunda yararı kanıtlanmış bir tedavi seçeneğidir. Reperfüzyon-reoksijenasyon sonrası kurtarıcı bir tedavidir yöntemidir ve sağkalım oranını intestinal zedelenmeyi azaltarak artırır (34). Hall ve ark. (107) ciddi NEK gelişen 15 prematüre bebekte 48 saatlik hafif hipotermimin güvenilir ve uygun bir tedavi yöntemi olduğunu bildirmişlerdir. Ancak geniş çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

2. Kök hücre tedavisi: İntestinal kriptlerdeki pluripotent kök hücreler villus oluşturma ve çoğalma kapasitesine sahiptir. Henüz deneysel aşamada olan bu tedavi seçeneğinin NEK'te histopatolojik hasarı azalttığı yönünde veriler edinilmiştir (34). Deneysel NEK'in hayvan modelleri, kök hücre terapisi de dahil olmak üzere hastalık için farklı potansiyel terapileri incelemek için onlarca yıldır kullanılmıştır. Kök hücreler çeşitli hastalık modellerinde anti-inflamatuvar özelliklere sahip oldukları ve

doku sağlığı ve işlevlerinde iyileşmelere neden olduğu gösterilmiştir (108-110). Kök hücrenin kendi kendini çoğaltma, ayırma, apoptozu önleme ve iltihabı azaltma kabiliyeti, NEK'teki bu hücrelerin potansiyel terapötik değerine ilgi uyandırmıştır. Kök hücre tedavisi, Nekrotizan enterokolit için bir tedavi olarak umut vericidir. AF-kökenli kök hücreler veya BM-MSK'nin bu durum için en yararlı ve pratik hücre bazlı tedaviler olması muhtemeldir (111).

3. Ozon ve hiperbarik oksijen tedavisi: Ozon, immünomodulator etkileri ve antioksidan enzim aktivasyonu olan bir hücre metabolizması aktivatörüdür. Bir hayvan NEK modelinde ozon tedavisinin intestinal zedelenmeyi ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (112). Hiperbarik oksijen ise antioksidanlarda ve doku oksijen konsantrasyonunda artış sağlayarak nötrofil aktivasyonunun düzenlenmesi, anjiyogenezin uyarılması ve enflamasyonu azaltılması ile NEK'te iyileşmeye katkıda bulunur (34, 113).

1.1.1.10. Kısa ve Uzun Dönem Komplikasyonlar

Nekrotizan enterokolit sonrası sağkalan bebeklerde kısa ve uzun dönemde bazı komplikasyonlar gelişebilir. Hastalığın akut döneminde veya iyileşme döneminden hemen sonra menenjit, sepsis, yaygın damar içi pıhtılaşma, peritonit, apse, hipotansiyon, şok, solunum yetmezliği ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlar gelişebilir (6). Ayrıca kısa dönemde, hastaların %5 oranında rekürrens görülebilir. Rekürrenslerin çoğu cerrahi girişime gerek kalmadan tedavi edilir (5). Vakaların yarısında stoma komplikasyonları (striktür, prolapsus, retraksiyon) görülür. Proksimal jejunostomili hastalarda sıvı kaybı dehidratasyon, elektrolit dengesizliği, peri-stomal deri bozuklukları ve büyüme geriliğine yol neden olur (4). Bu nedenle ostominin en kısa sürede kapatılması gerekmektedir. NEK vakalarının yaklaşık %15-30'unda striktür gelişir; genellikle kolonda, özellikle splenik fleksurada ve/veya ostomiye yakın bölgelerde meydana gelir (114).

Daha ileri dönemde gelişen intestinal daralma, KBS, enterokolik fistül, enterosel ve karın içi apse geç komplikasyonlar arasında yer almaktadır. KBS uzun dönemde görülen en önemli morbiditedir. KBS, en tipik olarak ileum ve ileoçekal kapağın kaybıyla karakterize, büyüme için gerekli besin emilim fonksiyonunu

yapabilecek boyutta yeterli bağırsak segmentinin olmaması anlamına gelmektedir (16).

Cerrahi olarak tedavi edilmiş NEK vakalarının yaklaşık dörtte birinde KBS görülür (115). Rezidüel bağırsak boyu ve sağkalım oranı arasında pozitif bir korelasyon vardır. Bunun yanında emilim için yeterli uzunlukta bağırsak kalmasına rağmen fizyolojik KBS gelişen hastalar, rezeke edilen bağırsak uzunluğu yanında, bağırsak bölgesinin de önemli olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, besinlerin emilimi için bağırsak yüzey alanı azalır, sıvı elektrolit kaybı ve malnütrisyon gelişir. Ayrıca vitamin B12, yağda eriyen vitaminler, safra asitleri ve bazı minerallerin emiliminin distal ileumdan olması nedeniyle bu vitaminler ile birlikte magnezyum, çinko, demir eksikliği ve steatore da ortaya çıkabilir (11, 16).

1.1.1.11. Prognoz ve Uzun Dönem Sonuçları

Nekrotizan enterokolit >1500 gr doğan prematür bebeklerin yaklaşık %10'unu etkilemektedir. NEK tanısı alan NEK tanısı alan ÇDDA'lı prematür bebeklerde mortalite oranı %10-30, ADDA'lı prematür bebekler için mortalite oranı %35-50 olup bu oranda son 30 yılda anlamlı bir düşüş saptanmamıştır (116).

Yenidoğan bakımındaki gelişmelere rağmen NEK hala yüksek (%10-50) mortaliteye sahip bir hastalıktır. Sağkalan bebeklerin yaklaşık yarısında uzun dönemde nörogelişimsel gerilik ortaya çıkabilmektedir (5). NEK'li bebeklerde serebral palsi oranı daha yüksek olduğu saptanmıştır (117). Cerrahi tedavi sonrası sağkalan bebeklerin %10-30'unda uzun dönemde ishal, bağırsak tıkanıklığı, nörogelişimsel gerilik, işitme ve görme kaybı ve KBS gibi önemli morbiditeler geliştiği bildirilmiştir (15, 118).

1.1.1.12. Önleme

Nekrotizan enterokolit gelişmesini ve ilerlemesini önleyecek pek çok yöntem denenmiş ancak yaygın kabul gören bir strateji henüz geliştirilememiştir. Koruyucu stratejiler iki ana başlıkta toplanabilir; gastrointestinal sistemin mikrobiyolojik florasının korunması ve beslenme stratejileri (5). Prematüreliliğin önlenmesi NEK insidansını azaltmak için en etkili yoldur (12). Düşük doğum ağırlığı ve prematürite NEK gelişiminde etkisi kanıtlanmış en önemli risk faktörleri olduğundan korunmada prematürlüğün önlenmesi veya azaltılması NEK gelişimini önleyecektir (Tablo 3).

Tablo 3. Nekrotizan Enterokolit Önleme Stratejileri (15).

Etkinliği kanıtlanmış önlemler	Etkinliği yeterli kanıtlanmamış önlemler
Anne sütü ile beslenme	Beslenmenin yavaş artırılması
Trofik beslenme	Sıvı kısıtlaması
Antenatal steroid	Oral immünoglobulinler
Enteral antibiyotik kullanımı	L-arjinin suplementasyonu
	Çoklu doymamış yağ asitleri
	Süt ürünlerinin asidifikasyonu
	Probiyotik, prebiyotik, postbiyotikler
	Büyüme faktörleri ve eritropoetin
	Antioksidanlar

1.1.1.12.1. Beslenme stratejileri

a) Anne sütü: Anne sütüyle beslenme NEK'e karşı koruyucu olduğu ve NEK insidansını azalttığı kabul edilmektedir. Anne sütünün koruyucu etkisi, içeriğinde bulunan IL-10 gibi antienflamatuar içerik, EPO, lizozim, EGF gibi büyüme faktörü, immünoglobulinler, intestinal mikroflorayı düzenleyen prebiyotik ve probiyotiklerle ilişkilidir. Yenidoğanlarda "platelet activating factor"(PAF)'ü yıkan "platelet activating factor-asetil hidrolaz" (PAF-AH) enzimi aktivitesi düşüktür. Anne sütünde, mamalarda olmayan PAF-AH aktivitesi varlığı da anne sütünün koruyucu etkisini açıklamaktadır (14). Mama ile beslenen yenidoğanlara göre anne sütü ile beslenenlerde NEK riskinin %80 daha az olduğu ve mama ile beslenen yenidoğanlarda ise NEK sıklığının 6-10 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Anne sütü zenginleştiricilerinin ise NEK riskini artırmadığı saptanmıştır (4, 5).

b) Trofik beslenme: NEK'in beslenen yenidoğanlarda daha fazla görüldüğü ve bağırsak lümeninde kalan besinin bakteriler için substrat görevi gördüğü sanılmaktadır (119). NEK'li hastaların sadece %10'unu hiç beslenmeden NEK gelişenler oluşturmaktadır. NEK %90 beslendikten sonra ortaya çıktığından NEK'in gelişmesinde prematüriteden sonra beslenme NEK gelişiminde ikincil faktör olarak yer alır (31, 120). Beslenmenin sıklığı, tipi ve konsantrasyonu ile ilgili kabul edilmiş evrensel kurallar yoktur. Erken enteral beslenmenin gastrointestinal motilite ve hormon sekresyonunu stimüle ederek gastrointestinal bölgenin fonksiyonel adaptasyonunu geliştirdiği için avantajlı olduğunu kabul edenler vardır. Buna rağmen ÇDDA'lı bebeklerde erken beslenmeden sakınılmaktadır. Beslemeyi ertelemeye alternatif bir yaklaşım trofik beslenme (minimal enteral besleme)'dir (121). Az miktarda anne sütü veya mama ile trofik beslenmenin uzun süreli açlığa sekonder

enflamasyon yanıtını bağırsak atrofisini önlediği iddia edilmektedir. Trofik beslenme, sindirim hormonlarının salınımını uyarır, sindirim enzimlerini aktive eder, intestinal kan akımını ve motiliteyi artırır. Trofik beslenen bebeklerde hastanede kalış süresi daha kısa, beslenme toleransı ve büyüme hızı daha iyi ve sepsis riski daha az bulunmuştur (15). Bununla birlikte Cochrane grubunun yaptığı meta-analizlerde erken enteral beslenmenin prematüre bebeklerde NEK insidansı üzerinde bir etkisi olmadığı, yavaş ve hızlı enteral beslenen bebekler arasında NEK sıklığı açısından fark bulunmadığı belirtilmiştir (12, 14). Ancak son kılavuzlarda minimal enteral beslemeye, ≥ 1000 g bebeklerde hayatın ilk 2 gününde başlanmasını ve artışların 30 cc/kg/gün olmasını önermektedirler (122).

c) Standart beslenme rejimi (beslenmenin yavaş artırılması): NEK insidansı ile enteral beslenme hacminin artırılma hızı arasında doğru orantılı bir ilişki vardır. Standart beslenme rejimi ile NEK insidansında %87, NEK gelişme riskinde %29 düşüş belirlenmiştir (123). Ancak parenteral nutrisyon süresi bu yaklaşımın doğal bir sonucu olarak uzamaktadır. Diğer yandan enteral beslenmenin yavaş ilerlemesi tam enteral beslenmeye geçmeyi erteler ve hayatta kalma, büyüme ya da gelişim için yan etkilere neden olabilecek risklerle bağlantılı Toplam parenteral beslenme süresini uzatır (124). Yavaş ve hızlı ilerleme besleme stratejilerini karşılaştıran 4 çalışmanın metaanalizinde NEK oranlarında hiç bir fark gösterilmemiştir (121).

d) Amino asit eklenmesi: NO, anti-enflamatuar etkisiyle bağırsak mukozal bütünlüğünü sağlayan endojen bir vazodilatör ajandır. Arjinin, NO üretiminde NOS için tek substrattır. NEK gelişen prematüre bebeklerin plazma L-arjinin düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır. Randomize bir çalışmada arjinin suplementasyonunun NEK'in tüm evrelerinin insidansını azalttığı saptanmıştır (34). Diğer bir amino asit glutamin, enterositler için anahtar yakıt olan, bağırsak epitelinde büyüme ve bütünlüğü sağlayan bir aminoasittir. Hayvan NEK modellerinde, glutamin verilmesi ile bağırsağın enflamatuar hasarının azaldığı saptanmıştır. Anne sütünün NEK'ten koruyucu olmasında içerdiği yüksek miktarda glutamin düzeyinde önemi vardır. Yapılan bir çalışmada düşük glutamin düzeylerinin NEK ile ilişkisi gösterilmiştir (12, 32). Bununla birlikte Cochrane metaanalizinde prematüre bebeklerde enteral

veya parenteral glutamin eklenmesinin NEK insidansını etkilemediği belirlenmiştir (5, 12).

1.1.1.12.2. Oral antibiyotikler

Beş çalışma ile yapılan Cochrane metaanalizinde koruyucu oral antibiyotik kullanımının NEK sıklığını ve NEK ilişkili mortaliteyi azalttığı, dirençli bakteri ile kolonizasyonu artırdığı gösterilmiştir (125).

Nekrotizan enterokolit patogeneğinde değişmiş intestinal bakteriyel kolonizasyonun ve patojen bakterilerin rolü olması sebebiyle, NEK'li bebeklerde koruyucu amaçlı enteral antibiyotik verilmesi önerilmektedir. Oral antibiyotik verilmesinin NEK riskini azalttığına dair elimizde kanıtlar bulunmaktadır. Ancak bu uygulamanın doğal mikroflorayı bozma ve bakteriyel direnç gelişimi gibi zararlı etkilerinin olması nedeniyle tavsiye edilen bir yaklaşım değildir (5, 15).

1.1.1.12.3. Probiyotik, prebiyotik ve postbiyotikler

Sağlıklı term yenidoğanlarda barsak florası doğumdan hemen sonra annenin vajinal florası ile kolonize olmaya başlar. Özellikle anne sütü ile beslenen bebeklerde yaşamın ilk haftalarında bifidobakterilerin çoğunluğunu oluşturduğu karmaşık bir flora meydana gelmektedir. Ancak prematür bebeklerde yoğun bakım ünitesinde izlem, gecikmiş enteral beslenme, antibiyotik kullanımı ve az anne sütü alımı nedeni ile kısıtlı ve farklı organizmalar ile gecikmiş ve anormal kolonize olmaktadır. Bifidobakteriler azalarak patojen organizmalar ile kolonizasyon gelişmektedir (125).

Probiyotikler (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus* *susları*) faydalı etkileri olan canlı mikroorganizmalardır. Bunlar prematüre bağırsağındaki normal kolonizasyonun devamlılığını sağlayarak, NEK gelişimini önleyici etki gösterirler (5). Probiyotikler, normal intestinal kolonizasyona yardımcı olarak bağırsağın savunma sistemini iyileştirmektedirler. Probiyotiklerin mukozal IgA salgılanması, epiteliyal hücre çoğalması, enflamasyon, apoptozis ve bağırsak geçirgenliğini düzenlediği gösterilmiştir (12). Onyediyedi randomize çalışmanın incelendiği güncel bir derlemede probiyotiklerin Evre II NEK riskini, ÇDDA'lı bebeklerde her türlü ölüm riskini azalttığı belirlenmiştir (126).

Prebiyotik ve postbiyotikler ise konakçı bakterilerin çoğalmasını sağlayan, münin gibi sindirilmeyen diyet dışı supplementler veya uzun zincirli

karbonhidratlardır. Normal mama ile beslenenlerle karşılaştırıldığında, prebiyotik ilaveli (%10 uzun zincirli frukto-oligosakkarid, %90 kısa zincirli galakto-oligosakkarid) mama ile beslenen prematür bebekler dışkıda *Bifidobacterium* kolonizasyonun arttığı, patojenik bakterilerin kolonizasyonunun azaldığı gösterilmiştir. Yan etki olarak karında şişkinlik, gaz problemi ve ishal bildirilmiştir (15).

Ayrıca hazırlık çalışmalarında, konakçı bakterilerden izole edilen “microbial associated molecular protein”lerin (MAMPs), inaktive edilmiş probiyotiklerin enfeksiyon riski taşımaksızın TLR aracılıklı koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (15).

1.1.1.12.4. Epidermal Büyüme Faktörü

Epidermal büyüme faktörü (EGF) gastrointestinal salgıların önemli bir bileşeni olup aynı zamanda anne sütünde bulunan güçlü koruyucu bir faktördür. EGF hücre göçünde ve hücre çoğalmasında etkilidir; hasar sonrasında bağırsak bariyerinin devamlılığını, mukozal yenilenmeyi ve proenflamatuvar sitokinlerin baskılanmasını sağlar. NEK’li prematüre bebeklerin tükürük sekresyonunda EGF düzeyleri düşük bulunmuştur. NEK’li bebeklerde yapılan hazırlık çalışmalarında EGF verilen hayvan modellerinde NEK insidansının azaldığı ve EGF’nin bağırsak epitelinin iyileşmesini ve devamlılığını sağladığı gösterilmiştir (5, 15).

Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), anne sütünde bulunan bir başka büyüme faktörüdür. İntestinal villöz enterositlerde G-CSF reseptörü eksprese edilmektedir. Bir çalışmada, gastrointestinal sistemin gelişimi ve bütünlüğünün sağlanması amacı ile evre I NEK olan yenidoğan vakalarına verilen enteral rhG-CSF tedavisinin iyileşme süresini kısaltabileceği, hastalığın ilerlemesini durdurabileceği yönünde verilere ulaşılmıştır (127).

1.1.1.12.5. Oral İmmünglobulinler

İmmünglobulinlerin anne sütünde NEK’ten koruyucu etkiden sorumlu olduğu bilinmektedir. Yenidoğanlarda özellikle sekretuvar IgA düzeyi düşüktür. Oral Ig A ve Ig G’nin mukoza koruyucu etkileri birkaç çalışmada gösterilmiştir. Ancak, NEK insidansında anlamlı bir azalma belirlenmemiştir. Henüz bu konuda randomize kontrollü çalışmalar yapılmadığından kullanılması kanıta dayalı bir uygulama

değildir (1, 15). Cochrane çalışmasında enteral ve intravenöz verilen IgG'nın etkisi olduğuna dair bir veriye rastlanmamıştır (12).

1.1.1.12.6. Eritropoetin (EPO) ve İnsülin

Anne sütünde ve amniyon sıvısında bulunan EPO'nun endotel hücreleri arasındaki bağlantıları olduğu ve kan beyin bariyerini koruduğu saptanmıştır. Enteral EPO gelecekte NEK profilaksisinde kullanılabilir (12, 34). Yapılan bir çalışmada EPO tedavisi alan grupta almayanlara göre NEK insidansı daha düşük saptanmıştır (128). Literatürdeki çalışmalarda prematür anemisinde kullanılan rekombinant EPO tedavisinin NEK'te koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (125, 129). Deneysel çalışmalarda "insulin-like growth factor I" (IGF-I) ve II'nin (IGF-II) mukozayı hipoksi ve apopitozdan koruduğu, intestinal büyüme ve farklılaşmada rol aldığı gösterilmiştir. Bir hayvan modelinde iskemi reperfüzyon hasarında oral insülinin yararlı etkileri olduğu ifade edilmiştir (34). Başka bir hayvan çalışmasında ise insülinin koruyucu etkisi olmadığı bildirilmiştir (130).

1.1.1.12.7. Glukokortikoidler

Antenatal steroid tedavisi, immatür bağırsakta enflamasyonu baskılayarak, yapısal ve fonksiyonel matürasyonu uyararak olumlu etki oluşturur. Gastrointestinal fonksiyona etkisi aerobik bakterilerle kolonizasyonu ve bakteriyel translokasyonu azaltma, makromoleküllerin mukozal emilimini azaltma, laktaz, maltaz, sükras ve Na/K-ATPaz enzim aktivitelerini artırma şeklindedir. Geniş randomize çalışmalarla antenatal steroid tedavisinin NEK insidansını azalttığı saptanmıştır (15). Bununla beraber postnatal steroid tedavisi çok umut verici gibi değildir. Üç ayrı Cochrane grubu meta-analizinde, doğumdan önceki 96 saatte, yaşamın ilk 7-10 günü içinde ve doğumdan üç hafta sonra verilen steroid tedavisinin NEK insidansını azaltmada etkisi olmadığı saptanmıştır. Ayrıca erken postnatal dönemde özellikle indometazinle beraber steroid verilmesinin artmış SİP ile ilişkili olduğu saptanmıştır (12).

1.1.1.12.8. Laktoferrin

Laktoferrin, hücrel immünyetede rol alan bir anne sütü glikoproteinidir. Prematüre bebeklerde geç neonatal sepsis riskini tek başına veya probiyotiklerle birlikte kullanıldığında azaltmaktadır. Çok merkezli bir çalışmada Evre II NEK

sıklığı laktoferrin grubunda %1.9 iken, laktoferrin+probiyotik grubunda %0, kontrol grubunda %6.0 olarak bulunmuştur. Ancak geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır (1, 131).

1.1.1.12.9. Amniyon Sıvısı Simülasyonu (ASS)

Amniyon sıvısı fetal enfeksiyon ve travmaya karşı bir bariyer görevi görür. Aynı zamanda fetal bağırsak gelişimini etkileyen çeşitli aminoasitler, hormonlar, vitaminler, mineraller ve büyüme faktörleri içerir. ASS steril, kalorisi olmayan, izotonik, büyüme faktörleri; rekombinant eritropoetin (rEPO) ve rekombinant granülosit koloni stimüle edici faktör (rGCSF) içeren bir solüsyondur. Fetal intestinal villusların luminal yüzeyinde çokça EPO ve G-CSF reseptörleri bulunmaktadır. Ancak, bugünkü bilgiler beslenmemiş bebekte kullanımını desteklemek için yeterli değildir (132).

1.1.1.12.10. Sıvı Kısıtlaması

Sıvı fazlalığı NEK patogenezinde rol alır. Bir meta-analize göre kısıtlı sıvı alımı postnatal kilo kaybını arttırmakta ve NEK riskini azaltmaktadır (133). Bu noktada dikkatli bir şekilde, bebeğin dehidratasyona girmesine izin vermeden, fizyolojik gereksinimlerini karşılayacak kadar olan bir sıvı kısıtlamasına gidilmelidir (15).

1.1.1.12.11 Antioksidanlar

Nekrotizan enterokoliti de içeren birçok yenidoğan hastalığının gelişiminde serbest radikallerin rolü olduğu sanılmaktadır. Bir hayvan çalışmasında kullanılan insan rekombinant superoksit dismutazın zedelenmeyi önlediği ve eikosanoid salınımını azalttığı saptanmıştır. Yine başka bir hayvan modelinde, E vitamininin lipid peroksidasyonunu ve intestinal zedelenmeyi azalttığı bildirilmiştir. Antioksidanların kullanımı konusunda daha çok kanıt gerekmektedir (14). Bununla beraber deneysel bir NEK modelinde enteral surfaktan verilmesinin histopatolojik hasarı değiştirmemekle birlikte antioksidan enzimlerin düzeyini arttırdığı saptanmıştır (134).

1.1.1.12.12. Gastrik İçeriğın Asidifikasyonu

Prematüre bebekler sıklıkla hipoklorhidriktirler ve gavaj ile beslenme sonrası mideleri enterik, gram negatif bakterilerle kolonize olur. Prematüre beslenmesinin, gastrik bakteriyel çoğalmayı inhibe edecek kadar asidifikasyonunun NEK insidansını ve riskini anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir (1, 15).

1.1.1.12.13. Çoklu Doymamış Yağ Asitleri (PUFAs)

Mukozal membranların fosfolipid yapısındaki en önemli yapıtaşı fosfotidilkolindir (FK). Araşidonik asit, FK'nin yağ asidi komponentidir, intestinal vazodilatör ve sitoprotektif eikozanoidlerin bir substratıdır. PUFAs, enflamasyon ve immüneyi dengede tutar, deneysel çalışmalar PAF metabolizması üzerinden koruyucu etki yaptığını ileri sürmüşlerdir (1, 15).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma 1.2.2016 ile 1.2.2017 tarihleri arasında 32 hafta ve altında doğan, Fırat Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatan 42 olgu prospektif olarak değerlendirildi. Yaşamın ilk haftası için NEK tanısı alan hastalar erken NEK grubu, yaşamın ikinci haftası ve sonrasında tanı alan bebekler ise klasik NEK grubu olarak tanımlandı. Kontrol grubu olarak YYBÜ’de yatış dönemindeki izlemlerinde hiç NEK tanısı almayan veya benzer semptom ve bulguları hiç göstermeyen vakalar alındı.

YYBÜ’ndeki takipleri sırasında Bpd veya sepsis tanısı alan vakalar çalışmaya dahil edilmedi.

2.2. Demografik, Prenatal dönem, Natal ve Postnatal dönem özellikleri

Vakalar demografik özelliklerden olarak doğum haftası, cinsiyet, doğum kilosu; natal ve postnatal özelliklerden olarak doğum şekli, APGAR skoru (1. ve 5.dakika), doğumda agresif resusitasyon (doğum salonunda canlandırma, pozitif basınçlı ventilasyon uygulanması, entübasyon), gaytada gizli kan; maternal faktörlerden antenatal steroid öyküsü, annenin gebelik döneminde ilaç kullanım öyküsü, annenin gebelik döneminde kanıtlanmış enfeksiyon öyküsü, annede preeklampsi öyküsü açısından değerlendirildi. Hastalara modifiye Bell sınıflamasına göre evreleme yapıldı.

2.3. Laboratuvar incelemeleri

Çalışmaya alınan tüm bebeklerden yaşamlarının 1., 7., 14. ve 28. günlerinde umbilikal ven/arter veya periferik venden rutin alınan kanlarından 0.5cc kan ayrılıp 5 dakika 2000 devirde santrifüj edildi ve plazma eppendorf -80 derecede saklandı.

Çalışma bitiminde dondurulan tüm kanlar oda sıcaklığında eritildi. VEGFR-2 düzeyleri için Human VEGFR-2 ELİSA KİT (ELABSCIENCE, USA), EPO düzeyleri için Human EPO ELİSA KİT (ELABSCIENCE, USA), ANG-2 düzeyleri için Human ANG2 ELİSA KİT (ELABSCIENCE, USA), IGF-1 düzeyleri için Human IGF-1 ELİSA KİT (ELABSCIENCE, USA), HIF-1 α düzeyleri için Human

HIF-1 ELİSA KİT (ELABSCIENCE, USA), VEGF-A düzeyleri için Human VEGF-A ELİSA KİT (ELABSCIENCE, USA) kitleri ile üretici firmaların protokolüne uygun olarak ölçüldü. Kanlar Siemens ADVİA 2120 serisi cihazı ile hastanemiz labaratuvarında çalışıldı.

2.4. İstatistiksel değerlendirme

Verinin istatistiksel analizi IBM “SPSS (Statistical Package for Social Science) for Window”) 22 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Verinin tanımlayıcı istatistikleri, sürekli verilerde normal dağılım göstermeyen değişkenler için [medyan (minimum – maksimum)] olarak ve kategorik değişkenler için frekans, yüzde [n(%)] olarak belirtilmiştir. Normal dağılmayan, sürekli veri için ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi ve sonrasında Post Hoc test olarak Dunn testi, bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arası ilişki Ki kare testi (Pearson Ki kare veya Süreklilik düzeltilmeli Ki kare, Fisher Kesin Ki kare) ile incelenmiştir. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmaya 1 Şubat 2016-1 Şubat 2017 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi'nde izlenen ve çalışma kriterlerini sağlayan 42 vaka alındı. Bunların 22'si (%47.6) erkek, 20'si (%52.4) kız cinsiyet idi. İki grup arasında demografik, maternal, fetal, natal ve postnatal özelliklerden cinsiyet dağılımı, gestasyon haftası, doğum şekli, annede ilaç kullanım öyküsü, preeklampatik anne bebeği, annede enfeksiyon öyküsü, postnatal doğum salonunda canlandırma, pbv uygulama açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Vakaları doğum kilolarını değerlendirdiğimizde NEK'li hasta grubunda 20 hasta (%66.7), kontrol grubunda ise 10 hasta (%33.3) toplamda 30 vaka <1500gr olarak tespit edildi. 1500gr ve üstü doğan 12 vakanın 4'ü (%33.3) hasta grubunda, 8'i (%66.7) kontrol grubunda yer almaktadır. İstatistiksel olarak doğum kilosu açısından her iki grup arasında anlamlı fark olduğunu saptandı. Doğum kilosu <1500gr olan vakalarda NEK insidansının anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit edildi ($p:0.049$) (Tablo 4).

Tablo 4. Kontrol ve hasta grubunun doğum ağırlığı açısından karşılaştırılması

		Grup		Toplam	
		Hasta	Kontrol		
Doğum Ağırlığı (n=42)	<1500	n	20	10	30
		%	66,7%	33,3%	100,0%
	>1500	n	4	8	12
		%	33,3%	66,7%	100,0%
Toplam	n	24	18	42	
	%	57,1%	42,9%	100,0%	

$\chi^2:3,889$; $p:0,049$

Antenatal dönemde steroid uygulanmayan 13 vakanın 11'ini hasta grubu, 2'sini ise kontrol grubu vakaları oluşturmaktadır. Hasta grubundaki 13 (%44.8) vakada ve kontrol grubundaki 16 (%45.7) vakada antenatal steroid öyküsü bulunmaktadır. İstatistiksel olarak iki grup arasında antenatal steroid uygulanma açısından anlamlı fark bulunmaktadır. Antenatal steroid uygulanan vakalarda NEK insidansının azalmış olduğunu tespit edildi ($p:0.016$) (Tablo 5).

Tablo 5. Kontrol ve hasta grubunun antenatal steroid uygulanması açısından karşılaştırılması

		Grup		Toplam	
		Hasta	Kontrol		
Antenatal steroid öyküsü (n=42)	Hayır	n	11	2	13
		%	84,6%	15,4%	100,0%
	Evet	n	13	16	29
		%	44,8%	55,2%	100,0%
Toplam	n	24	18	42	
	%	57,1%	42,9%	100,0%	

$\chi^2:5,802$; p:0,016

Nekrotizan enterokolitli hasta grubunda bakılan ortalama 1. dk APGAR 5.2±1.7, 5. dk APGAR ise ortalama 7.3±1.8 olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda ise 1. dk APGAR ortalama 5.5±1.5, 5.dk APGAR ise 7.4±1.4 olarak değerlendirilmiştir. Vakaların 1. dakika ve 5. dakika APGAR ortalaması karşılaştırıldığında hasta grubunda 10 vakanın (%77), kontrol grubunda ise 3 vakanın (%23) 1. dakika APGAR skoru <5 olarak tespit edildi. 1. dakika APGAR skoru >5 olan vakası sayısı ise hasta grubunda 14 (%56), kontrol grubunda 11 (%44) olarak tespit edildi. Hasta grubunda 1. dakika APGAR skorunun kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu saptandı. 1. dakika APGAR skoru açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p:0.0035) (Tablo 6). Grupların 5. dakika APGAR skorlarını değerlendirdiğimizde ise APGAR skoru <5 olan 2 vakanın hepsi (%100) hasta grubunda yer almaktaydı. Kontrol grubunda hiçbir hastanın 5. dakika APGAR skoru <5 olarak tespit edilmedi. Hasta grubunda 22 vakanın (%61), kontrol grubunda 14 vakanın (%39) 5.dakika APGAR skoru >5 olarak tespit edildi. Hasta grubundaki vakaların 5. dakika APGAR skorlarının kontrol grubundan daha düşük olduğunu saptandı. İstatistiksel olarak iki grup arasında 5.dakika APGAR skoru açısından anlamlı fark olduğunu tespit edildi (p:0.0026) (Tablo 7). Kontrol grubundaki 4 vakada APGAR skorları bilinmediğinden bu vakalar APGAR skor değerlendirmesine katılmamıştır (Tablo 8).

Tablo 6. Kontrol ve hasta grubunun 1. Dakika APGAR açısından karşılaştırılması

			Grup		Toplam
			Hasta	Kontrol	
APGAR 1. Dakika (n=38)	<5	n	10	3	13
		%	%77	%23	%100
	≥5	n	14	11	25
		%	%56	%44	%100
Toplam	n	24	14	38	
	%	%63	%37	%100	

$\chi^2:6,210$; P:0,0035

Tablo 7. Kontrol ve hasta grubunun 5. Dakika APGAR açısından karşılaştırılması

			Grup		Toplam
			Hasta	Kontrol	
APGAR 5. Dakika (n=38)	<5	n	2	0	2
		%	100,0%	,0%	100,0%
	≥5	n	22	14	36
		%	%61	%39	100,0%
Toplam	n	24	14	38	
	%	%63	%37	100,0%	

$\chi^2:4,102$; P:0,0026

Tablo 8. Kontrol ve hasta grubunun APGAR açısından karşılaştırılması

	Grup	N	Ort	St. Sp	p
APGAR 1.Dak (n=38)	Hasta	24	5,2500	1,79976	0,005
	Kontrol	14	5,5185	1,52846	
APGAR 5.Dak (n=38)	Hasta	24	7,3750	1,88386	0,004
	Kontrol	14	7,4815	1,45100	

Hastaların evrelere göre ggk pozitifliğini değerlendirdiğimizde 2 hastada (%8.3) ggk pozitifliği saptanmıştır. 19 hastada (%79.2) ggk negatif saptanmıştır. 3 hastadan ise ggk için numune gönderilememiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Kontrol ve hasta grubunun NEK evrelerine göre ggk açısından karşılaştırılması

		NEK Evre			Toplam
		Evre 1	Evre 2		
GGK (n=21)	Evet	n	2	0	2
		%	100,0%	,0%	100,0%
	Hayır	n	14	5	19
		%	73,7%	26,3%	100,0%
	Toplam	n	16	5	21
		%	76,2%	23,8%	100,0%

Evre 1 olarak değerlendirilen 16 vakanın 5'i (%31) erken NEK'li hasta grubunda yer alırken 11 vaka (%69) klasik NEK'li hasta grubunda yer almaktadır. Evre 2-3 olan 8 vakanın 4'ü (%50) erken NEK'li hasta grubunda, diğer 4'ü (%50) klasik NEK'li hasta grubunda yer almaktaydı. Hasta grubundaki 24 vakanın 9'u (%38) erken NEK'li hasta grubunda, 15'i (%62)'si klasik NEK'li hasta grubunda yer almaktaydı (Tablo 10).

Tablo 10. Bell sınıflamasına göre erken ve klasik NEK gruplarının evrelere göre karşılaştırılması

		Erken ve Klasik NEK evrelemesi				Total	
		Evre 1		Evre 2-3			
		n	%	n	%	n	%
NEK(n=24)	Erken	5	%31	4	%50	9	%38
	Klasik	11	%69	4	%50	15	%62
	Total	16	%100	8	%100	24	%100

Özet olarak vakaların demografik, maternal ve fetal özellikleri incelendiğinde cinsiyet dağılımı (Tablo 11), gestasyon haftası (Tablo 12), doğum şekli (Tablo 13), annede ilaç kullanım öyküsü (Tablo 14), preeklampitik anne bebeği (Tablo 15), annede enfeksiyon öyküsü (Tablo 16) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Antenatal dönemde steroid uygulanan annelerin bebeklerinde anlamlı olarak NEK olma ihtimali daha düşük bulundu ($p:0.016$).

Vakaların natal ve postnatal özellikleri değerlendirildiğinde postnatal doğum salonunda canlandırma, pbv uygulama açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0.05$) (Tablo 17). Doğum ağırlığı <1500 gr olan bebeklerin

istatistiksel açıdan NEK olma ihtimali daha yüksek bulundu (p:0.049). 1.dakika ve 5.dakika APGAR skorları hasta grubunda çalışma grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük saptandı (p<0.05).

Tablo 11. Kontrol ve hasta grubunun cinsiyet açısından karşılaştırılması

		Grup		Toplam	
		Hasta	Kontrol		
Cinsiyet (n=42)	Erkek	n	9	13	22
		%	40,9%	59,1%	100,0%
	Kız	n	15	5	20
		%	75,0%	25,0%	100,0%
	Toplam	n	24	18	42
		%	57,1%	42,9%	100,0%

$\chi^2:4,972$; p:0,26

Tablo 12. Kontrol ve hasta grubunun gestasyon haftası açısından karşılaştırılması

		Grup		Toplam	
		Hasta	Kontrol		
Gestasyon Haftası (n=42)	<30	n	10	8	18
		%	55,6%	44,4%	100,0%
	30 ve üstü	n	14	10	24
		%	58,3%	41,7%	100,0%
	Toplam	n	24	18	42
		%	57,1%	42,9%	100,0%

$\chi^2:0,032$; P:0,857

Tablo 13. Kontrol ve hasta grubunun doğum şekli açısından karşılaştırılması

		Grup		Toplam	
		Hasta	Kontrol		
Doğum_şekli (n=42)	Normal Doğum	n	3	1	4
		%	75,0%	25,0%	100,0%
	Sezeryan	n	21	17	38
		%	55,3%	44,7%	100,0%
	Toplam	n	24	18	42
		%	57,1%	42,9%	100,0%

$\chi^2:0,576$; P:0,448

Tablo 14. Kontrol ve hasta grubunun annede ilaç kullanım öyküsü açısından karşılaştırılması

		Grup		Toplam	
		Hasta	Kontrol		
Annenin İlaç kullanım Öyküsü (n=42)	Evet	n	6	3	9
		%	66,7%	33,3%	100,0%
	Hayır	n	18	15	33
		%	54,5%	45,5%	100,0%
	Toplam	n	24	18	42
		%	57,1%	42,9%	100,0%

$\chi^2:0,424$; P:0,515

Tablo 15. Kontrol ve hasta grubunun annede preeklampsi öyküsü açısından karşılaştırılması

		Grup		Toplam	
		Hasta	Kontrol		
Annede preeklampsi öyküsü (n=42)	Evet	n	12	4	16
		%	75,0%	25,0%	100,0%
	Hayır	n	12	14	26
		%	46,2%	53,8%	100,0%
	Toplam	n	24	18	42
		%	57,1%	42,9%	100,0%

$\chi^2:3,365$; P:0,067

Tablo 16. Kontrol ve hasta grubunun annede enfeksiyon öyküsü açısından karşılaştırılması

		Grup		Toplam	
		Hasta	Kontrol		
Annede enfeksiyon öyküsü (kanıtlanmış) (n=42)	Evet	n	5	2	7
		%	71,4%	28,6%	100,0%
	Hayır	n	19	16	35
		%	54,3%	45,7%	100,0%
	Toplam	n	24	18	42
		%	57,1%	42,9%	100,0%

$\chi^2:0,700$; p:0,403

Tablo 17. Kontrol ve hasta grubunun doğum salonunda canlandırma öyküsü açısından karşılaştırılması

		Grup		
		Hasta	Kontrol	Toplam
Doğum_salonunda_canlandırma (n=42)	Evet	6 66,7%	3 33,3%	9 100,0%
	Hayır	18 54,5%	15 45,5%	33 100,0%
	Toplam	24 57,1%	18 42,9%	42 100,0%

$\chi^2:0,314$; P:0,575

Kontrol grubunda yer alan 18 hastanın 2'si (%11.11) pnömotoraks nedeniyle exitus oldu. Erken NEK olgularının 5'i (%55.55), klasik NEK olgularının ise 2'si (%13.33) mevcut hastalıkları nedeniyle exitus oldu (Tablo 18).

Tablo 18. Grupların sağkalım ve exitus oranlarının karşılaştırılması

(n=42)	EX		Sağ		Toplam
	n	%	n	%	
Kontrol	2	11,11	16	88,89	18
Erken NEK	5	55,55	4	44,44	9
Klasik NEK	2	13,33	13	86,67	15

Araştırmamızda incelenen biyolojik belirteçlerin plazma düzeylerine baktığımızda NEK'li hasta grubunda NEK öncesinde, NEK döneminde ve NEK sonrasındaki değerlerini inceleyip karşılaştırdık. Erken NEK ve klasik NEK arasında biyolojik belirteçlerin plazma seviyelerini karşılaştırdık. Aynı zamanda NEK'li hasta grubu ile kontrol grubunu karşılaştırdık. 9 hasta yaşamlarının farklı zamanlarında çeşitli faktör ve nedenlerden dolayı yaşamını yitirmiş olup bu hastaların exitus olduktan sonraki dönemlerde serolojik belirteçler açısından numune alınamamıştır. Erken NEK grubunda 28. günde alınan numune sayısı istatistiksel olarak yeterli sayıda olmadığı için 28. gündeki istatistik hesaplamasına katılamamıştır.

Vasküler Endotelyal Growth Faktör Reseptör-2 değerini her üç grupta günlere göre karşılaştırıldığında (Tablo 19), 1.gün kontrol grubunda median değeri 757.8 pg/ml, minimum değeri 609.7 pg/ml, maximum değeri ise 983.2 pg/ml olarak hesaplandı. Klasik NEK'li hasta grubunda 1. gün median değeri 535.2 pg/ml, minimum değeri 446.3 pg/ml ve maximum değeri 669.3 pg/ml olarak tespit edildi. Erken NEK'li hasta grubunda ise 1. gün değerleri; median 506.2 pg/ml, minimum

444.6 pg/ml, maximum 647.5 pg/ml olarak tespit edildi. VEGFR-2 düzeyi 1.gün için kontrol grubunda klasik NEK'li hasta grubu ve erken NEK'li hasta grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olarak saptandı (p:0.001). Klasik ve erken NEK'li hasta gruplarının 1. gün VEGFR-2 düzeyini karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05).

Vasküler Endotelyal Growth Faktör Reseptör-2 7. gün düzeyleri kontrol grubunda median değeri 716.9 pg/ml, minimum değeri 628.5 pg/ml, maximum değeri 947.8 pg/ml olarak hesaplandı. Klasik NEK'li hasta grubunda median değeri 480.0 pg/ml, minimum değeri 364.5 pg/ml ve maksimum değeri 651.9 pg/ml olarak hesaplandı. Erken NEK'li hasta grubu değerlendirildiğinde ise; median değeri 355.2 pg/ml, minimum değeri 274.0 pg/ml, maximum değeri 477.5 pg/ml olarak hesaplandı. Grupları istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda ise kontrol grubu 7.gün VEGFR-2 değerleri klasik NEK'li hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak tespit edildi (p:0.01). Yine kontrol grubu 7. gün VEGFR-2 değerleri erken NEK'li hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi (p:0.001). Her iki hasta grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05).

Vasküler Endotelyal Growth Faktör Reseptör-2 14. gün düzeylerini her üç grupta hesaplandığında kontrol grubunda median değerinin 800.1 pg/ml, minimum değerinin 656.1 pg/ml ve maximum değerinin 996.9 pg/ml olduğu tespit edildi. Klasik NEK'li hasta grubunda median değeri 360.8 pg/ml, minimum değeri 280.4 pg/ml, maximum değeri 508.9 pg/ml olarak hesaplandı. Erken NEK'li hasta grubunda ise median değeri 414.7 pg/ml, minimum değeri 399.0 pg/ml, maximum değeri 453.8 pg/ml olarak hesaplandı. Grupları istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Kontrol grubu 14. gün VEGFR-2 değerleri klasik NEK'li hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak tespit edildi (p:0.001). Kontrol grubu ile erken NEK'li hasta grubu ve klasik NEK'li hasta grubu ile erken NEK'li hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05).

Vasküler Endotelyal Growth Faktör Reseptör-2 düzeylerini her üç grupta 28. gününü değerlendirildiğinde ise kontrol grubunda median değeri 798.8 pg/ml, minimum değeri 690.7 pg/ml, maximum değeri 990.4 pg/ml olarak tespit edildi. Klasik NEK'li hasta grubunda median değeri 458.7 pg/ml, minimum değeri 388.3

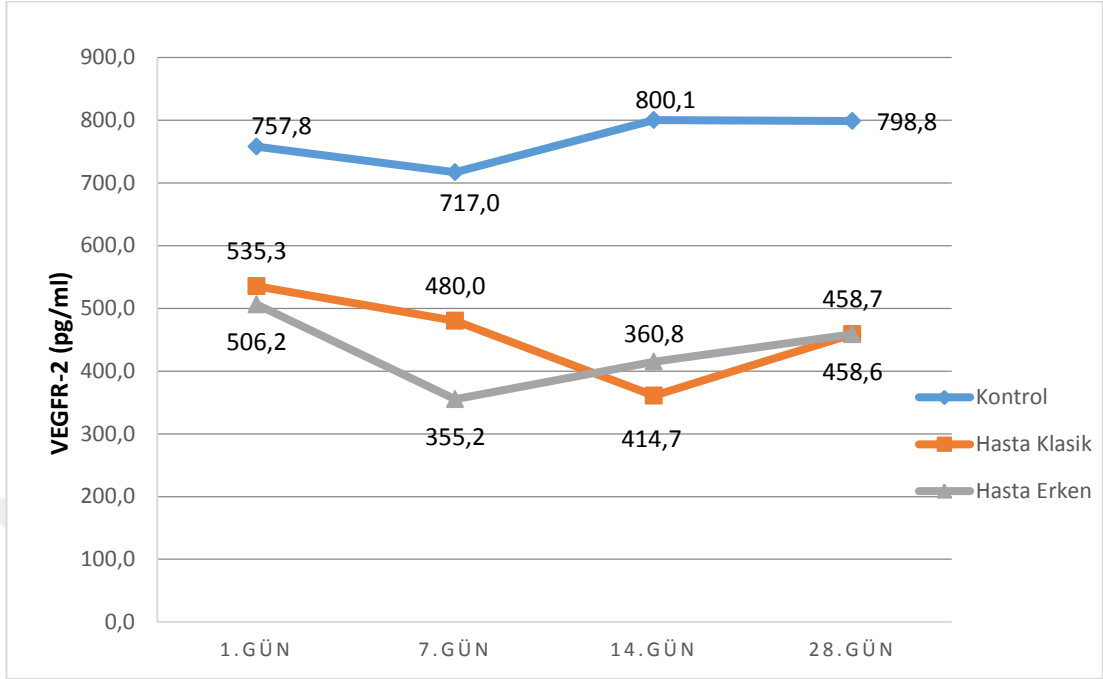
pg/ml ve maximum değeri 518.0 pg/ml olarak hesaplandı. Erken NEK'li hasta grubunda ise median değeri 458.5 pg/ml, minimum değeri 400.7 pg/ml ve maximum değerini 516.3 pg/ml olarak hesaplandı. Kontrol grubu 28. gün VEGFR-2 değerleri klasik NEK'li hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi (p:0.001).

Tablo 19. Grupların serum VEGFR-2 düzeylerinin karşılaştırılması

		VEGFR-2 (pg/ml)			P*	P**
		Kontrol(n:18)	Klasik NEK(n:15)	Erken NEK(n:9)		
1.gün	Med	757,8	535,2	506,2	0,001	a-b:0,001
	Min	609,7	446,3	444,6		a-c:0,001
	Mak	983,2	669,3	647,5		b-c:1,00
7.gün	Med	716,9	480,0	355,2	0,001	a-b:0,01
	Min	628,5	364,5	274,0		a-c:0,001
	Mak	947,8	651,9	477,5		b-c:0,17
14.gün	Med	800,1	360,8	414,7	0,001	a-b:0,001
	Min	656,1	280,4	399,0		a-c:0,08
	Mak	996,9	508,9	453,8		b-c:0,46
28.gün	Med	798,8	458,7	458,5	0,001	a-b:0,001
	Min	690,7	388,3	400,7		
	Mak	990,4	518,0	516,3		

a:kontrol grubu b:klasik NEK grubu c:erken NEK grubu Med:Median Min:Minimum Mak:Makimum
p*:üç grubun karşılaştırılması sonucu elde edilen p değeridir
p**:iki grubun karşılaştırılması sonucu elde edilen p değeridir

Vasküler Endotelial Growth Faktör Reseptör-2 düzeyleri grafiksel olarak değerlendirildiğinde ise kontrol grubundaki seviyeler her iki hasta grubuna göre tüm günlerde daha yüksek düzeyde seyretmiş olup düzeylerinde belirgin değişiklik olmamakla birlikte 700-800 pg/ml arasında seyretmiştir. Her iki hasta grubunda 1. günlerde yakın seviyelerde olup klasik NEK'li hasta grubunda Nekrotizan enterokolit öncesi dönemde düzeyler yavaş yavaş düşmeye başlamıştır ve 7. günden sonra ise hızlı bir düşüş yaşanıp NEK döneminde en düşük seviyeye ulaşmıştır. NEK sonrası dönemde ise seviyeler yavaş yavaş yükselmesine rağmen 1. gündeki seviyelere ulaşamamıştır. Erken NEK'li hasta grubunda ise 1. gün klasik NEK'li hasta grubuyla benzer düzeyde olup seviyesi giderek düşmüş ve NEK döneminde en düşük seviyesine ulaşmıştır. Nekrotizan enterokolit döneminden sonra ise seviyesi giderek yükselmiş ve 28. günde klasik NEK'li hasta grubuna benzer düzeylere ulaşmıştır (Şekil 4).



Şekil 4. Grupların serum VEGFR-2 düzeylerinin grafiği

Gruplarda EPO düzeylerini günlere göre değerlendirildi (Tablo 20). Kontrol grubunda 1. gün EPO düzeyleri median değeri 813.7 pg/ml, minimum değeri 639.5 pg/ml, maximum değeri 899.7 pg/ml olarak hesaplandı. Klasik NEK'li hasta grubunda median değeri 605.7 pg/ml, minimum değeri 407.0 pg/ml ve maximum değeri 750.8 pg/ml olarak değerlendirildi. Erken NEK'li hasta grubunda ise median değeri 613.9 pg/ml, minimum değeri 441.7 pg/ml, maximum değeri 677.2 pg/ml olarak saptandı. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu klasik NEK'li hasta grubuna göre EPO 1. gün değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p:0.01). Yine kontrol grubu erken NEK'li hasta grubuna göre EPO 1.gün değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi (p:0.001). Klasik ve erken NEK'li hasta grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Eritropoetin 7. gün düzeylerini gruplara göre değerlendirildiğinde kontrol grubunda median değeri 796.5 pg/ml, minimum değeri 701.5 pg/ml, maximum değeri 952.3 pg/ml olarak saptandı. Klasik NEK'li hasta grubunda median değeri 531.3 pg/ml, minimum değeri 346.2 pg/ml, maximum değeri ise 668.0 pg/ml olarak değerlendirildi. Erken NEK'li hasta grubundaki seviyeleri değerlendirildiğinde ise;

median değer 338.2 pg/ml, minimum değer 173.9 pg/ml, maximum değer 482.8 pg/ml olarak saptandı. Kontrol grubunun 7.gündeki EPO değerleri klasik NEK’li hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi (p:0.01). Yine kontrol grubunun 7. gündeki EPO değerleri erken NEK’li hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi (p:0.00). Her iki hasta grubu karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (p>0.05).

Eritropoetin düzeylerinin 14. gündeki değerlerini hesaplandığında kontrol grubunda median değeri 766.0 pg/ml, minimum değeri 626.1 pg/ml, maximum değeri 981.0 pg/ml olarak saptandı. Klasik NEK’li hasta grubunda median değeri 352.6 pg/ml, minimum değeri 234.0 pg/ml, maximum değeri 440.5 pg/ml olarak tespit edildi. Erken NEK’li hasta grubunda median değer 508.0 pg/ml, minimum değer 352.6 pg/ml, maximum değer 593.5 pg/ml saptandı. EPO düzeylerinin 14. gündeki değerlerinin istatistiksel açıdan kontrol grubunda klasik NEK’li hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi (p:0.001). Kontrol grubu ile erken NEK’li hasta grubu ve klasik NEK’li hasta grubu ile erken NEK’li hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (p>0.05).

Eritropoetin 28. gündeki düzeylerini değerlendirildiğinde kontrol grubunda median değer 737.1 pg/ml, minimum değer 695.3 pg/ml, maximum değer 785.3 pg/ml olarak saptandı. Klasik NEK’li hasta grubunun median değer 504.6 pg/ml, minimum değer 342.4 pg/ml, maximum değer 618.1 pg/ml olarak saptandı. Erken NEK’li hasta grubunda ise median değer 553.0 pg/ml, minimum değer 525.1 pg/ml, maximum değer 581.0 pg/ml olarak tespit edildi. Kontrol grubunun 28. gündeki EPO düzeylerinin klasik NEK’li hasta grubundaki düzeylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (p:0.001).

Tablo 20. Grupların serum EPO düzeylerinin karşılaştırılması

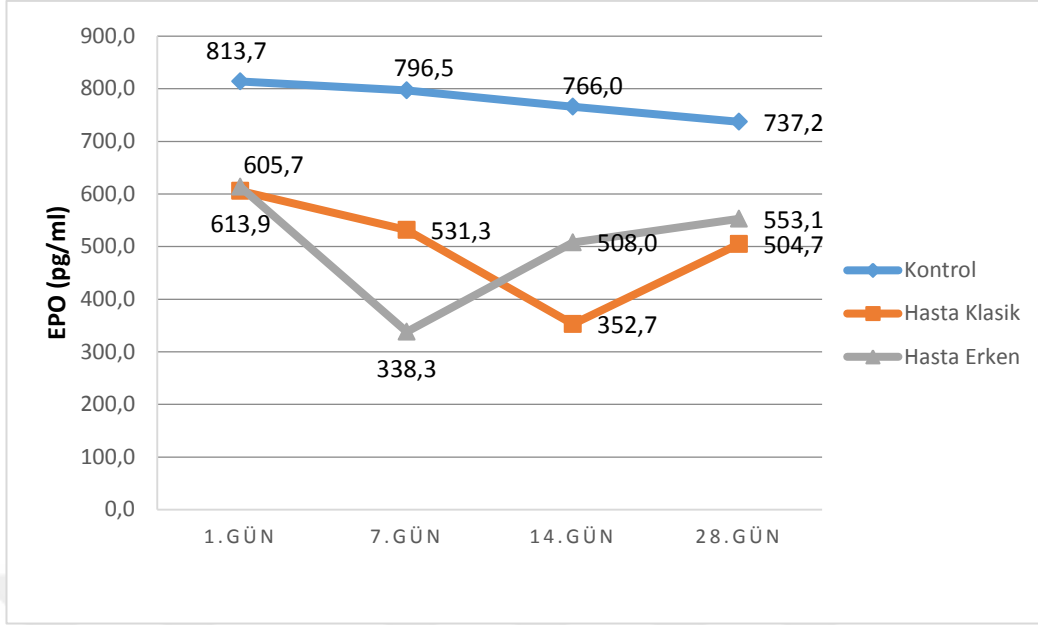
		EPO (pg/ml)			P*	P**
		Kontrol (n:18)	Klasik NEK(n:15)	Erken NEK(n:9)		
1.gün	Med	813,7	605,7	613,9	0,001	a-b:0,01
	Min	639,5	407,0	441,7		a-c:0,001
	Mak	899,7	750,8	677,2		b-c:1,00
7.gün	Med	796,5	531,3	338,2	0,001	a-b:0,01
	Min	701,5	346,2	173,9		a-c:0,001
	Mak	952,3	668,0	482,8		b-c:0,130
14.gün	Med	766,0	352,6	508,0	0,001	a-b:0,001
	Min	626,1	234,0	352,6		a-c:0,093
	Mak	981,0	440,5	593,5		b-c:0,398
28.gün	Med	737,1	504,6	553,0	0,001	a-b:0,001
	Min	695,3	342,4	525,1		
	Mak	785,3	618,1	581,0		

a:kontrol grubu b:klasik NEK grubu c:erken NEK grubu Med:Median Min:Minimum Mak:Makimum

p*:üç grubun karşılaştırılması sonucu elde edilen p değeridir

p**:iki grubun karşılaştırılması sonucu elde edilen p değeridir

Grafiksel olarak EPO düzeyleri değerlendirildiğinde kontrol grubunun değerleri tüm günlerde her iki hasta grubundan daha yüksek seviyede seyretmiştir. Kontrol grubundaki EPO düzeyleri günlere göre belirgin farklılık göstermemiştir. Klasik NEK’li hasta grubu ile erken NEK’li hasta grubu seviyeleri yaşamın ilk gününde benzer düzeylerde olup NEK öncesi dönemde seviyesi giderek azalmıştır. Özellikle yaşamın ilk haftasından sonra keskin bir düşüş yaşanmıştır. Nekrotizan enterokolit döneminde en düşük seviyeye ulaşmıştır. NEK sonrası ise seviyesinde artış yaşanmıştır. Erken NEK’li hasta grubunda ise NEK öncesi dönemde EPO düzeyinde düşüş olup NEK döneminde en düşük seviyesine ulaşmış ve sonrasında seviyesi yükselmiştir (Şekil 5).



Şekil 5. Grupların serum EPO düzeylerinin grafiği

Angiopoietin-2 değerleri (Tablo 21) 1. gün için kontrol grubunda; median değeri 1407.8 pg/ml, minimum değeri 1107.9 pg/ml, maximum değeri ise 1616.0 pg/ml olarak hesaplandı. Klasik NEK'li hasta grubunda median değer 1447.2 pg/ml, minimum değer 1336.5 pg/ml, maximum değer 1657.2 pg/ml olduğunu tespit edildi. Erken NEK'li hasta grubundaki değerleri; median değer 1424.2 pg/ml, minimum değer 1364.1 pg/ml, maximum değer 1615.1 pg/ml olarak değerlendirildi. İstatistiksel olarak 1. gün ANG-2 düzeylerinde gruplar arası anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Angiopoietin-2 kontrol grubundaki 7. gün değerleri; median değeri 1392.2 pg/ml, minimum değeri 1094.8 pg/ml ve maximum değeri 1618.1 pg/ml olarak saptandı. Klasik NEK'li hasta grubunda median değer 1496.1 pg/ml, minimum değer 1365.5 pg/ml, maksimum değer 1714.7 pg/ml olarak tespit edildi. Erken NEK'li hasta grubundaki değerler ise; median değeri 1736.7 pg/ml, minimum değeri 1644.1 pg/ml, maximum değeri 1870.2 pg/ml olarak saptandı. Angiopoietin-2 erken NEK'li hasta grubundaki 7. gün değerlerinin klasik NEK'li hasta grubuna ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Klasik NEK'li hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Angiopoietin-2 14. gündeki düzeylerini değerlendirildiğinde kontrol grubunda median değer 1296.6 pg/ml, minimum değer 1010.8 pg/ml, maksimum

değer 1697.8 pg/ml olarak hesaplandı. Klasik NEK’li hasta grubunda median değer 1830.8 pg/ml, minimum değer 1632.6 pg/ml, maximum değer 1985.3 pg/ml olarak tespit edildi. Erken NEK’li hasta grubundaki düzeyler ise; median değerini 1599.6 pg/ml, minimum değerini 1418.5 pg/ml, maximum değerini 1681.6 pg/ml olduğunu tespit edildi. Kontrol grubunun 14. gündeki ANG-2 düzeylerinin klasik NEK’li hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edildi (p:0.001). Kontrol grubu ile erken NEK’li hasta grubu arasında ve klasik NEK’li hasta grubu ile erken NEK’li hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Angiopietin-2’nin 28. gündeki düzeyleri; kontrol grubundaki median değer 1321.6 pg/ml, minimum değer 1120.7 pg/ml, maximum değer 1532.2 pg/ml olarak saptandı. Klasik NEK’li hasta grubunda median değer 1582.4 pg/ml, minimum değer 1307.6 pg/ml, maximum değer 1747.2 pg/ml olarak saptandı. Erken NEK’li hasta grubunda ise median değer 1640.9 pg/ml, minimum değer 1631.0 pg/ml ve maximum değer 1650.8 pg/ml olduğunu tespit edildi. Kontrol grubunda ANG-2’nin 28. gündeki düzeyleri klasik NEK’li hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edildi (p:0.00).

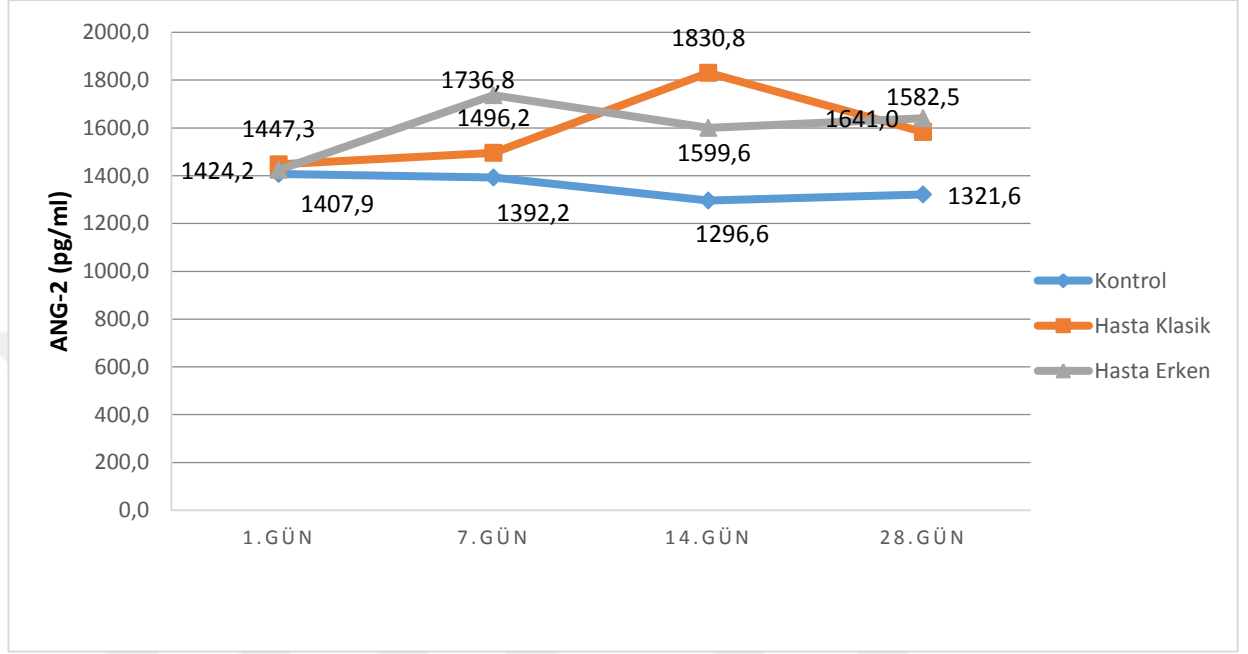
Tablo 21. Grupların serum ANG-2 düzeylerinin karşılaştırılması

		ANG-2 (pg/ml)			P*	P**
		Kontrol (n:18)	Klasik NEK(n:15)	Erken NEK(n:9)		
1.gün	Med	1407,8	1447,2	1424,2	0,472	-
	Min	1107,9	1336,5	1364,1		
	Mak	1616,0	1657,2	1615,1		
7.gün	Med	1392,2	1496,1	1736,7	0,001	a-b:0,1
	Min	1094,8	1365,5	1644,1		a-c:0,001
	Mak	1618,1	1714,7	1870,2		b-c:0,02
14.gün	Med	1296,6	1830,8	1599,6	0,001	a-b:0,001
	Min	1010,8	1632,6	1418,5		a-c:0,46
	Mak	1697,8	1985,3	1681,6		b-c:0,08
28.gün	Med	1321,6	1582,4	1640,9	0,001	a-b:0,001
	Min	1120,7	1307,6	1631,0		
	Mak	1532,2	1747,2	1650,8		

a:kontrol grubu b:klasik NEK grubu c:erken NEK grubu Med:Median Min:Minimum Mak:Makimum
p*:üç grubun karşılaştırılması sonucu elde edilen p değeridir
p**:iki grubun karşılaştırılması sonucu elde edilen p değeridir

Grafiksel olarak ANG-2 değerleri 1.günde her üç grup için benzer düzeylerde olup, kontrol grubunda yaşamın ilk haftası düzeyleri yükselirken daha sonra düzeylerde düşüş gözlenmiştir. Klasik NEK’li hasta grubunda da benzer şekilde yaşamın ilk haftası yükselme olup seviye olarak kontrol grubundan daha yüksek

düzeylerde seyretmiştir. Nekrotizan enterokolit dönemine girerken düzeyleri düşmeye başlayıp NEK sonrası dönemde seviyesi giderek azalmıştır. Erken NEK'li hasta grubunda ise NEK dönemine girerken seviyesi artarken NEK sonrası dönemde düzeyinde belirgin değişiklik olmamıştır (Şekil 6).



Şekil 6. Grupların serum ANG-2 düzeylerinin grafiği

Hipoksinin indüklediği faktör-1 α düzeyleri günlere göre her üç grupta değerlendirildi (Tablo 22). Hipoksinin indüklediği faktör-1 α 1. gün düzeyleri kontrol grubunda; median değer 1.2 ng/ml, minimum değer 1.0 ng/ml, maximum değerinin 1.5 ng/ml olduğu saptandı. Klasik NEK'li hasta grubunda median değer 1.1 ng/ml, minimum değer 0.8 ng/ml, maximum değer 1.4 olarak saptandı. Erken NEK'li hasta grubunda median değer 1.2 ng/ml, minimum değer 1.0 ng/ml, maximum değer 1.3 ng/ml olarak hesaplandı. HIF-1 α 'nın 1. gündeki değerlerinde istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Hipoksinin indüklediği faktör-1 α 'nın 7. gündeki değerleri; kontrol grubunda median değer 1.2 ng/ml, minimum 0.9 ng/ml, maximum 1.5 ng/ml olarak saptandı. Klasik NEK'li hasta grubunda median değer 1.2 ng/ml, minimum değer 0.9 ng/ml ve maximum değer 1.4 ng/ml olduğu saptandı. Erken NEK'li hasta grubunda ise median değer 1.7 ng/ml, minimum değer 1.6 ng/ml, maximum değer 2.1 ng/ml olarak tespit edildi. Erken NEK'li hasta grubunun 7. gündeki HIF-1 α değerlerinin kontrol grubu

ve klasik NEK'li hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (p:0.001). Kontrol grubu ile erken NEK'li hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05).

Hipoksinin indüklediği faktör-1 α 14. gün düzeyleri; kontrol grubunda median değer 1.2 ng/ml, minimum değer 0.9 ng/ml, maximum değer 1.5 ng/ml olarak saptandı. Klasik NEK'li hasta grubunda median değer 1.7 ng/ml, minimum değer 1.1 ng/ml, maximum değer 2.2 ng/ml olarak saptandı. Erken NEK'li hasta grubunda ise median değer 1.54 ng/ml, minimum değer 1.1 ng/ml, maximum değer 1.56 ng/ml olarak tespit edildi. Klasik NEK'li hasta grubunun 14. gündeki HIF-1 α değerlerinin kontrol grubundaki değerlere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (p:0.001). Erken NEK'li hasta grubu ile diğer iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05).

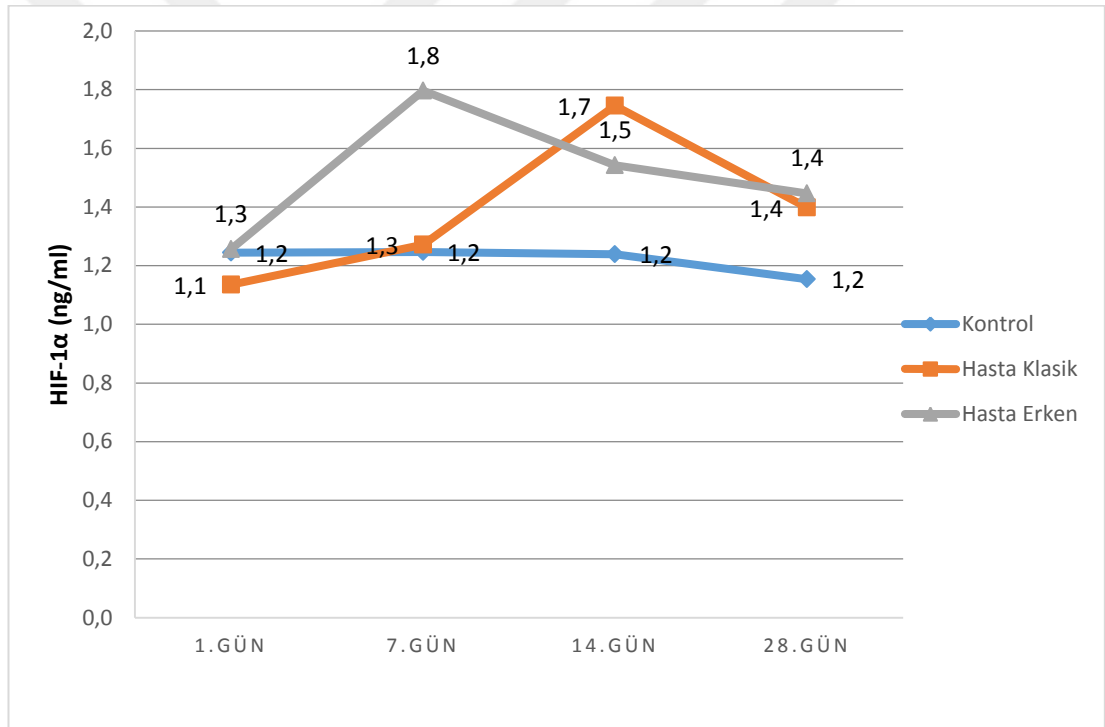
Hipoksinin indüklediği faktör-1 α 'nın 28. gündeki düzeyleri değerlendirildiğinde; kontrol grubunda median değeri 1.1 ng/ml, minimum değeri 0.8 ng/ml, maximum değeri 1.3 ng/ml olarak saptandı. Klasik NEK'li hasta grubunda median değer 1.3 ng/ml, minimum değer 1.2 ng/ml, maximum değer 1.8 ng/ml olarak saptandı. Erken NEK'li hasta grubunda ise median değer 1.44 ng/ml, minimum değer 1.42 ng/ml, maximum değer 1.46 ng/ml olarak tespit edildi. Klasik NEK'li hasta grubundaki HIF-1 α 'nın 28. gündeki değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı (p:0.001).

Tablo 22. Grupların serum HIF-1 α düzeylerinin karşılaştırılması

		HIF-1 α (ng/ml)			P*	P**
HIF-1 α (ng/ml)		Kontrol(n:18)	Klasik NEK(n:15)	Erken NEK(n:9)		
1.gün	Med	1,2	1,1	1,2	0,34	-
	Min	1,0	0,9	1,0		
	Mak	1,5	1,4	1,3		
7.gün	Med	1,2	1,2	1,7	0,001	a-b:1,00
	Min	0,9	0,9	1,6		a-c:0,001
	Mak	1,50	1,4	2,1		b-c:0,001
14.gün	Med	1,2	1,7	1,52	0,001	a-b:0,001
	Min	0,9	1,1	1,18		a-c:0,82
	Mak	1,5	2,2	1,56		b-c:0,08
28.gün	Med	1,1	1,3	1,44	0,001	a-b:0,001
	Min	0,8	1,2	1,42		
	Mak	1,3	1,8	1,46		

a:kontrol grubu b:klasik NEK grubu c:erken NEK grubu Med:Median Min:Minimum Mak:Makimum
p*:üç grubun karşılaştırılması sonucu elde edilen p değeridir
p**:iki grubun karşılaştırılması sonucu elde edilen p değeridir

Grafiksel olarak HIF-1 α düzeyleri değerlendirildi. Buna göre kontrol grubundaki değerlerin günlere göre belirgin değişiklik olmadığı tespit edildi. Klasik NEK'li hasta grubundaki seviyeler yaşamın ilk günü diğer gruplardaki seviyelere göre daha düşük düzeyde olup ilk hafta seviyesi giderek artmıştır. Nekrotizan enterokolit dönemine girerken seviyesine belirgin yükselme meydana gelmiştir ve NEK döneminde en yüksek seviyesine ulaşmıştır. Nekrotizan enterokolit sonrası dönemde ise seviyesinde düşme meydana gelmiştir. Erken NEK'li hasta grubunda ise yaşamın 1. gününde diğer gruplardan daha yüksek düzeyde olup NEK dönemine girerken seviyesinde hızlı bir yükseliş gerçekleşmiştir. Nekrotizan enterokolit döneminde en yüksek seviyeye ulaşarak NEK sonrası dönemde seviyesi giderek azalmıştır ve klasik NEK'li hasta grubu ile benzer düzeye ulaşmıştır (Şekil 7).



Şekil 7. Grupların serum HIF-1 α düzeylerinin grafiği

Insulin-like growth factor-1'in gruplardaki düzeyleri günlere göre değerlendirildi (Tablo 23). Buna göre 1. günde kontrol grubundaki median değer 64.4 ng/ml, minimum değer 50.2 ng/ml, maximum değer 72.1 ng/ml olarak saptandı. Klasik NEK'li hasta grubunda median değer 69.3 ng/ml, minimum değer 51.6 ng/ml, maximum değer 79.2 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Erken NEK'li hasta grubunda median değer 71.7 ng/ml, minimum değer 60.7 ng/ml, maximum değer 78.9 ng/ml

olarak saptandı. Insulin-like growth factor-1'in 1. gündeki değerlerinin istatistiksel açıdan üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Insulin-like growth factor-1 7. gün değerleri kontrol grubunda median değeri 65.7 ng/ml, minimum değeri 51.1 ng/ml, maximum değeri 78.1 ng/ml olarak saptandı. Klasik NEK'li hasta grubunda median değeri 66.5 ng/ml, minimum değeri 49.4 ng/ml, maximum değeri 75.8 ng/ml olarak tespit edildi. Erken NEK'li hasta grubunda ise median değeri 43.1 ng/ml, minimum değeri 31.5 ng/ml, maximum değeri 51.0 ng/ml olarak saptandı. Erken NEK'li hasta grubunda 7. gündeki IGF-1 düzeyleri klasik NEK'li hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük düzeyde saptandı ($p:0.001$). Kontrol grubu ile her iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Insulin-like growth factor-1'in 14. gündeki düzeyleri kontrol grubunda median değeri 61.5 ng/ml, minimum değeri 53.5 ng/ml, maximum değeri 75.5 ng/ml olarak saptandı. Klasik NEK'li hasta grubunda median değer 42.4 ng/ml, minimum değer 31.1 ng/ml ve maximum değer 52.9 ng/ml olarak tespit edildi. Erken NEK'li hasta grubunda median değeri 60.7 ng/ml, minimum değeri 45.8 ng/ml, maximum değeri 69.7 ng/ml olarak tespit edildi. IGF-1 14.gün değerleri klasik NEK'li hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p:0.001$). Aynı zamanda erken NEK'li hasta grubuna göre klasik NEK'li hasta grubunda IGF-1'in 14. gün değerleri anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p:0.01$). Kontrol grubu ile erken NEK'li hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

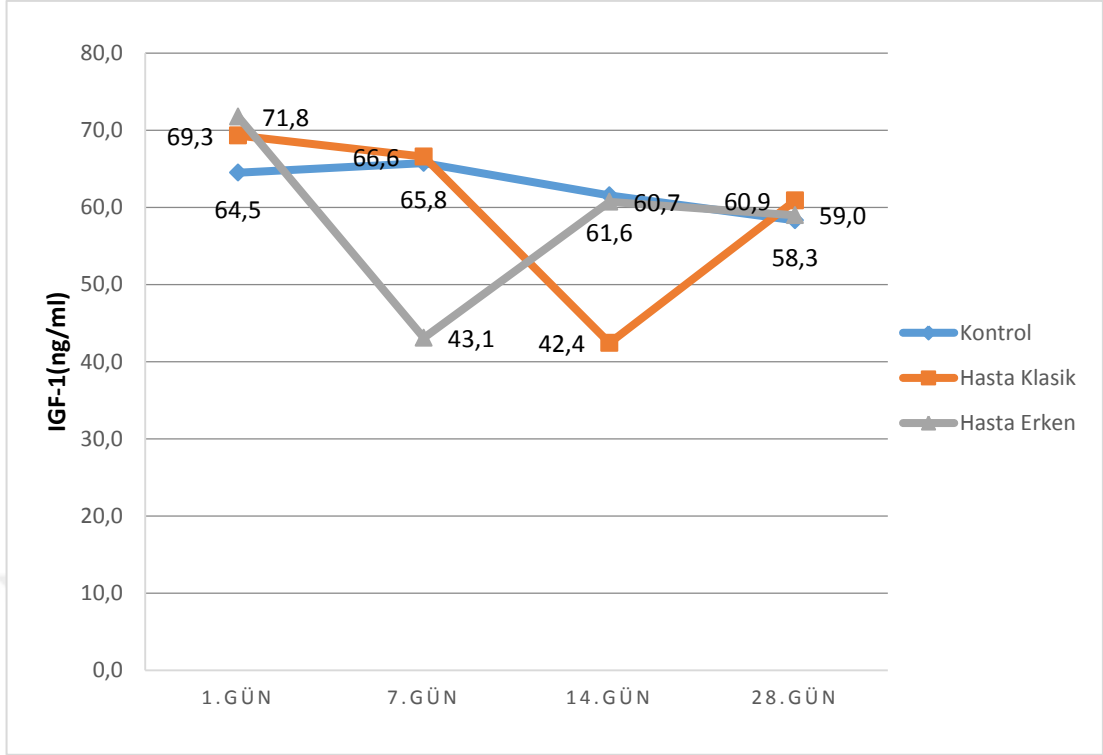
Insulin-like growth factor-1 28. gün düzeylerinde; kontrol grubu median değeri 58.3 ng/ml, minimum değeri 50.1 ng/ml, maximum değeri 62.0 ng/ml olarak saptandı. Klasik NEK'li hasta grubunda median değer 60.9 ng/ml, minimum değer 57.2 ng/ml, maximum değer 70.2 ng/ml olarak saptandı. Erken NEK'li hasta grubunda ise median değer 58.9 ng/ml, minimum değer 55.2 ng/ml ve maximum değer 62.7 ng/ml olarak tespit edildi. IGF-1'in 28. gün değerlerinde kontrol grubu klasik NEK'li hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p:0.05$).

Tablo 23. Grupların serum IGF-1 düzeylerinin karşılaştırılması

		IGF-1 (ng/ml)				
IGF-1(ng/ml)		Kontrol(n:18)	Klasik NEK(n:15)	Erken NEK(n:9)	P*	P**
1.gün	Med	64,4	69,3	71,7	0,15	-
	Min	50,2	51,6	60,7		
	Mak	72,1	79,2	78,9		
7.gün	Med	65,7	66,5	43,1	0,001	a-b:1,00
	Min	51,1	49,4	31,5		a-c:0,001
	Mak	78,1	75,8	51,0		b-c:0,001
14.gün	Med	61,5	42,4	60,7	0,001	a-b:0,001
	Min	53,5	31,1	45,8		a-c:1,00
	Mak	75,5	52,9	69,7		b-c:0,01
28.gün	Med	58,3	60,9	58,9	0,05	a-b:0,05
	Min	50,1	57,2	55,2		
	Mak	62,0	70,2	62,7		

a:kontrol grubu b:klasik NEK grubu c:erken NEK grubu Med:Median Min:Minimum Mak:Makimum
p*:üç grubun karşılaştırılması sonucu elde edilen p değeridir
p**:iki grubun karşılaştırılması sonucu elde edilen p değeridir

Grafiksel olarak IGF-1 düzeyleri değerlendirildiğinde; kontrol grubunda günler arasında belirgin farklılık olmadığı gözlenmiştir. Klasik NEK'li hasta grubunda yaşamın ilk haftasında belirgin bir değişiklik olmamakla beraber NEK dönemine girerken düzeyinde hızlı bir düşüş olmuş ve NEK döneminde en düşük seviyesine ulaşmıştır. Nekrotizan enterokolit dönemi sonrası IGF-1 seviyesinde artış meydana gelmiştir. Erken NEK'li hasta grubunda ise yaşamın ilk haftası IGF-1 seviyelerinde hızlı bir düşüş olup NEK anında en düşük seviyeye ulaşmıştır. Nekrotizan enterokolit sonrası dönemde seviyesinde yükselme olup klasik NEK'li hasta grubu ve kontrol grubu ile benzer düzeylere ulaşmıştır (Şekil 8).



Şekil 8. Grupların serum IGF-1 düzeylerinin grafiği

Vasküler Endotelyal Growth Faktör-A düzeyleri değerlendirildiğinde (Tablo 24) 1. günde kontrol grubunda median değer 820.5 pg/ml, minimum değer 600.3 pg/ml, maximum değer 990.3 pg/ml olarak saptandı. Klasik NEK'li hasta grubunda median değer 444.3 pg/ml, minimum değer 329.1 pg/ml, maximum değer 590.2 pg/ml olarak tespit edildi. Klasik NEK'li hasta grubunda median değer 545.6 pg/ml, minimum değer 390.1 pg/ml, maximum değer 580.3 pg/ml olarak saptandı. Kontrol grubunun VEGF-A düzeyleri 1. günde her iki hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p:0.001$). Erken ve klasik NEK'li hasta grubu değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Grupların 7. gündeki VEGF-A düzeylerini değerlendirildiğinde; kontrol grubu median değer 788.6 pg/ml, minimum değer 640.2 pg/ml, maximum değer 995.1 pg/ml olarak saptandı. Klasik NEK'li hasta grubunda median değer 350.1 pg/ml, minimum değer 271.2 pg/ml, maximum değer 504.4 pg/ml olarak tespit edildi. Erken NEK'li hasta grubunda median değer 259.7 pg/ml, minimum değer 110.8 pg/ml, maximum değer 476.6 pg/ml olarak saptandı. Kontrol grubunun 7. gündeki VEGF-A düzeyleri her iki hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek

saptandı (p:0.001). Her iki hasta grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Vasküler Endotelyal Growth Faktör-A 14. gün düzeyleri kontrol grubunda median değer 805.4 pg/ml, minimum değer 600.1 pg/ml, maximum değer 950.0 pg/ml olarak saptandı. Klasik NEK'li hasta grubunda median değer 230.8 pg/ml, minimum değer 110.2 pg/ml, maximum değer 360.8 pg/ml olarak tespit edildi. Erken NEK'li hasta grubunda ise median değer 390.1 pg/ml, minimum değer 320.2 pg/ml, maximum değer 550.4 pg/ml olarak saptandı. Vasküler Endotelyal Growth Faktör-A düzeyleri 14. günde kontrol grubunda klasik NEK'li hasta grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı (p:0.001). Erken NEK'li hasta grubu ile diğer iki grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Vasküler Endotelyal Growth Faktör-A düzeyleri 28. günde değerlendirildiğinde; kontrol grubunda median değer 740.5 pg/ml, minimum değer 640.8 pg/ml, maximum değer 844.5 pg/ml olarak saptandı. Klasik NEK'li hasta grubunda median değer 330.5 pg/ml, minimum değer 230.7 pg/ml, maximum değer 560.2 pg/ml olarak saptandı. Erken NEK'li hasta grubunda ise median değer 431.3 pg/ml, minimum değer 360.4 pg/ml, maximum değer 502.3 pg/ml olarak tespit edildi. Vasküler Endotelyal Growth Faktör-A düzeyleri 28. günde kontrol grubunda klasik NEK'li hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p:0.001).

Tablo 24. Grupların serum VEGF-A düzeylerinin karşılaştırılması

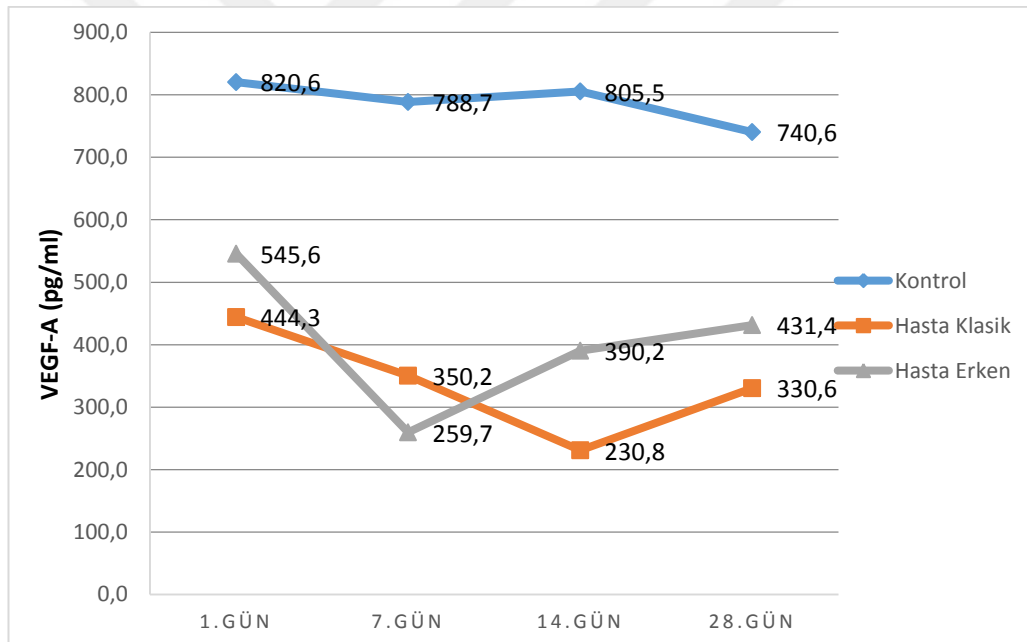
		VEGF-A (pg/ml)			P*	P**
		Kontrol (n:18)	Klasik NEK(n:15)	Erken NEK(n:9)		
1.gün	Med	820,5	444,3	545,6	0,001	a-b:0,001
	Min	600,3	329,1	390,1		a-c:0,001
	Mak	990,3	590,2	580,3		b-c:1,00
7.gün	Med	788,6	350,1	259,7	0,001	a-b:0,001
	Min	640,2	271,2	110,8		a-c:0,001
	Mak	995,1	504,4	476,6		b-c:0,82
14.gün	Med	805,4	230,8	390,1	0,001	a-b:0,001
	Min	600,1	110,2	320,2		a-c:0,18
	Mak	950,0	360,8	550,4		b-c:0,17
28.gün	Med	740,5	330,5	431,3	0,001	a-b:0,001
	Min	640,8	230,7	360,4		
	Mak	844,5	560,2	502,3		

a:kontrol grubu b:klasik NEK grubu c:erken NEK grubu Med:Median Min:Minimum Mak:Makimum

p*:üç grubun karşılaştırılması sonucu elde edilen p değeridir

p**:iki grubun karşılaştırılması sonucu elde edilen p değeridir

Vasküler Endotelial Growth Faktör-A düzeyleri günlere göre grafiksel olarak incelendiğinde; kontrol grubu düzeyleri tüm günlerde her iki hasta grubu düzeylerinden daha yüksek düzeyde olup seviyesinde günler arası belirgin farklılık meydana gelmemiştir. Klasik NEK’li hasta grubunda VEGF-A düzeylerinde yaşamın ilk gününden itibaren NEK dönemine kadar düşüş meydana gelmiş ve NEK döneminde en düşük seviyesine ulaşmıştır. Erken NEK’li hasta grubunda ise yaşamın ilk haftası VEGF-A düzeylerinde belirgin düşme yaşanmış ve NEK döneminde en düşük seviyesine ulaşmıştır. Nekrotizan enterokolit sonrası dönemde giderek seviyesinde artış yaşanmıştır. Vasküler Endotelial Growth Faktör-A düzeyleri erken NEK’li hasta grubunda yaşamın ilk gününde ve NEK sonrası 14. günden itibaren klasik NEK’li hasta grubuna göre daha yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır (Şekil 9).



Şekil 9. Grupların serum VEGF-A düzeylerinin grafiği

Hasta grubundaki vakaları Bell sınıflamasına göre evrelendirip evre 1’deki vakalar bir grup, evre 2 ve 3’teki vakalar ikinci bir grup olarak değerlendirildi. Bu iki grupta serolojik belirteçlerin düzeyini karşılaştırıldı. Buna göre NEK’li hastaların evrelerine göre serolojik belirteç düzeylerinin tüm parametre değerleri için evre 1 ile evre 2-3 arasında günlere göre istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 25).

Tablo 25. Serolojik belirteç düzeylerinin evrelere göre karşılaştırılması

	Evre 1 (n=16) Evre 2 -3 (n=8)	1.gün Median(min-max)	7.gün Median(min-max)	14.gün Median(min-max)	28.gün Median(min-max)
VEGFR-2 (pg/ml)	Evre 1 Evre 2-3 p	509,5 (444,7-647,5) 585,6 (506,2-669,3) 0,059	397,8 (274,0-652,0) 439,4 (341,2-593,8) 0,401	399,0 (280,5-508,9) 360,8 (300,8-453,9) 0,131	488,8 (388,4-518,1) 411,9 (388,8-499,7) 0,354
EPO (pg/ml)	Evre 1 Evre 2-3 p	590,0 (407,0-688,1) 627,3 (536,2-750,8) 0,236	387,2(308,2-620,2) 517,8 (173,9-668,0) 0,151	369,5(245,7-593,5) 367,1 (234,1-424,3) 0,503	472,3 (342,4-581,0) 513,4 (497,1-618,1) 0,127
ANG-2 (pg/ml)	Evre 1 Evre 2-3 p	1443,3 (1336,5-1615,2) 1442,6 (1388,6-1657,3) 0,743	1523,2 (1365,5-1870,2) 1644,2 (1376,6-1771,8) 0,898	1754,2 (1418,6-1985,4) 1785,6 (1599,6-1893,4) 0,552	1588,6 (1307,6-1662,7) 1694,5 (1474,2-1747,2) 0,171
HIF-1α (ng/ml)	Evre 1 Evre 2-3 p	1,1 (1,0-1,4) 1,2 (1,0-1,5) 0,963	1,4 (1,0-2,1) 1,4 (0,9-1,9) 0,797	1,6 (1,2-2,3) 1,9 (1,2-2,1) 0,201	1,4 (1,2-1,8) 1,45 (1,41-1,6) 0,943
IGF-1 (ng/ml)	Evre 1 Evre 2-3 p	69,6 (60,8-79,2) 71,3 (51,6-78,4) 0,743	60,7 (37,7-75,8) 55,5 (31,6-72,8) 0,898	45,8 (31,1-69,7) 43,2 (33,2-60,7) 0,230	61,6 (55,2-70,2) 59,6 (57,2-65,2) 0,354
VEGF-A (pg/ml)	Evre 1 Evre 2-3 p	450,7 (329,1-580,3) 522,0 (390,8-590,2) 0,481	312,6 (110,8-476,7) 369,5 (239,0-504,4) 0,300	248,1 (111,5-550,4) 230,8 (110,2-396,6) 0,656	350,2 (263,6-502,3) 315,7 (230,8-560,3) 0,354

Min:Minimum

Mak:Makimum

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda NEK tablosu gelişen prematüre bebeklerin ve yatışlarındaki izlemleri sırasında NEK tablosu gelişmeyen, NEK tanısı almayan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin yanında doğum sonrası plazmadaki serolojik belirtiler incelenerek ve iki grup arasında karşılaştırma yapılarak NEK etiopatogenezindeki farklılık ortaya konulmaya çalışılmıştır. Prematüre bebeklerde gelişen NEK veya NEK benzeri klinik tablonun patofizyolojisinde mezenterik/intestinal hipoksi-iskeminin ön planda ön planda olabileceğini düşündüren biyolojik belirteçlerin düzeyi çalışılmıştır. Bu çalışma, prematüre bebeklerde postnatal dönemde değişik zamanlarda ortaya çıkan NEK tablosu etiopatogenezinde plazma biyolojik belirteçlerinden VEGF-A, VEGFR-2, EPO, ANG-2, HIF-1 α , IGF-1 düzeylerinin bir arada araştırıldığı ilk çalışmadır.

Çalışmamızda NEK tablosunun demografik ve klinik özellikleriyle serolojik belirteçlerini inceleyerek bu klinik tabloyu daha iyi anlamayı hedeflendi. Literatürde de erken NEK ve klasik NEK gruplarının en ayırıcı özelliğinin hastalığın ortaya çıkma zamanı olduğu anlaşılmaktadır. Klinik bulguları abdominal distansiyon, beslenme intoleransı ve kanlı dışkı ile karakterize olan Klasik NEK'in ortaya çıkışı yaşamın 8-10. gününden sonradır (3, 14). Kanada'da 25 YYBÜ'nin verileri üzerinden yürütülen bir çalışmada gebelik yaşı <33 hafta olan bebeklerde NEK'in ortaya çıkma zamanındaki farklılıklar incelenmiş ve NEK'in yaşamın 8. ve 19. gününde iki pik yaptığı belirlenmiştir (47) Prematüre bebeklerde Klasik NEK'in hemen daima yaşamın ilk haftasından sonra geliştiği bilgisine dayanarak çalışmamızda hasta gruplarını "klinik bulguların ortaya çıkma zamanını (gün)" esas alınarak oluşturuldu (135). Yaşamın ilk 0-7 günü semptom ve bulgu gösteren hastalar erken NEK grubu, 8. gün ve sonrasında semptomatik olanlar ise Klasik NEK grubu olarak değerlendirmeye alınmıştır. YYBÜ izlemleri boyunca hiç NEK tanısı almayan veya benzeri semptomları ve bulguları hiç göstermeyen, doğum haftası <32 hafta olan prematüre bebekler de kontrol grubu içine alınmıştır. Klinik tablonun ortaya çıkma zamanı ortancası erken NEK grubunda 6 (4-7) gün iken, klasik NEK grubunda 12 (8-18) gün olarak belirlenmiştir.

Cinsiyet NEK için bir risk faktörü olabilir. Çoğu çalışmada cinsiyet ya araştırılmamış ya da erkek cinsiyet ile NEK arasında istatistiksel olarak anlamlı

olmayan bir ilişki bulmuştur. Her ne kadar sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir çalışmada, kızlardaki NEK insidansı erkeklerdekinden daha düşük bulunmuştur (136). Bu yüzden cinsiyetin NEK için bir risk faktörü olup olmadığı açık değildir.

Bizim çalışmamızda da vakaların 22'si (%47.6) erkek, 20'si (%52.4) kız cinsiyet idi. Erkek hastaların 13'ü (%59.1) kontrol grubunda yer alırken, 9'u (%40.9) hasta grubunda bulunmuştur. Kız hastaların ise 5'i (%25) ile kontrol grubunda, 15'i (%75) hasta grubunda yer almıştır. Vakaların 24'ü (%57.1) NEK'li hasta grubunu, 18'i (%42.9) ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak cinsiyet açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Fakat benzer gestasyonel yaştaki erkek ve kız preterm infantlar karşılaştırıldığında, erkeklerdeki mortalite hızı (%51) kızlardaki mortalite hızından (%35) daha yüksek bulunmuştur (137). Nekrotizan enterokolitin bu mortalite hızlarına etkisinin belirlenmesi için olası bir cinsiyet etkisi konusunda ileri araştırma yapılmalıdır.

Düşük doğum ağırlığı, preterm infantın morbidite ve mortalitesinde artışa yol açan bir faktör olarak bilinmektedir (138). Çalışmamızda vakaları doğum ağırlıkları açısından değerlendirdiğimizde NEK'li hasta grubunda 20 hasta (%66.7), kontrol grubunda ise 10 hasta (%33.3) toplamda 30 vaka <1500gr olarak tespit edildi. 1500gr ve üstü doğan 12 vakanın 4'ü (%33.3) hasta grubunda, 8'i (%66.7) kontrol grubunda yer almaktadır. İstatistiksel olarak doğum kilosu açısından her iki grup arasında anlamlı fark olduğunu saptandı. Doğum kilosu <1500gr olan vakalarda NEK insidansının anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit edildi ($p:0.049$).

Nekrotizan enterokolitin sıklığı ve şiddeti, doğum ağırlığının azalması ile artış göstermektedir (116). Düşük doğum ağırlığına sahip olan infantlar (<1000 gram), daha yüksek doğum ağırlığına sahip infantlara (>1000 gram) kıyasla daha fazla sayıda nozokomiyal sepsis epizodu geçirirler ve daha çok mekanik ventilasyon gereksinimi duyarlar (139). Doğum ağırlığı ile; NEK, mekanik ventilasyon ve enfeksiyon arasında ters ilişki bulunmaktadır ki bu da daha düşük doğum ağırlığına sahip infantlarda da sık olarak NEK görülmesi, daha uzun süre mekanik ventilasyon uygulanması ve NEK öncesinde daha fazla enfeksiyon geçirmesi anlamına

gelmektedir. Bu da daha düşük doğum ağırlığına sahip infantların NEK ile ilişkili birden fazla risk faktörüne sahip olması demektir. Çalışmamızın doğum ağırlığı açısından literatürle uyumlu olduğunu tespit edildi.

Prematürite NEK gelişiminde en önemli risk faktörü olarak görülmele birlikte antenatal ve postnatal nedenlerin eşlik ettiği multifaktöryel bir durum olduğu kabul edilmektedir (5, 15). Obstetrik ve neonatal bakımdaki ilerlemeler aşırı prematüre bebeklerin (<1000 gr) ve çok düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebeklerin (<1500g) yaşama şanslarının arttırmasına ve NEK için risk altındaki bu popülasyonun artmasına neden olmuştur (5, 14, 15). Prematüre bebeklerin bakımlarındaki gelişmelere rağmen NEK oranının halen sabit olduğu bildirilmektedir (14, 15).

Tayman'ın (140) 2011 yılında yayınlanan birçok merkezli çalışmada preterm bebeklerde Nekrotizan enterokolit için risk faktörlerini incelemişler. Yapılan çalışmalar sonucunda çalışma ve kontrol grubu arasında prematürite açısından anlamlı farklılık saptanmamış.

Bizim de yaptığımız çalışmada vakaların gestasyon haftası açısından değerlendirdiğimizde hasta grubundaki vakaların 10'u (%55.6), kontrol grubunun ise 8'i (%44.4), toplamda 18 vaka 30 hafta altında bulunuyordu. 30 hafta üstündeki 24 vakanın 14'ü (%58.3) NEK'li hasta grubundan 10'u (%54.8) kontrol grubunda yer almaktaydı. Her iki grup arasında gestasyon haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Çalışmamız 2011 yılında yapılan bu çalışma ile uyumlu olduğunu tespit edildi. Prematürite; yapılan bazı yayınlarda NEK için bir risk faktörü olarak değerlendirilse de, bazı çalışmalarda ise risk faktörü olarak tespit edilmemesi NEK 'in fetal, maternal ve postnatal nedenlerin eşlik ettiği multifaktöriyel bir hastalık olduğunu göstermektedir.

Gephart ve ark.'nın (25) 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada çeşitli faktörlerin yanında gestasyon haftasına göre NEK açısından risk faktörlerini araştırmışlardır. Bu çalışma sonucunda prematüre bebeklerdeki risk faktörleri arasında normal vajinal yolla doğum da yer almaktadır. Ancak yine 2011 yılında Tayman'ın (140) yaptığı çalışmada çalışma grubu ve kontrol grubu arasında doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. 2012 yılında yapılan Nekrotizan enterokolit ile ilgili bir başka çalışmada da vakaların doğum şekli ve

NEK arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilen başlıklar arasında yer almış olup bu çalışmada da hasta grubu ve kontrol grubu arasında doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (141). Bizim çalışmamızda doğum şekli açısından hastaları değerlendirdiğimizde normal doğum yolu ile doğan 4 vakanın 3'ü (%75) hasta grubunda, 1'i (%25) ise kontrol grubunda bulunmaktaydı. Sezeryan yolu ile doğan 38 vakanın 21'i (%55.3) hasta grubunda, 17'si (%44.7) ise kontrol grubunda yer almaktaydı. Her iki grup arasında doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışmamızda bu çalışmalarla da uyumlu olarak doğum şekli açısından çalışma grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Bu da göstermektedir ki etyopatogenezi henüz tam aydınlatılmamış olan NEK'in risk faktörleri açısından daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Annede var olan hipertansif hastalıkların prematüre doğuma katkıda bulunduğu (141) ve bu durumun <1500 gram doğan bebeklerde NEK gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir (142). Hipertansif hastalığa sahip annelerden doğan bebeklerde umbilikal arterde akımın olmadığı ya da ters diyastol sonu akım olduğu bilinmektedir (143). Bu anormal umbilikal akıma maruz kalan bebeklerde asidoz ve hipoksemi riskinin arttığı; kalp ve beyin gibi hayati organlara kan akımının yeniden düzenlenmesi sonucu diğer organların perfüzyonunun bozulduğu ve sonuç olarak NEK gelişiminin arttığı bildirilmiştir (14, 142-145). Ayrıca kronik hipertansiyonun annelerde preeklampsi riskini arttırdığı, özellikle DDA'lı ve düşük doğum haftalı fetüslerde preterm doğum oranının artmasına neden olduğu rapor edilmiştir (143, 146-148). Tüm bu veriler annede mevcut olan hipertansif hastalıkların intrauterin hayatta fetüsün gelişimini etkilediğini, organların perfüzyonunu bozduğunu, preterm doğuma ve ileri evre NEK gelişimine neden olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda 16 vakamızda annede preeklampsi öyküsü mevcut olup bunların 12'si (%75) NEK'li hasta grubunda, 4'ü (%25) kontrol grubunda yer almaktadır. Kalan 26 vakada annede preeklampsi öyküsü bulunmamaktadır ve bunların 12'sini (%46.2) hasta grubu, 14'ünü (%42.9) kontrol grubu oluşturmaktadır. İstatistiksel olarak annede preeklampsi öyküsü açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Tayman ve ark. 'nın (140) 2011 yılında yayınlanan yaptığı çalışmada NEK'li hastalarla kontrol grubu arasında preeklampitik anne bebeği olanlarla olmayanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda da yine bu çalışmayla benzer şekilde annede preeklampsi öyküsünün çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığını tespit edildi.

Prenatal gelişen hipoksi-iskemi, klasik NEK için de etiyopatogenezin bir parçasıdır. Ancak hangi bebeğin erken, hangi bebeğin geç klinik bulgu vereceği henüz net olarak bilinmemektedir. Belki klinik farklılık, fetal hipoksi-iskeminin şiddeti ve/veya süresi ile ilişkili olabilir.

Perinatal hipoksi-iskemiye değerlendirmede APGAR skoru kullanılan ölçütlerden biridir. Ayrıca hipoksiye maruziyet açısından doğum salonunda canlandırma ve PBV uygulama öyküsü de önemlidir. Çalışmamızda toplam 9 vakaya doğum salonunda canlandırma uygulanmış olup bu vakaların 6'sını (%66.7) hasta grubu, 3'ünü (%33.3) kontrol grubundaki vakalar oluşturmaktaydı. Kontrol grubundan 14 (%43.8), hasta grubundan ise 18 (%56.2) vakaya doğum salonunda canlandırma uygulanmamıştır. Bu açıdan değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Vakaların 23'üne doğumdan sonra pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) uygulanmış, 18'ine ise uygulanmamıştır. PBV uygulanan vakaların 9'u (%39.1) kontrol grubundan, 14'ü (%60.9) hasta grubundan vakalardı. PBV uygulanmayan 10 (%55.6) hasta grubundan, 8 (%44.4) kontrol grubundan vakamız vardı. PBV uygulaması açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tayman ve ark. 'nın (140) 2011 yılında yaptığı çalışmada çalışma grubu ve kontrol grubu arasında doğum salonunda resüsitasyon açısından istatistiksel olarak anlam fark saptanmamıştır. Çalışmamızda gruplar arasında perinatal hipoksi, pozitif basınçlı ventilasyon ve doğum salonunda resüsitasyon gereksinimi açısından fark bulunmamaktadır.

Vakaların APGAR skorlarını değerlendirdiğimizde NEK'li hasta grubunda bakılan ortalama 1. dk APGAR 5.2 ± 1.7 , 5. dk APGAR ise ortalama 7.3 ± 1.8 olarak saptandı. Kontrol grubunda ise 1. dk APGAR ortalama 5.5 ± 1.5 , 5. dk APGAR ise 7.4 ± 1.4 olarak değerlendirildi. Vakaların 1. dakika ve 5. dakika APGAR ortalaması

karşılaştırıldığında hasta grubunda 10 vakanın (%77), kontrol grubunda ise 3 vakanın (%23) 1. dakika APGAR skoru <5 olarak tespit edildi. 1. dakika APGAR skoru >5 olan vakası sayısı ise hasta grubunda 14 (%56), kontrol grubunda 11 (%44) olarak tespit edildi. Hasta grubunda 1. dakika APGAR skorunun kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu saptandı. 1. dakika APGAR skoru açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p:0.0035). Grupların 5. dakika APGAR skorlarını değerlendirdiğimizde ise APGAR skoru <5 olan 2 vakanın hepsi (%100) hasta grubunda yer almaktaydı. Kontrol grubunda hiçbir hastanın 5. dakika APGAR skoru <5 olarak tespit edilmedi. Hasta grubunda 22 vakanın (%61), kontrol grubunda 14 vakanın (%39) 5. dakika APGAR skoru >5 olarak tespit edildi. Hasta grubundaki vakaların 5. dakika APGAR skorlarının kontrol grubundan daha düşük olduğunu saptandı. İstatistiksel olarak iki grup arasında 5. dakika APGAR skoru açısından anlamlı fark olduğunu tespit edildi (p:0.0026). Kontrol grubundaki 4 vakada APGAR skorları bilinmediğinden bu vakalar APGAR skor değerlendirmesine katılmamıştır.

Nekrotizan enterokolit etyopatogenezi tam anlaşılamamakla birlikte hipoksinin tetiği çeken en önemli faktörlerden biri olduğu öne sürülmektedir. Hipoksi, buna bağlı gelişen barsak iskemisi, iskemiye ikincil reperfüzyon ve bu sırada salınan sitokin ve mediatörler mukozal hasara ve sonuçta ülserasyon ve nekroza neden olmaktadır. Özkan ve ark.'ın (149) 2010 yılında yaptığı çalışmada NEK saptanan bebeklerin APGAR skoru incelendiğinde düşük olduğu saptanmıştır. Yine Sürmeli'nin (150) 2012 yılında yaptığı çalışmada düşük APGAR skorları ile NEK arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak NEK'li hastalarda kontrol grubuna göre APGAR skorları düşük saptanmıştır. Bu da APGAR skor düşüklüğünün hipoksi-iskemi ile ilişkili olarak NEK risk faktörlerinden biri olabileceğini düşündürmektedir.

Antenatal dönemde preterm doğum riski olan annelerin bebeklerinde morbidite ve mortaliteyi azaltmak için uygulanan koruyucu önlemlerden en önemlisi antenatal steroid uygulanmasıdır. Antenatal steroid kullanımının NEK gelişiminde koruyucu etkinliği çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır (12, 105, 151, 152). Çalışmamızda antenatal dönemde steroid tedavisi uygulanmayan 13 vakanın 11'ini hasta grubu, 2'sini ise kontrol grubu vakaları oluşturmaktadır. Hasta grubundaki 13 (%44.8) vakada ve kontrol grubundaki 16 (%45.7) vakada antenatal steroid

öyküsü yer almaktadır. İstatistiksel olarak iki grup arasında antenatal steroid uygulanma açısından anlamlı fark bulunmaktadır. Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde antenatal steroid uygulanan vakalarda NEK insidansının azalmış olduğunu tespit edildi (p:0.016).

Annede enfeksiyon varlığının preterm doğuma neden olduğu ve dolayısıyla NEK gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (153). Ancak Tayman ve ark.'nın (140) yaptığı çalışmada istatistiksel olarak kontrol ve vaka grubu arasında annede enfeksiyon öyküsü ve annede ilaç kullanım öyküsü açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda prenatal dönemde annede enfeksiyon öyküsü 7 vakada bulunmaktaydı. Bunların 5'ini (%71.4) hasta grubundaki vakalar, 2'sini (%28.6) kontrol grubundaki vakalar oluşturmaktaydı. Hasta grubundaki 19 (%54.3), kontrol grubundaki 16 (%45.7) vakada ise annede enfeksiyon öyküsü mevcut değildi. Prenatal dönemde annede enfeksiyon öyküsü açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı (p>0.05). Hasta grubundan 6 (%66.7), kontrol grubundan ise 3 (%33.3) vakada annenin ilaç kullanım öyküsü mevcut olup; hasta grubunda 18 (%54.5), kontrol grubunda ise 15 (%45.5) vakada annede ilaç kullanım öyküsü bulunmamaktadır. İstatistiksel olarak annenin ilaç kullanım öyküsü açısından anlamlı fark bulunamamıştır (p>0.05).

Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla uyumlu olarak annede gebelik sırasında ilaç kullanım öyküsü, enfeksiyon öyküsü açısından istatistiksel olarak çalışma ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Prematür infantların sağkalımında son birkaç dekattaki gelişmelere rağmen, NEK tedavisinde ilerleme kaydedilememiştir (154). Gerçekten de NEK'in patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır ve bağırsak dokusuna ulaşan kan akımındaki yetersizlik ile oluşuyor olabilir (155). Buna göre bağırsak dokusundaki yetersiz kan akımına bağlı oluşabilecek iskemide rol alabilecek bazı serolojik belirteçleri çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda günlere göre seviyelerini incelendi.

Yan'ın (156) 2016 yılında yaptığı bir çalışmada 24 saat boyunca NEK protokolüne tâbi tutulmuş yenidoğan farelerin bağırsaklarında hem VEGF164 hem de VEGFR-2 proteinlerinin azalmış olduğunu bulmuşlar. 24 saat boyunca NEK protokolüne tâbi tutulmanın, ince bağırsakta VEGFR-2 fosforilasyonunu azalttığını saptamışlar. VEGFR-2 kinaz aktivitesinin bloklanması NEK insidansı ve şiddetini

artırdığını tespit etmişler. Bir fare NEK modelinde VEGF-A ve VEGFR-2 proteinlerinin, NEK gelişiminin erken safhalarında, kontroller ile karşılaştırıldığında doku nekrozu olduğuna dair bir kanıt henüz oluşmadan, bağırsakta azalmış olduğunu gözlenmiş. VEGF-A'nın, VEGFR-2 ekspresyonunu düzenlediği bulunmuştur (156). Bu çalışmada ayrıca, VEGF-A ve VEGFR-2'nin gelişimsel olarak düzenlendiği ve geç intrauterin dönemdeki normal bağırsakta güçlü bir şekilde eksprese edildiğini gösterilmiş. Doğumda hem VEGF-A hem de VEGFR-2, 2 günlüğüne geçici olarak hızlıca düşüş gösterir. Bu çalışmada, VEGFR-2 sinyalinin, NEK protokolünden önce VEGFR-2 tirozin kinaz inhibitörleri olan SU5416 veya Ki8751 ile bloklanması; endotel hücre çoğalmasını azalttığı, ağır bağırsak hasarı insidansını artırdığı ve sağkalımı belirgin derecede kısalttığı saptanmıştır. Ayrıca VEGFR-2 inhibisyonu, fare yavrularında mukoza damar yoğunluğunu belirgin olarak azalttığı ki bu durumun, aynı zamanda NEK protokolüne de tabi tutuluyor olan yavrularda çok daha dramatik hale geldiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada VEGFR-2 ve mikrodolaşımın NEK gelişimindeki önemini gösterilmiştir; bu yüzden VEGF-A azlığı, birçok strese maruz kalan prematür bağırsağındaki bu hassas dengeyi bozan son faktör olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışma, yenidoğan bağırsak homeostazında VEGF-A/VEGFR-2'nin kritik rolü üzerine kanıtlar sunmaktadır. VEGF-A/VEGFR-2 sinyalindeki kaybın, yenidoğanları NEK'e karşı hassas hale getiren ilk olaylardan birisi olduğunu düşündüren bulgulara rastlanmıştır.

Bizim çalışmamızda VEGFR-2 değerlerini her üç grupta günlere göre karşılaştırdık. Vasküler Endotelial Growth Faktör Reseptör-2 1. gün median değerlerinin kontrol grubu, klasik NEK grubu ve erken NEK grubunda sırasıyla; 757.8 pg/ml (609.7-983.2), 535.2 pg/ml (446.3-669.3) ve 506.2 pg/ml (444.6-647.5) olarak tespit edildi. Vasküler Endotelial Growth Faktör Reseptör-2 düzeyi 1. gün için kontrol grubu düzeylerinin klasik NEK'li hasta grubu ve erken NEK'li hasta grubu düzeylerinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi (p:0.001). Klasik ve erken NEK'li hasta gruplarının 1. gün VEGFR-2 düzeyini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05). Kontrol, klasik NEK ve erken NEK gruplarında 7. gün sırasıyla; 716.9 pg/ml (628.5-947.8), 480.0 pg/ml (364.5 -651.9), 355.2 pg/ml (274.0-477.5) olarak hesaplandı. Grupları istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda ise kontrol grubu değerlerinin her iki

hasta grubu göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0.05$). Kontrol, klasik NEK ve erken NEK gruplarında 14. gün sırasıyla; 800.1 pg/ml (656.1-996.9), 360.8 pg/ml (280.4-508.9) ve 414.7 pg/ml (399.0-453.8) olarak hesaplandı. Erken NEK'li hasta grubu ile diğer iki grup arasında anlamlı fark olmasa da ($p > 0.05$), kontrol grubu değerlerini klasik NEK'li hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi ($p: 0.00$). Grupların 28. gününü değerlendirdiğimizde ise kontrol, klasik NEK ve erken NEK gruplarında sırasıyla; 798.8 pg/ml (690.7-990.4), 458.7 pg/ml (388.3-518.0), 458.5 pg/ml (400.7-516.3) olarak hesaplandı. Kontrol grubu değerlerinin klasik NEK'li hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi ($p: 0.001$).

Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu bir şekilde NEK gözlenen hastalarımızda serum VEGFR-2 düzeyi kontrol grubuna göre düşük seyretmiştir. Bu da VEGFR-2 yolağının, bağırsak mikrodamar ağının gelişiminde etkili olduğunu göstermekte ve bu yolaktaki değişimlerin NEK gelişimine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca VEGFR-2 düzeylerinin NEK'li hasta gruplarında NEK dönemi öncesi düşük seviyede olması ve NEK sonrasındaki dönemde seviyesindeki artışı VEGFR-2 yolağındaki patolojilerin bağırsak perfüzyonunu etkilediğini ve NEK patogenezinin katkı sağlayabileceğini desteklemektedir.

Eritropoetin, 30.4 kDa'lık bir molekül ağırlığına sahip bir glikoproteindir. Fetüs döneminde daha çok karaciğerde ve doğum sonrasında böbrekten sentezlenir. Ledbetter ve ark. (129) retrospektif bir çalışma ile EPO enjeksiyonu yapılan prematür bebeklerde NEK insidansının, EPO ile tedavi edilmemiş bebeklerden anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır (157). Kumral ve ark. (158) EPO'nun NEK'teki koruyucu mekanizmasını incelemek için, hipoksi-reperfüzyon ile NEK oluşturulan farelerde, işlem öncesinde EPO kullandı (EPO 750 U/kg/hafta, 2 hafta boyunca, 3 kere intraperitoneal enjeksiyon). Onbeşinci günde, anoksi için hayvanlar %100 CO₂'ye 5 dakika boyunca maruz bırakıldı; ardından 10 dakika boyunca %100 O₂ ile reoksijenasyon yapıldı ve bundan 4 saat sonra kesildi. Deney grubunun sonuçlarına kıyasla, öncesinde EPO uygulanmış gruptaki nitrik oksit seviyesi önemli ölçüde azaldı ve bağırsak dokusunun hasarı düştü ve bu EPO'nun farelerde aşırı nitrik oksit üretilmesini inhibe ederek NEK oluşumunu geciktirdiğini gösterdi (159). Akisu ve ark., (160) intestinal malondialdehit (MDA) ve PAF üretiminde EPO'nun

rolünü incelemek için aynı yöntemi kullandı. Çalışma sonuçları, EPO'nun hipoksi-reperfüzyondan kaynaklanan nekrotik bağırsak dokularında PAF üretimini inhibe edemese de, farelerin bağırsak dokusunda MDA içeriğini önemli ölçüde azaltabileceğini göstermiştir ve bu EPO'nun, oksijensiz radikaller aracılığıyla oluşan lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedir (161). Shiou ve ark. (162) intestinal yoldan EPO takviyesinin, bağırsak mukozal bariyer fonksiyonunu koruyan ZO-1'in (NEK farelerinin enterositlerindeki tight junction proteini) ekspresyonunu arttırdığını göstermiştir (163). Halpern ve Denning (157), 3 günlük SD fareler kullandılar; yapay beslenme ve hipoksi soğuk stimülasyonu sonrasında NEK geliştirdiler ve anne sütündekine benzer bir fizyolojik konsantrasyonda EPO'nun bağırsak yolundan takviyesi ile müdahale ettiler. Çalışma sonuçları, EPO'nun farelerin bağırsak dokusunda TLR4 ekspresyonunu azalttığını ve inflamatuvar kaskad reaksiyonunu inhibe ettiğini, bağırsak doku hasarını azalttığını, malign ilerlemeyi geciktirdiğini ve nihayetinde bakteri translokasyonunun oluşumunu azalttığını gösterdi (164, 165).

Bizim çalışmamızda EPO median değerlerini günlere göre değerlendirdiğimizde 1. günde kontrol, klasik NEK ve erken NEK gruplarındaki sonuçlar sırasıyla; 813.7 pg/ml (639.5-899.7), 605.7 pg/ml (407.0-750.8), 613.9 pg/ml (441.7-677.2) olarak saptandı. Kontrol grubu değerlerinin her iki NEK'li hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Kontrol, klasik NEK ve erken NEK gruplarındaki 7. gün sonuçlar sırasıyla; 796.5 pg/ml (701.5-952.3), 531.3 pg/ml (346.2-668.0), 338.2 pg/ml (173.9-482.8). Kontrol grubu değerlerinin diğer iki NEK'li hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Kontrol, klasik NEK ve erken NEK gruplarındaki 14. gün median değerler sırasıyla; 766.0 pg/ml (626.1-981.0), 352.6 pg/ml (234.0-440.5), 508.0 pg/ml (352.6- 593.5) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak kontrol grubundaki değerleri klasik NEK'li hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi ($p:0.001$). Eritropoetinin 28. gündeki median düzeylerini değerlendirdiğimizde kontrol, klasik NEK ve erken NEK gruplarındaki sonuçlar sırasıyla; 737.1 pg/ml (695.3-785.3), 504.6 pg/ml, minimum değerini 342.4 pg/ml, maximum değerini 618.1 pg/ml olarak saptandı. Erken NEK'li hasta grubunda ise median değerini 553.0 pg/ml, minimum değerini 525.1 pg/ml, maximum değerini

581.0 pg/ml olarak tespit edildi. Kontrol grubu ile klasik NEK'li hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (p:0.001).

Bizim çalışmamızda diğer çalışmalarla uyumlu olarak NEK'li hasta gruplarında serum EPO düzeyleri kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Bu da yapılan çalışmalarda EPO'nun bağırsak mukozasını koruyucu etkisinin olduğunu ve NEK'ten koruyucu etkisi olduğunu desteklemektedir. Bu çalışmalar göstermiştir ki NEK'li hastalar EPO uygulanması sonrasında, meydana gelen inflamasyon ve bağırsak doku hasarı azalmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda EPO uygulanan vakalarda NEK insidansının düşük olduğunun saptanması EPO'nun NEK'in önlenmesi ve tedavisinde rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır. Grafiklerimizde de tespit edildiği gibi her iki NEK grubunda NEK dönemi öncesi serum EPO düzeylerinde düşme meydana gelmiş ve NEK sonrası dönemde seviyesinde artış gerçekleşmiştir. Bu da göstermektedir ki; bizim çalışmamızda da düşük EPO düzeyinin NEK oluşumunda etkili olduğu, EPO düzeyinin yükselmesiyle hastaların iyileşme sürecine girdiği anlaşılmaktadır.

Hong Kong'ta 2012 yılında yapılan bir çalışmada ANG-2 konsantrasyonlarının, NEK infantlarında, NEK-Kontrol infantlarına kıyasla belirgin derecede artmış olduğu ve bu bulguların sitokin dizisi ile de uyumlu olduğu görülmüştür (p<0.01). ANG-2 seviyelerini hem çözünebilir formlarında, hem bağırsak dokularında, hem de fetal enterosit modelinde gözlemlenmiş olup, bu proteinlerin disregülasyonunun sadece sistemik düzeyde değil, aynı zamanda bağırsak dokularında ve enterositlerde hücresel düzeyde de gerçekleştiğini göstermektedir. Bulgular, NEK infantlarında; ANG-2 seviyelerinin arttığını göstermektedir.

Bizim çalışmamızda ANG-2'nin median değerleri gruplara ve günlere göre değerlendirildi. Buna göre 1. gün için kontrol, klasik NEK ve erken NEK gruplarında sırayla; 1407.8 pg/ml (1107.9-1616.0), 1447.2 pg/ml (1336.5-1657.2), 1424.2 pg/ml (1364.1-1615.1). İstatistiksel olarak 1. gün ANG-2 düzeylerinde gruplar arası anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05). Median değerleri 7. gün kontrol, klasik NEK ve erken NEK gruplarında sırayla; 1392.2 pg/ml (1094.8-1618.1), 1496.1 pg/ml (1365.5-1714.7) ve 1736.7 pg/ml (1644.1-1870.2) olarak hesaplandı. Angiopietin-2'nin 7. gündeki erken NEK'li hasta grubundaki değerleri kontrol grubu ve klasik NEK'li

hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p < 0.05$). Klasik NEK'li hasta grubu ile kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Median değerleri 14. gün kontrol, klasik NEK ve erken NEK gruplarında sırayla; 1296.6 pg/ml (1010.8-1697.8), 1830.8 pg/ml (1632.6 pg/ml-1985.3), 1599.6 pg/ml (1418.5-1681.6) olarak tespit edildi. Kontrol grubunun 14. gündeki ANG-2 düzeylerinin klasik NEK'li hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edildi ($p : 0.00$). Kontrol grubu ile erken NEK'li hasta grubu arasında ve klasik NEK'li hasta grubu ile erken NEK'li hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Angiopietin-2'nin 28. gündeki median düzeyleri kontrol, klasik NEK ve erken NEK gruplarında sırayla; 1321.6 pg/ml (1120.7-1532.2), 1582.4 pg/ml (1307.6-1747.2), 1640.9 pg/ml (1631.0-1650.8) olarak tespit edildi. Kontrol grubunda ANG-2'nin 28. gündeki düzeylerinin klasik NEK'li hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğunu tespit edildi ($p : 0.001$).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak NEK döneminde hasta gruplarında ANG-2 düzeylerinde yükselme meydana gelmiştir. Bu durum ANG-2'nin inflamatuvar kaskatları daha da aktifleştirerek damar endotelinin kararlılığını bozup, damardan sızıntıları artırdığını ve böylece NEK patofizyolojisine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Hipoksik şartlar tarafından aktive edilen HIF-1 geni doku büyümesi ile damarlanmayı kontrol etmek için diğer transkripsiyon faktörleri ve enzimlerle ilişkiye girebilmektedir (166). Hipoksinin indüklediği faktör-1 ilk olarak hipoksiye cevaben eritropoietinin (EPO) artmasına sebep olan transkripsiyonel kompleks olarak tanımlanmıştır. Daha sonraki çalışmalar hipoksik koşullar altında HIF-1'in bağlama aktivitesinin çeşitli eritropoietin üretmeyen hücre serilerinde de bulunduğunu göstermiştir (167).

Hipoksi sonrası aktive olan HIF-1; VEGF ile anjiogenezi, siklin G2 ile büyümeyi, GLUT ekspresyonununa etki ederek glukoz metabolizmasını ve EPO üzerinden de eritropoezi arttırdığını Paez ve ark.'nın (168) yaptığı çalışmalar ortaya koymuştur.

Bizim çalışmamızda HIF-1 α 'nın median düzeylerini günlere göre her üç grupta değerlendirdiğimizde 1. gün değerleri kontrol, klasik NEK ve erken NEK

gruplarında sırayla; 1.2 ng/ml (1.0-1.5), 1.1 ng/ml (0.8-1.4), 1.2 ng/ml (1.0-1.3) olarak hesaplandı. Hipoksinin indüklediği faktör-1 α 'nın 1. gündeki değerlerinde istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Median değerleri 7. gün kontrol, klasik NEK ve erken NEK gruplarında sırayla; 1.2 ng/ml (0.9-1.5), 1.2 ng/ml (0.9-1.4), 1.7 ng/ml (1.6-2.1) olarak tespit edilmedi. Erken NEK'li hasta grubunun 7. gündeki HIF-1 α değerlerinin kontrol grubu ve klasik NEK'li hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p:0.001$). Hipoksinin indüklediği faktör-1 α 14. günde median düzeyleri kontrol, klasik NEK ve erken NEK gruplarında sırayla; 1.2 ng/ml (0.9-1.5), 1.7 ng/ml (1.1-2.2), 1.5 ng/ml (1.1-1.5) olarak tespit edildi. Klasik NEK'li hasta grubunun 14. gündeki HIF-1 α değerlerinin kontrol grubundaki değerlere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p:0.001$). Erken NEK'li hasta grubu ile diğer iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Hipoksinin indüklediği faktör-1 α 'nın 28. gündeki median düzeylerini değerlendirdiğimizde kontrol, klasik NEK ve erken NEK gruplarında sırayla; 1.1 ng/ml (0.9-1.3), 1.3 ng/ml (1.2-1.8), 1.44 ng/ml (1.42-1.46) olarak tespit edildi. Klasik NEK'li hasta grubundaki HIF-1 α 'nın 28. gündeki değerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p:0.001$).

Nekrotizan enterokolitin bağırsak hücrelerinde meydana gelen hipoksik-iskemik hasara bağlı olduğu düşünülmektedir. Hipoksinin indüklediği faktör -1 α 'nın hipoksiye maruz kalınmasıyla seviyesinde yükselme olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızda da yapılan diğer çalışmalarla benzer şekilde NEK döneminde her iki NEK grubundaki olgularda HIF-1 α düzeylerinde artış olup, bu değerler kontrol grubundan daha yüksek seviyeye ulaşmıştır. Hipoksinin indüklediği faktör-1 α 'nın yapılan çalışmalarda hipoksik koşullarda aktiflenerek EPO düzeyinde artışa neden olduğu yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir. Bu durum HIF-1'in hipoksiye cevap olarak gen ekspresyonu aktivitesinde genel bir role sahip olduğunu düşündürmektedir.

Serbest oksijen radikalleri (SOR), prematür infantlarda nekrotizan enterokolit patogeneğinde yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda SOR ile tetiklenen hücre bağırsak hücresi apoptozunda birden fazla hücre sel sinyal yolağının aktifleşmesinin gerçekleştiğini bulunmuştur; fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3-K) yolağı bu süreçte

anti-apoptotik bir rol oynamaktadır. İnsülin-like growth factor (IGF)-1 PI3-K yolağını aktifleştirerek hücre sağkalımını teşvik eder. Fosfatidilinozitol 3-kinaz yolağı SOR ile tetiklenen bağırsak epitel hücre hasarında aktifleşmektedir; IGF-1, PI3-K yolağını uyararak bu cevap sırasında anti-apoptotik etki göstermektedir. 2006 yılında yapılan bir çalışmada IGF-1'in H₂O₂ ile tetiklenen bağırsak epitel hücresi apoptozundaki rolünü belirlemeyi hedeflenmiş. IGF-1 tedavisinin PI3-K yolağını aktifleştirerek hücre içi SOR seviyelerini etkilemeden mitokondri membran potansiyelini düzelterek H₂O₂ ile indüklenmiş bağırsak hücre apoptozunu azalttığını gösterilmiştir (168).

İnsülin-like growth factor-1, 70 aminoasitten oluşan ve insüline oldukça benzer bir yapı gösteren, tek zincirli bir peptiddir. İnsülin-like growth factor-1'in ana biyolojik etkisi, hücre büyümesi ve farklılaşmasının uyarılmasıdır (169, 170) Özellikle de bağırsak homeostazi üzerinde IGF-1'in yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. İnsülin-like growth factor-1, ince bağırsak rezeksiyonu yapılan farelerde kompensatuar mukoza hiperplazisini ve tamir etkisini artırmakta ve bağırsağın mukozal bütünlüğünü sağlayarak, ağır yanıklar sonrası bakteriyel translokasyonu azaltmaktadır (171). İnsülin-like growth factor-1 ayrıca in vivo ve in vitro olarak ileal epitel hücre göçünü hızlandırmakta ve oldukça küçük prematür yenidoğanlarda spontan ileal perforasyon ile ilişkili olan erken mukozal olgunlaşmayı taklit etmektedir (172). Önemli bir nokta şudur ki, yakın zamanda yapılan bir çalışmada NEK'in kobay modelinde IGF-1'in mukoza apoptozunu azalttığı görülmüştür ki bu da bağırsaktaki oksidatif hasar sırasında IGF-1'in anti-apoptotik bir etki mekanizması olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışmada da IGF-1'in, H₂O₂ ile tetiklenen hasara yanıt olarak gelişen bağırsak hücre apoptozunu azalttığı gösterilmiştir (173).

Bizim çalışmamızda IGF-1'in gruplardaki median düzeylerini gruplarda günlere göre değerlendirdik. Buna göre 1. günde kontrol, klasik NEK ve erken NEK gruplarında sırayla; 64.4 ng/ml (50.2-72.1), 69.3 ng/ml (51.6-79.2), 71.7 ng/ml (60.7-78.9) olarak saptandı. IGF-1'in 1. gündeki değerlerinin istatistiksel açıdan üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Kontrol, klasik NEK ve erken NEK gruplarında 7. gün median değerlerini sırayla; 65.7 ng/ml (51.1-78.1), 66.5 ng/ml (49.4-75.8) ve 43.1 ng/ml (31.5-51.0) olarak tespit edildi. Erken NEK'li hasta

grubunda 7. gündeki IGF-1 düzeylerinin klasik NEK'li hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük düzeyde olduğu saptandı (p:0.001). Kontrol grubu ile her iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). İnsülin-like growth factor-1'in 14. gündeki median düzeylerini kontrol, klasik NEK ve erken NEK gruplarında sırayla; 61.5 ng/ml (53.5-75.5), 42.4 ng/ml (31.1-52.9), 60.7 ng/ml (45.8-69.7) olarak tespit edildi. IGF-1 14. gün değerlerinin klasik NEK'li hasta grubunda kontrol ve erken NEK'li hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı (p<0.05). İnsülin-like growth factor-1 28. gün median düzeylerini kontrol, klasik NEK ve erken NEK gruplarında sırayla; 58.3 ng/ml (50.1-62.0), 60.9 ng/ml (57.2-70.2), 58.9 ng/ml (55.2-62.7) olarak tespit edildi. İnsülin-like growth factor-1'in 28. gün değerlerinde kontrol grubu klasik NEK'li hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptandı (p:0.05).

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; IGF-1 apoptozis gelişimini önlemektedir. Yani IGF-1 düzeyindeki azalmalar hücre apoptozisine katkı sağlamaktadır. Bizim çalışmamızda NEK öncesi dönemde her iki hasta grubunda IGF-1 düzeylerinde düşme meydana gelmiş olup bu durum NEK patogenezinin katkıda bulunmuştur. NEK sonrası dönemde ise seviyesindeki artışla beraber iyileşme sürecine olumlu şekilde etki ettiği ortaya çıkmaktadır. IGF-1'deki bu olumlu etkinin NEK tedavisine fayda sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Vasküler Endotelial Growth Faktör-A güçlü anjiyogenik, mitojenik ve damar geçirgenliği artırıcı etkileri ile mikrovasküler gelişimi kontrol etmektedir ve yenidoğan bağırsağında önemli bir rol oynuyor olabilir (174). İnsan ve fare sütü ki bunların NEK'e karşı koruyucu olduğu bilinmektedir, VEGF içermektedir (175). Düşük doğum ağırlığına sahip olan ve azalmış VEGF üretimi ile ilişkili polimorfizmleri bulunan infantlar NEK'e daha yatkındır (176). Son olarak, annesi preeklampsi olan infantlarda NEK riski artmıştır ve VEGF sinyalizasyonundaki bozulma ile fetal serbest VEGF düzeyinde azalma izlenmektedir (177, 178). NEK'in deneysel modellerinde bağırsak kan akımının bozulduğu gösterilmiştir (179, 180).

Fareler üzerinde yapılan çalışmada VEGF'in NEK'te azaldığı yönündeki hipotezi test etmek için neonatal fare yavruları NEK protokolüne maruz bırakılmış.

Western blot incelemesinde, 24 saat (NEK/annesinden beslenen = 0.08 ± 0.03 kat; n: DF=15, NEK=6; $p < 0.001$) ve 48 saat (NEK/annesinden beslenen = 0.10 ± 0.04 kat; n=4 grup başına; $p < 0.05$) NEK protokolüne tabii tutulan fare yavrularında intestinal VEGF, yaşları eşleştirilmiş olan ve annesinden beslenen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında azalmış olarak bulunmuş. İntestinal VEGF proteinindeki azalmanın, VEGF gen ekspresyonundaki bir değişime bağlı olup olmadığını araştırmak için gerçek zamanlı RT-PCR kullanarak VEGF mRNA düzeylerini değerlendirilmiş. 24. saatte, bağırsak hasarının nadiren gözlemlenebildiği bir zamanda, intestinal VEGF mRNA ekspresyonunun strese maruz bırakılan yavrularda, kontrollere oranla belirgin bir şekilde downregülasyona uğradığı görülmüştür (ortalama fark: 0.31 (CI: 0.01 ila 0.6), $p < 0.05$). Vasküler Endotelyal Growth Faktör ekspresyonu 48. ve 72. saatlerde de düşük olarak kalmıştır. Yavrular 24 saat NEK protokolüne maruz bırakıldıktan sonra 24 saat boyunca anneleri tarafından beslendiğinde VEGF ekspresyon seviyeleri, kontrole benzer bir seviyeye gelmiştir (48 saat strese maruz kalmış yavrularla aradaki ortalama fark: -0.5 [CI: -0.9 ila -0.2], $p < 0.01$). Fare bağırsak dokuları VEGF'ye karşı monoklonal olarak immün boyandığında; 24 saat boyunca NEK protokolüne maruz bırakılmış farelerin ince bağırsaklarının lamina propriasında (LP), anneleri tarafından beslenmiş kontrollere kıyasla VEGF pozitif hücrelerin sayılarında belirgin derecede azalma gözlenmiştir. Bu çalışmada NEK protokolüne maruz bırakılan yenidoğan farenin ince bağırsağında belirgin histolojik hasar oluşmadan önce intestinal VEGF mRNA ve proteininin azaldığını gösterilmiştir. Vasküler Endotelyal Growth Faktör hem insan, hem de fare yenidoğanlarının bağırsak dokularında bulunmaktadır ve NEK protokolüne maruz bırakılan fare yenidoğanları ile cerrahi NEK'i olan insan yenidoğanlarında bağırsak mukozasında VEGF miktarı azalmıştır. Bu bulgular, VEGF down regülasyonunun NEK'te rolü olabileceğine işaret etmektedir (181).

Yine bir başka pilot çalışmada yenidoğan fare NEK modelinde VEGF proteininin azaldığı gösterilmiştir ve bu bulgu 3 gün boyunca; formül ile beslenmeye, %100 karbondioksite, soğuk strese ve hiperoksiye maruz kalan yenidoğan farelerde teyit edilmiştir (182).

Karatepe'nin (183) 2014 yılında yayınlanan yaptığı bir başka fare çalışmasında ise VEGF aşırı ekspresyonunun deneysel NEK modelinde oksidatif

stres ve histopatolojik hasar üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Bunun için fareler rastgele olarak eşit 3 gruba ayrılmış; kontrol, NEK ve NEK+VEGF. Hiperosmolar enteral formül beslenmesi, hipoksi/reoksijenasyon maruziyeti ve soğuk stresi ile NEK indüklenmiş. NEK+VEGF grubunda, NEK prosedürünün ilk gününden başlamak üzere toplam 3 gün boyunca subkutan olarak, plazmide (2 mikrogram) yerleşik halde VEGF (1 mikrogram) verilmiş. Tüm fareler hayatlarının 4. gününde öldürölmüş ve histopatolojik ile biyokimyasal incelemeler için spesimenler toplanmış. Histopatolojik olarak VEGF aşırı ekspresyonu anjiyogenezisi kuvvetlendirdiği ve villöz atrofi ile doku ödemi ortadan kaldırdığı görölmüş ($p<0.05$). Vasküler Endotelial Growth Faktör ayrıca bir büyüme faktörüdür ve anjiyogenezisin güçlü bir uyarıcısıdır. Adas ve ark. (184) göstermiştir ki; plazmide klonlanmış olan VEGF'nin, farelerde iskemik kolon anastomozlarında iyileştirici etkisi vardır ve diyabetik ekstremitelelerdeki iskemik dokular için VEGF aşırı ekspresyonu kullanılmıştır. Vasküler Endotelial Growth Faktör'ün olumlu etkisi, onun anjiyogenik aktivitesi ile ilişkilidir (185). NEK aēısından bakacak olursak; Banyasz ve ark. (186) yapmış olduğu bir çalışmada, düşük VEGF üretimine yol açan VEGF-2578 mutant allel taşıyıcılığı durumunda NEK için duyarlılık artabilmektedir. Literatürde NEK tedavisi için direkt VEGF veya VEGF aşırı ekspresyonunun kullanımı bulunmamaktadır. Bu alışmada VEGF bir plazmide klonlanarak etkinliği artırılmıştır.

Bizim alışmamızda VEGF-A median düzeylerini değerlendirdiğimizde 1. günde kontrol, klasik NEK ve erken NEK gruplarında sırayla; 820.5 pg/ml (600.3-990.3), 444.3 pg/ml (329.1-590.2), 545.6 pg/ml (390.1-580.3) olarak saptandı. Kontrol grubunun VEGF-A düzeyleri 1. günde her iki hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p:0.001$). Her iki hasta grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Median düzeylerini 7. günde değerlendirdiğimizde kontrol, klasik NEK ve erken NEK gruplarında sırayla; 788.6 pg/ml (640.2-995.1), 350.1 pg/ml (271.2-504.4), 259.7 pg/ml (110.8-476.6) olarak saptandı. Kontrol grubunun 7. gündeki VEGF-A düzeyleri her iki hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p:0.001$). Her iki hasta grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Median düzeylerini 14. günde değerlendirdiğimizde kontrol, klasik NEK ve erken NEK gruplarında sırayla; 805.4

pg/ml (600.1-950.0), 230.8 pg/ml (110.2-360.8), 390.1 pg/ml (320.2-550.4) olarak saptandı. Vasküler Endotelyal Growth Faktör-A düzeyleri 14. günde kontrol grubunda klasik NEK'li hasta grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı (p:0.001). Erken NEK'li hasta grubu ile diğer iki grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Vasküler Endotelyal Growth Faktör-A median düzeyleri 28. günde değerlendirildiğinde kontrol, klasik NEK ve erken NEK gruplarında sırayla; 740.5 pg/ml (640.8-844.5), 330.5 pg/ml (230.7-560.2) ve 431.3 pg/ml (360.4-502.3) olarak tespit edildi. Vasküler Endotelyal Growth Faktör-A düzeylerinin 28. günde kontrol grubunda klasik NEK'li hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu saptandı (p:0.00).

Vasküler Endotelyal Growth Faktör-A düzeylerini kontrol grubundaki düzeyleri ile karşılaştırdığımızda tüm günlerde hem erken hem de klasik NEK'li hasta grubunda daha düşük olarak saptadık. Çalışmamız literatürle uyumlu şekilde NEK'li hastalarda serum VEGF-A seviyesinin düşmüş olduğu görüşünü desteklemektedir.

Sonuç olarak; NEK, özellikle prematürelde mortalite ve morbiditeyi artıran önemli bir hastalıktır. Tanısı klinik, radyolojik ve non-spesifik laboratuvar bulgularına göre ortaya konulabilmektedir. Ancak NEK tanısına spesifik herhangi bir biyomarker netleştirilememiştir. Çalışmamızın amacı NEK patogenezinde rolü olduğu düşünülen bazı serolojik belirteçleri değerlendirerek bunların NEK'teki yerini saptamaktır. Böylece NEK evresi ilerlemeden gereken tedavi ve desteğin sağlanmasıyla hastalardaki morbidite ve mortalitenin azaltılmasını hedeflenmiştir.

Yapılan çalışmalarda NEK gelişiminin erken safhalarında, kontroller ile karşılaştırıldığında VEGF-A ve VEGFR-2 düzeylerinde doku nekrozu olduğuna dair bir kanıt henüz oluşmadan, bağırsakta azalmış olduğu saptanmıştır. Ayrıca çalışmalarda NEK protokolüne tabi tutulan vakalara verilen EPO tedavisinin faydası olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda serum VEGF-A, VEGFR-2, EPO ve IGF-1 düzeyleri hasta gruplarında NEK dönemine girildiğinde düşmeye başlamış ve NEK döneminde en düşük seviyelerine ulaşmıştır.

Diğer serolojik parametrelerden ANG-2 ve HIF-1 α hipoksi-iskemi döneminde seviyeleri indüklenen parametreler arasındadır. Araştırmacılar tarafından NEK patogenezinin büyük olasılıkla bağırsakta oluşan hipoksi-iskemi nedeniyle

meydana geldiği düşünölmektedir. Çalışmamızdaki hasta gruplarında ANG-2 ve HIF-1 α düzeyleri NEK öncesi dönemde yükselmeye başlayıp NEK döneminde en yüksek düzeylerine ulaşmıştır. Bu açıdan çalışmamızdaki serolojik parametrelerin düzeylerindeki değişimlerin NEK patogeneziine katkıda bulunduğuna dair olan hipotezimizi kanıtlandığı düşünölmektedir.

Çalışmamızda yer alan parametrelerin hasta gruplarındaki değişimlerini değerlendirdiğimizde; tanı ve tedavisi zor olan ve mortalite-morbidite oranı yüksek olan bu hastalığın tanı kriterleri arasında yer alabileceğini ve tedavi için umut ışığı olabileceğini göstermektedir.

Ayrıca erken NEK ve klasik NEK'li hasta gruplarındaki serum parametrelerinin aynı günlerde bakılan değerlerinin farklı düzeylerde olması aynı hastalık olmasına rağmen farklı günlerde ortaya çıkmasının etyolojik ve patofizyolojik etmenlerinin farklı olabileceğini düşöndürmektedir. Bu açıdan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda yer alan serolojik belirteçlerle ortaya çıkan sonuçların yapılan diğer çalışmaları desteklediğini ve NEK patogeneziine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Fakat bizim çalışmamızın diğer çalışmalara üstünlüğü farklı olarak vakaların kan düzeylerinin 28. güne kadar değerlendirilmiş olması ve diğer çalışmalarda olduğu gibi hayvan çalışması değer, hastalığın asıl vakalar olan prematüre bebeklerde yapılan bir çalışma olmasıdır. Ayrıca; çalışmamızda yer alan parametrelerin hepsinin bir arada prematüre bebeklerde değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Nekrotizan enterokolit; fetal, maternal, natal ve postnatal pek çok faktörün sebep olabileceği multifaktöriyel bir hastalıktır. NEK'li hasta gruplarında serum parametrelerinin aynı günlerde farklı değerlerde olması erken ve klasik NEK vakalarında farklı patofizyoloji ve etyolojinin rol alabileceğini desteklemektedir. Patogeneziinde pek çok serolojik belirtecin etkisi olmakla birlikte erken safhada düzeyleri değişen parametrelerin saptanarak NEK tanı ve tedavi sürecinde ilerleme kaydedilebileceği ortaya çıkmıştır. Bunun için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Patel BK, Shah JS. Nekrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a systemic review. *ISRN Gastroenterol* 2012; 2012: 562-594.
2. Neu J, Walker WA. Nekrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011; 364: 255-264.
3. Herrmann K, Carroll, K. An exclusively human milk diet reduces necrotizing enterocolitis. *Breastfeed Med* 2014; 9: 184–190
4. Berman L, Moss RL. Nekrotizing enterocolitis: an update. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16: 145-150.
5. Henry MC, Moss RL. Nekrotizing enterocolitis. *Annu Rev Med* 2009; 60: 111-124.
6. Wu SF, Caplan M, Lin HC. Nekrotizing enterocolitis: old problem with new hope. *Pediatr Neonatol* 2012; 53: 158-163.
7. Martin CR, Walker WA. Intestinal immune defences and the inflammatory response in necrotising enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 369-377.
8. Ford HR. Mechanism of nitric oxide-mediated intestinal barrier failure: insight into the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 294-299.
9. Sherid M, Ehrenpreis ED. Types of colitis based on histology. *Dis Mon* 2011; 57: 457-489.
10. Obladen M. Nekrotizing enterocolitis-150 years of fruitless search for the cause. *Neonatology* 2009; 96: 203-210.
11. Guner YS, Chokshi N, Petrosyan M, Upperman JS, Ford HR, Grikscheit TC. Nekrotizing enterocolitis-bench to bedside: novel and emerging strategies. *Semin Pediatr Surg* 2008; 17: 255-265.
12. Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Nekrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin Perinatol* 2008; 32: 70-82.
13. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996-1997. *Pediatrics* 2000; 106: 1070-1079.

14. Lin PW, Stoll BJ. Nekrotising enterocolitis. *Lancet* 2006; 368: 1271-1283.
15. Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson AB, Clandinin MT. Nekrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2142-2161.
16. Berseth CL, Poenaru D. Nekrotizing enterocolitis. William HT, Ballard RA, Gleason CA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn* (8th ed), Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 1123-1131
17. Clark RH, Gordon P, Walker WM, Laughon M, Smith PB, Spitzer AR. Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2012; 32: 199-204.
18. Ng PC, ANG IL, Chiu RW. Host-response biomarkers for diagnosis of late-onset septicemia and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Clin Invest* 2010; 120: 2989–3000.
19. Thyoka M, de Coppi P, Eaton S. Advanced necrotizing enterocolitis part 1: mortality. *Eur J Pediatr Surg* 2012; 22: 8-12.
20. Luig M, Lui K. Epidemiology of necrotizing enterocolitis-Part I: Changing regional trends in extremely preterm infants over 14 years. *J Paediatr Child Health* 2005; 41: 169-173.
21. Sankaran K, Puckett B, Lee DS. Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 366-372.
22. Morgan JA, Young L, McGuire W. Pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24: 183-189.
23. Neu J, Chen M, Beierle E. Intestinal innate immunity: how does it relate to the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14: 137-144.
24. Li QY, An Y, Liu L, Wang XQ, Chen S, Wang ZL, et al. Differences in the clinical characteristics of early- and late-onset necrotizing enterocolitis in full-term infants: a retrospective case–control study. *Sci Rep* 2017; 7: 430-442

25. Gephart SM, McGrath JM, Effken JA, Halpern MD. Nekrotizing enterocolitis risk: state of the science. *Adv Neonatal Care* 2012; 12: 77-87.
26. Lin J. Too much short chain fatty acids cause neonatal necrotizing enterocolitis. *Med Hypotheses* 2004; 62: 291-293.
27. Nusrat A, Parkos CA, Verkade P. Tight junctions are membrane microdomains. *J Cell Sci* 2000; 113: 1771-1781.
28. McElroy SJ, Underwood MA, Sherman MP. Paneth Cells and Nekrotizing Enterocolitis: A Novel Hypothesis for Disease Pathogenesis. *Neonatology* 2012; 103: 10-20.
29. Hackam DJ, Upperman JS, Grishin A, Ford HR. Disordered enterocyte signaling and intestinal barrier dysfunction in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2005; 14: 49-57.
30. Afrazi A, Sodhi CP, Richardson W. New insights into the pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis: Toll-like receptors and beyond. *Pediatr Res* 2011; 69: 183-188.
31. Yurdakök M. What next in necrotizing enterocolitis? *Turk J Pediatr* 2008; 50: 1-11.
32. Chauhan M, Henderson G, McGuire W. Enteral feeding for very low birth weight infants: reducing the risk of necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: 162-166.
33. Cilieborg MS, Boye M, Thymann T, Jensen BB, Sangild PT. Diet-dependent effects of minimal enteral nutrition on intestinal function and necrotizing enterocolitis in preterm pigs. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35: 32-42.
34. Athalye-Jape G, More K, Patole S. Progress in the field of necrotising enterocolitis - year 2012. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 625-632.
35. Penn AH, Altshuler AE, Small JW, Taylor SF, Dobkins KR, Schmid-Schönbein GW. Digested formula but not digested fresh human milk causes death of intestinal cells in vitro: implications for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 365-373.

36. Ciliborg MS, Boye M, Sangild PT. Bacterial colonization and gut development in preterm neonates. *Early Hum Dev* 2012; 88: 41-49.
37. Coggins SA, Wynn JL, Weitkamp JH. Infectious causes of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 2015; 42: 133–154.
38. Warner BB, Deych E, Zhou Y, Hall-Moore C, Weinstock GM, Sodergren E. et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. *Lancet* 2016; 387: 1928–1936.
39. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2011; 159: 392-397.
40. Siggers RH, Siggers J, Thymann T, Boye M, Sangild PT. Nutritional modulation of the gut microbiota and immune system in preterm neonates susceptible to necrotizing enterocolitis. *J Nutr Biochem* 2011; 22: 511-521.
41. Young C, Sharma R, Handfield M, Mai V, Neu J. Biomarkers for infants at risk for necrotizing enterocolitis: clues to prevention? *Pediatr Res* 2009; 65: 91-97.
42. Ahmad I. Nekrotizing Enterocolitis and Spontaneous Intestinal Perforation. In: Gomella TL, (ed). *Lange Neonatology* (6th ed) New York: The Mc-Graw Hill Companies Inc, 2009: 590-596.
43. Luo CC, Shih HH, Chiu CH, Ma WC, Chung HY. Reduced apoptosis in newborn compared to adult rat intestine after ischemia-reperfusion injury. *Biol Neonate* 2004; 85: 90-93.
44. Nowicki PT. Ischemia and necrotizing enterocolitis: where, when, and how. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14: 152-158.
45. Young CM, Kingma SD, Neu J. Ischemia-reperfusion and neonatal intestinal injury. *J Pediatr* 2011; 158: 25-28.
46. Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. *Pediatrics* 2012; 129: 529-540.

47. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK. Canadian Neonatal Network. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics* 2012; 129: 298-304.
48. Simmonds A, LaGamma EF. Addressing the "New" NEK: Part I: rediscovering the basics. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 1011-1018.
49. Hughes B, Baez L, McGrath JM. Nekrotizing Enterocolitis: Past Trends and Current Concerns. *Newborn and Infant Nursing Reviews* 2009; 9: 156-162.
50. Hall NJ, Peters M, Eaton S, Pierro A. Hyperglycemia is associated with increased morbidity and mortality rates in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 898-901.
51. Senger DR, Gali SJ, Dvorak AM. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983; 219: 983-985.
52. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 161: 851-858.
53. Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular disease. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 660-668.
54. Arjamaa O, Nikinmaa M. Oxygen-dependent diseases in the retina: role of hypoxia-inducible factors. *Exp Eye Res* 2006; 83: 473-483.
55. Ozaki H, Yu AY, Della N. Hypoxia inducible factor-1alpha is increased in ischemic retina: temporal and spatial correlation with VEGF expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 182-189.
56. Shams N, Ianchulev T. Role of vascular endothelial growth factor in ocular angiogenesis. *Ophthalmol Clin N Am* 2006; 19: 335-344.
57. Tong JP, Yao YF. Contribution of VEGF and PEDF to choroidal angiogenesis: a need for balanced expressions. *Clin Biochem* 2006; 39: 267-276.
58. Lin RC, Rosenfeld PJ. Antiangiogenic therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 2007; 47: 117-137.

59. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000; 407: 242-248.
60. Bikfalvi A. Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and the VEGF/VEGFR system. *Biochemical Pharmacology* 2004; 68: 1017-1021.
61. Shalaby R, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu X, Breitman ML. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1 deficient mice. *Nature* 1995; 376: 62.
62. Zachary I. Molecules in focus VEGF. *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30: 1169-1174.
63. Tamanini C, De Ambrogi M. ANGIogenesis in developing follicle and corpus luteum. *Reprod Domest Anim* 2004; 39: 206-216.
64. Monacci WT, Merrill MJ, Oldfield EF. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in normal rat tissues. *Am J Physiol* 1993; 264: 995-1002.
65. Thomas KA. VEGF, a potent and selective angiogenic agent. *J Biol Chemistry* 1996; 271: 603-606.
66. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia initiated angiogenesis. *Nature* 1992; 359: 843-845.
67. Bhisitkul RB. Vasular endothelial growth factor biology: clinical implications fo ocular treatments. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1542-1547.
68. Byrne AM. ANGIogenic And Cell Survival Functions Of Vascular Ednotehalial Growth Faktör (VEGF). *J Cel Mol Med* 2005; 9: 777-794.
69. Yazır Y. Vasküler endotel büyüme faktörü (Vegf): reseptörleri ve fonksiyonları. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 29: 128-136.
70. Ferrara N, Gerber H, Lecouter J. The biology of vegf and its receptors. *Nature* 2003; 9: 669-676.

71. Xie K, Wei D, Shi Q, Huang S. Constitutive and inducible expression and regulation of vascular endothelial growth factor. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2004; 15: 297-324.
72. Shafee N, Kaluz S, Ru N, Stanbridge EJ. PI3K/Akt activity has variable cell-specific effects on expression of HIF target genes, CA9 and VEGF, in human cancer cell lines. *Cancer Lett* 2009; 282: 109-115.
73. Semenza GL. Defining the role of hypoxia-inducible factor 1 in cancer biology and therapeutics. *Oncogene* 2010; 29: 625-634.
74. Semenza GL. Oxygen sensing, homeostasis, and disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 537-547.
75. Patiar S, Harris AL. Role of hypoxia-inducible factor-1 α as a cancer therapy target. *Endocrine-Related Cancer* 2006; 13: 61-75.
76. Semenza GL. Evaluation of HIF-1 inhibitors as anticancer agents. *Cancer Lett* 2007; 12: 853-859.
77. Weidemann A, Johnson RS. Biology of HIF-1 α . *Cell Death Differ* 2008; 15: 621-27.
78. Semenza GL, Neufeldt MK, Chi SM, Antonarakis SE. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 30 to the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 5680-5684.
79. Kelsey JL. Breast cancer epidemiology: Summary and future direction. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 256-263.
80. Manalo DJ, Rowan A, Lavoie T, Natarajan L, Kelly BD, Ye SQ, Garcia JG, and Semenza GL. Transcriptional regulation of vascular endothelial cell responses to hypoxia by HIF-1. *Blood* 2005; 105: 659-659.
81. Yusufoglu N. Akciğer Kanserinde Doku ve Serum VEGF, Angiopoietin-1 ve Angiopoietin-2 Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, 2011.

- 82.** Tsai YC, Lee CS, Chiu YW, Kuo HT, Lee SC, Hwang SJ. Angiopoietin-2 as a prognostic biomarker of major adverse cardiovascular events and all-cause mortality in chronic kidney disease. *PLoS One* 2015; 10: 0135181.
- 83.** Köksal B. Astımlı Cocuklarda Serum Angiopoietin-1, Angiopoietin-2, Vascular Endothelial Growth Faktör Tümör Nekrosis Faktör- α Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Yan Dal Uzmanlık Tezi, Ankara: Başkent Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, 2012.
- 84.** Soydiñ OH. Oral Mukozanın Prekanseroz Lezyonları ve Kanselerinde Diagnostik Önemi Olabilecek Damarsal Belirleyicilerin Araştırılması. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, Temel Onkoloji Bölümü, 2012.
- 85.** Fagianı E, Lorentz P, Kopfseim L, Chhristofori G. Angiopoietin-1 and -2 exert antagonistic functions in tumor angiogenesis, yet both induce lymphangiogenesis. *Cancer Res* 2011; 71: 5717-5727.
- 86.** Tavakkoli AS. Kararlı Koroner Arter Hastalarında Plazma Angiopoietin-1, Angiopoietin-2 ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Bölümü, 2008.
- 87.** Gu A, Shively JE. Angiopoietins-1 and -2 play opposing roles in endothelial sprouting of embryoid bodies in 3D culture and their receptor Tie-2 associates with the cell-cell adhesion molecule PECAM1. *Exp Cell Res* 2011; 317: 2171.
- 88.** Fang Y, LiC, Shao R, Yu H, Zhang Q ve Zhao L. Prognostic significance of the angiopoietin-2/angiopoietin-1 and angiopoietin-1/Tie-2 ratios for early sepsis in an emergency department. *Crit Care* 2015; 2015; 19: 367.
- 89.** Thomas M, Augustin HG. The role of the Angiopoietins in vascular morphogenesis. *ANGiogenesis* 2009; 12: 125-137.
- 90.** Van Meurs M, Küpers P, Ligtenberg JJ, Meertens JH, Molema G, Zijlsta JG. Angiopoietin signalling in critical illness – a future target? *Crit Care* 2009; 13: 207.
- 91.** Davis S, Aldrich TH, Jones PF. Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, by secretion-trap expression cloning. *Cell* 1996; 87: 1161–1169.

92. Witzenbichler B, Maisonpierre PC, Jones P, Yancopoulos GD, Isner JM. Chemotactic properties of angiopoietin-1 and -2, ligands for the endothelial-specific receptor tyrosine kinase Tie2. *J Biol Chem* 1998; 273: 18514–18521.
93. Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science* 1997; 277: 55–60.
94. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension published erratum appears. *Lancet* 1993; 341: 1447–1451.
95. Krein PM, Winston BW. Roles for insulin-like growth factor 1 and transforming growth factor- β in fibrotic lung disease. *Chest* 2002; 122: 289-293.
96. Engström E, Niklasson A, Wikland KA, Ewald U, Hellström A. The role of maternal factors, postnatal nutrition, weight gain, and gender in regulation of serum IGF-1 among preterm infants. *Pediatr Res* 2005; 57: 605-610.
97. Veness-Meehan KA, Moats-Staats BM, Price WA, Stiles AD. Reemergence of fetal pattern of insulin-like growth factor expression during hyperoxic rat lung injury. *Am J Respir Cell Moll Biol* 1997; 16: 538-548.
98. Cody JD, Hodson EM. Recombinant human erythropoietin versus placebo or no treatment for the anaemia of chronic kidney disease in people not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1: CD003266.
99. Lopez E, Beuchée A, Truffert P, Pouvreau N, Patkai J, Baud O, et al. Recombinant human erythropoietin in neonates: Guidelines for clinical practice from the French Society of Neonatology. *Arch Pediatr* 2015; 22: 1092–1097.
100. Gribar SC, Sodhi CP, Richardson WM. Reciprocal expression and signaling of TLR4 and TLR9 in the pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis. *J Immunol* 2009; 182: 636-646.
101. Faingold R, Daneman A, Tomlinson G. Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color doppler US. *Radiology* 2005; 235: 587-594.
102. Molik KA, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR, Engum SA, Grosfeld JL. Portal venous air: the poor prognosis persists. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1143-1145.

103. Dimmit RA, Lawrance R. Clinical management of necrotizing enterocolitis. *American Academy of Pediatrics* 2001; 2: 110-117.
104. Caplan M. Nekrotizing enterocolitis and short bowel syndrome. Gleason CA, Devaskar SU (eds). *Avery's diseases of the newborn*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2012: 1022-1029.
105. Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol* 2003; 8: 449-459.
106. Tansuğ N. Nekrotizan enterokolit ve tedavisi. *Sağlıkta Birikim Dergisi* 2006; 3: 22-31.
107. Hall NJ, Eaton S, Peters MJ. Mild controlled hypothermia in preterm neonates with advanced necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2010; 125: 300-308.
108. Diaco N, Diamandis Z, Borlongan C. Amniotic fluid-derived stem cells as an effective cell source for transplantation therapy in stroke. *Brain Circ* 2015; 1: 119.
109. Galindo LT, Filippo TR, Semedo P, Ariza CB, Moreira CM, Camara NO, et al. Mesenchymal stem cell therapy modulates the inflammatory response in experimental traumatic brain injury. *Neurol Res Int* 2011; 2011: 564089.
110. Rowart P, Erpicum P, Detry O, Weekers L, Gregoire C, Lechanteur C, et al. Mesenchymal stromal cell therapy in ischemia/reperfusion injury. *J Immunol Res* 2015; 2015: 602597.
111. Drucker NA. Stem cell therapy in necrotizing enterocolitis: Current state and future directions *Semin Pediatr Surg* 2018; 27: 57-64.
112. Guven A, Gundogdu G, Vurucu S. Medical ozone therapy reduces oxidative stress and intestinal damage in an experimental model of necrotizing enterocolitis in neonatal rats. *J Pediatr Surg* 2009; 44: 1730-1735.
113. Guven A, Gundogdu G, Uysal B. Hyperbaric oxygen therapy reduces the severity of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model. *J Pediatr Surg* 2009; 44: 534-540.

114. Hansen AR, Modi BP, Ching YA, Jacks T. Nekrotising enterocolitis. Hansen A, Puder M (eds). *Manual of Neonatal Surgical Intensive Care*, 2nd ed. Shelton: People's Medical Publishing House, 2009: 245-264.
115. Henry MC, Moss RL. Nekrotizing enterocolitis. *Annu Rev Med* 2009; 60: 111-124.
116. Carter BM, Holditch-Davis D. Risk factors for NEK in preterm infants: how race, gender and health status contribute. *Adv Neonatal Care* 2008; 8: 285-290.
117. Castro L, Yolton K, Haberman B. Bias in reported neurodevelopmental outcomes among extremely low birth weight survivors. *Pediatrics* 2004; 114: 404-410
118. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005; 115: 696-703.
119. Bradshaw WT. Nekrotizing enterocolitis etiology, presentation, management and outcomes. *J Perinat Neonat Nurs* 2009; 48: 87-94.
120. Pietz J, Achanti B, Lilien L, Clifford SE, Mehta S. Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a 20-year experience. *Pediatrics* 2007; 119: 164-170.
121. Barone G, Maggio L, Saracino A, Perri A, Romagnoli C, Zecca E. How to feed small for gestational age newborns. *Ital J Pediatrics* 2013; 39: 28.
122. Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, Gura KM, Simpser E, Compher C. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis. *J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 506-507.
123. Kamitsuka MD, Horton MK, Williams MA. The incidence of necrotizing enterocolitis after introducing standardized feeding schedules for infants between 1250 and 2500 grams and less than 35 weeks of gestation. *Pediatrics* 2000; 105: 379-384.
124. Terrin G, Passariello A, Canani RB, Manguso F, Paludetto R, Cascioli C. Minimal enteral feeding reduces the risk of sepsis in feed-intolerant very low birth weight newborns. *Acta Pædiatrica* 2009; 98: 31-35.

125. Sarı F, Dilmen U. Nekrotizan enterokolitte önleyici tedavi seçenekleri. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2012; 6: 121-128.
126. Patole S. Safety and efficacy of probiotics in the neonatal period. Presented at the Satellite Symposium; Sponsored by Nestle Nutrition Institute at the 52nd Annual Meeting of the European Society for Pediatric Research, New Castle, UK, 14th October 2011.
127. Canpolat FE, Yurdakök M, Korkmaz A, Yiğit S, Tekinalp G. Enteral granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of mild (stage I) necrotizing enterocolitis: a placebo-controlled pilot study. J Pediatr Surg 2006; 41: 1134-1138.
128. Reynolds RM, Thureen PJ. Special circumstances: trophic feeds, necrotizing enterocolitis and bronchopulmonary dysplasia. Semin Fetal Neonatal Med 2007; 12: 64-70.
129. Ledbetter DJ, Joyce AE, Dame C, Christensen RD, Zhao Y, DeMarco V, Juul SE. Erythropoietin acts as a trophic factor in neonatal rat intestine. Gut 2001; 49: 182–189.
130. Yurdakök B, Canpolat FE, Orhan D, Kale G. Effects of enteral insulin on hypoxic changes in a rat model of necrotizing enterocolitis. Indian Pediatr 2010; 47: 887-888.
131. Venkatesh MP, Abrams SA. Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2010; 10: CD007137.
132. Smith CG. In the critically ill, nothing-by-mouth infant, would enteral administration of simulated amniotic fluid improve feeding tolerance compared with the current practice of no therapy? An evidence-based review. Neonatal Netw 2011; 30: 105-115.
133. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: CD000503.
134. Canpolat FE, Yurdakök M, Ersin SC. Effects of enterally administered surfactant in a rat model of necrotizing enterocolitis. Neonatology 2012; 102: 53-58.

135. González-Rivera R, Culverhouse RC, Hamvas A, Tarr PI, Warner BB. The age of necrotizing enterocolitis onset: an application of Sartwell's incubation period model. *J Perinatol* 2011; 31: 519-523.
136. Llanos AR, Moss ME, Pinzón MC, Dye T, Sinkin RA, Kendig JW. Epidemiology of neonatal necrotising enterocolitis: a population- based study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002; 16: 342-349.
137. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001; 107: 1-8.
138. Yeo SL. NICU update: state of the science of NEK. *J Perinat Neonat Nurs* 2006; 20: 46-50.
139. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH. Nekrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *Perinatol* 2003; 23: 278-285.
140. Tayman C. Preterm Bebeklerde Nekrotizan Enterokolit için Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. *J Curr Pediatr* 2011; 9: 7-13
141. Onay SÖ. Yenidoğanlarda Nekrotizan Enterokolit ve Benzeri Klinik Tablolarda Serolojik Belirteçlerin Değerlendirilmesi, Yandal Uzmanlık Tezi: Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2012.
142. Catov JM, Nohr EA, Olsen J, Ness RB. Chronic hypertension related to risk for preterm and term small for gestational age births. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 290-296.
143. Bashiri A, Zmora E, Sheiner E, Hershkovitz R, Shoham-Vardi I, Mazor M. Maternal hypertensive disorders are an independent risk factor for the development of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Fetal Diagn Ther* 2003; 18: 404-407.
144. Hartung J, Kalache KD, Heyna C, Heling KS, Kuhlig M, Waurer R. Outcome of 60 neonates who had ARED flow prenatally compared with a matched control group of appropriate for gestational age preterm neonates. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 566-572.

145. Henry MC, Moss RL. Current issues in the management of necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2004; 28: 221-233.
146. Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: A prospective study. *Hypertension* 2008; 51: 1002-1009.
147. Ray JG, Burrows RF, Burrows EA, Vermeulen MJ. MOS HIP: McMaster outcome study of hypertension in pregnancy. *Early Hum Dev* 2001; 64: 129-143.
148. Roberts CL, Algert CS, Morris JM, Ford JB, Henderson-Smart DJ. Hypertensive disorders in pregnancy: a population-based study. *Med J Aust* 2005; 182: 332-335.
149. Özkan H, Cetinkaya M, Koksall N, Ozboyaci E, Ozboyaci A, Yapici S. Evaluation of premature newborns with necrotizing enterocolitis. *The Journal of Current Pediatrics* 2010; 18: 14-22.
150. Sürmeli ÖÖ. Yenidoğanlarda Nekrotizan Enterokolit Ve Benzeri Klinik Tablolarda Serolojik Belirteçlerin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, 2012.
151. Thompson AM, Bizzarro MJ. Nekrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention and management. *Drugs* 2008; 68: 1227-1238.
152. Patole S. Prevention and treatment of of necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Early Hum Dev* 2007; 83: 635-642.
153. Faye-Petersen OM. The placenta in preterm birth. *J Clin Pathol* 2008; 61: 1261-1275.
154. Fanaroff AA, Hack M, Walsh MC. The NICHD neonatal research network: changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Semin Perinatol* 2003; 27: 281–287.
155. De Plaen IG. Inflammatory signaling in necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 2013; 40: 109–124.

- 156.** Yan X. Lack of VEGFR-2 signaling causes maldevelopment of the intestinal microvasculature and facilitates necrotizing enterocolitis in neonatal mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver* 2016; 310: 716–725.
- 157.** Halpern MD, Denning PW. The role of intestinal epithelial barrier function in the development of NEK. *Tissue Barriers* 2015; 3: 1007-1017.
- 158.** Kumral A, Baskin H, Duman N, Yilmaz O, Tatli M, Ozer E, et al. Erythropoietin protects against necrotizing enterocolitis of newborn rats by the inhibiting nitric oxide formation. *Biol Neonate* 2003; 84: 325–329.
- 159.** Fauchère JC, Koller BM, Tschopp A, Dame C, Ruegger C, Bucher HU. Swiss Erythropoietin Neuroprotection Trial Group: Safety of early high-dose recombinant erythropoietin for neuroprotection in very preterm infants. *J Pediatr* 2015; 167: 52–7.
- 160.** Akisu M, Baka M, Huseyinov A, Kultursay N. The role of dietary supplementation with L-glutamine in inflammatory mediator release and intestinal injury in hypoxia/reoxygenation-induced experimental necrotizing enterocolitis. *Ann Nutr Metab* 2003; 47: 262–266.
- 161.** Seikku L, Rahkonen L, Tikkanen M, Hämäläinen E, Rahkonen P, Andersson S. Amniotic fluid erythropoietin and neonatal outcome in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction before 34 gestational weeks. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94: 288–294.
- 162.** Shiou SR, Yu Y, Chen S, Ciancio MJ, Petrof EO, Sun J, Claud EC. Erythropoietin protects intestinal epithelial barrier function and lowers the incidence of experimental neonatal necrotizing enterocolitis. *J Biol Chem* 2011; 286: 12123–12132.
- 163.** Wang H, Zhang L, Jin Y. A meta-analysis of the protective effect of recombinant human erythropoietin (rhEPO) for neuro-development in preterm infants. *Cell Biochem Biophys* 2015; 71: 795–802.
- 164.** Yu Y, Shiou SR, Guo Y, Lu L, Westerhoff M, Sun J, et al. Erythropoietin protects epithelial cells from excessive autophagy and apoptosis in experimental neonatal necrotizing enterocolitis. *PLoS One* 2013; 8: 69620.

- 165.** Shiou SR, Yu Y, Chen S, Ciancio MJ, Petrof EO, Sun J, Claud EC. Erythropoietin protects intestinal epithelial barrier function and lowers the incidence of experimental neonatal necrotizing enterocolitis. *J Biol Chem* 2011; 286: 12123–12132.
- 166.** Laderoute KR, Amin K, Calaoagan JM, Knapp M, Le T, Orduna J, et al. 5'-AMP-activated protein kinase (AMPK) is induced by low-oxygen and glucose deprivation conditions found in solidtumor microenvironments. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 5336-5347.
- 167.** Tepebaşı MY, Calapoğlu NŞ. Hipoksi ile indüklenen faktör-1 alfa (HIF-1 α) C111A gen polimorfizmi ile hemoglobin konsantrasyonu arasındaki ilişkinin araştırılması. *Med J SDU/SDÜ Tıp Fak Derg* 2016; 23: 53-59.
- 168.** Paez JG, Sellers WR. PI3K/PTEN/AKT pathway. *Cancer Treat Res* 2003; 115: 145-167.
- 169.** Bluher S, Kratzsch J, Kiess W. Insulin-like growth factor I, growth hormone and insulin in White adipose tissue. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 577.
- 170.** Nelson BA, Robinson KA, Buse MG. Insulin acutely regulates Munc18-c subcellular trafficking: altered response in insulin-resistant 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem* 2002; 277: 3809.
- 171.** Baregamian N. IGF-1 Protects Intestinal Epithelial Cells From Oxidative Stress-Induced Apoptosis. *J Surg Res* 2006; 136: 31–37.
- 172.** Gordon PV, Paxton JB, Herman AC, Carlisle EM, Fox NS. IGF-I accelerates ileal epithelial cell migration in culture and newborn mice and may be a mediator of steroid-induced maturation. *Pediatr Res* 2004; 55: 34.
- 173.** Ozen S, Akisu M, Baka M, Yalaz M, Sozmen EY, Berdeli A, Kultursay N. Insulin-like growth factor) attenuates apoptosis and mucosal damage in hypoxia/reoxygenation-induced intestinal injury. *Biol Neonate* 2005; 87: 911
- 174.** Gerber HP, Hillan KJ, Ryan AM, Kowalski J, Keller GA, Rangell L, et al. VEGF is required for growth and survival in neonatal mice. *Development* 1999; 126: 1149–1159.

175. Rossiter H, Barresi C, Ghannadan M, Gruber F, Mildner M, Fodinger D, Tschachler E. Inactivation of VEGF in mammary gland epithelium severely compromises mammary gland development and function. *FASEB J.* 2007; 21: 3994–4004.
176. Banyasz I, Bokodi G, Vasarhelyi B, Treszl A, Derzbach L, Szabo A, et al. Genetic polymorphisms for vascular endothelial growth factor in perinatal complications. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17: 266–270.
177. Cetinkaya M, Ozkan H, Koksall N. Maternal preeclampsia is associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Early Hum Dev* 2012; 88: 893–898.
178. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111: 649–658.
179. Downard CD, Grant SN, Matheson PJ, Guillaume AW, Debski R, Fallat ME, et al. Altered intestinal microcirculation is the critical event in the development of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2011; 46: 1023–1028.
180. Yu X, Radulescu A, Zorko N, Besner GE. Heparin-binding EGF-like growth factor increases intestinal microvascular blood flow in necrotizing enterocolitis. *Gastroenterology* 2009; 137: 221–230.
181. Sabnis A, Carrasco R. Intestinal Vascular Endothelial Growth Faktör is Decreased in Nekrotising Enterocolitis. *Neonatology* 2015; 107: 191–198.
182. Carrasco R. Federation of American Societies for Experimental Biology. Anaheim CA 2010; 1007: 3
183. Karatepe HO. The effect of vascular endothelial growth factor overexpression in experimental necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int* 2014; 30: 327–332
184. Adas G, Percem A, Adas M, Kemik O, Arikan S, Ustek D. VEGF-A and FGF gene therapy accelerate healing of ischemic colonic anastomoses (experimental study). *Int J Surg* 2011; 9: 467–471.
185. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen* 2008; 16: 585–601.

- 186.** Banyasz I, Bokodi G, Vasarhelyi B, Treszl A, Derzbach L, Szabo A, et al. Genetic polymorphisms for vascular endothelial growth factor in perinatal complications. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17: 266–270.



6. ÖZGEÇMİŞ

10.01.1983 tarihinde Tunceli Hozat ilçesinde doğdum. İlköğrenimimin bir kısmını Elazığ Cumhuriyet İlkokulu ve bir kısmını da Mersin Kayatepe İlkokulu'nda aldım. Ortaokul ve lise eğitimimi Mersin'de MTSO Anadolu Lisesinde tamamladım. Üniversite eğitimim için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2003 yılında başladım ve 2010 yılında mezun oldum. Mecburi hizmet için Siirt'e atandım. Yaklaşık 1 yıl Siirt'te mecburi hizmet görevimi yaptıktan sonra 2012 yılında Diyarbakır Dicle Üniversitesi Aile Hekimliği bölümünde uzmanlık eğitimime başladım. Yaklaşık bir yıl sonra buradaki eğitimime son verdim. 31.12.2013 tarihinde uzmanlık eğitimime Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda başladım. 2013-2018 yılları arasında uzmanlık eğitimimi tamamladım.