

**T.C.  
FATİH ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
NEONATOLOJİ BİLİM DALI**

**NEKROTİZAN ENTEROKOLİTTE SERUM AMİLOİD-A  
PROTEİN ve C5A SERUM DÜZEYLERİNİN TANI, TAKİP ve  
PROGNOZLA İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**Uzm. Dr. Cüneyt TAYMAN**

**Tez Danışmanı:  
Prof. Dr. M. Mansur TATLI**

**ANKARA -2010**

## TESEKKÜR

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Bilim Dalı'nda geçen yan dal uzmanlık eğitimim süresince, eğitimimde çok büyük katkı ve emekleri geçen değerli hocam Prof. Dr. M. Mansur Tatlı'ya ve diğer hocalarıma teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, tezimin kontrol ve düzeltme aşamasında yardımını esirgemeyen Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyesi değerli hocam Prof. Dr. Fatih Andıran 'a ve tüm yan dal eğitimi gören çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim. Her zaman manevi desteklerini aldığım çok sevdiğim eşim ve çocuklarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Cüneyt Tayman

# İÇİNDEKİLER

TESEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iv
TABLolar DİZİNİ .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT .....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Risk faktörleri .....	5
2.2. Patogenez .....	6
2.2.1. Prematürite.....	7
2.2.1.1. İmmatür intestinal motilite, sindirim ve bariyer fonksiyonu.....	7
2.2.1.2. İmmatür intestinal immunité .....	9
2.3. Hipoksik- iskemik hasar.....	11
2.4. Formula ile beslenme: .....	12
2.5. Anormal bakteriyel kolonizasyon ve infeksiyon: .....	13
2.6. Genetik .....	14
2.7. Vasoaktif ve inflamatuvar sitokinler.....	14
2.7.1. Nitrik oksit (NO).....	15
2.7.2. Endotelin- 1 (ET-1).....	15
2.7.3. Platelet Aktive edici faktör (PAF).....	16
2.7.4. Sitokinler.....	17
2.7.4. Reaktif oksijen radikalleri (ROR) .....	18
2.8. Klinik Bulgu ve Semptomlar .....	19
2.9. Tanı metodları .....	20
2.10. Tedavi .....	23
2.11. Korunma .....	25
2.12. Nekrotizan enterokolitle ilişkili komplikasyonlar .....	26
2.13. C-reaktif protein (CRP) .....	27

2.14. İnterlökin-6 (IL-6).....	28
2.15. Serum amiloid- a protein (SSA).....	28
2.16. Kompleman C5a .....	29
3. MATERYAL VE METOD.....	32
3.1. İstatistik Yöntem .....	34
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA .....	53
6. SONUÇ.....	64
7. KAYNAKLAR.....	66

## KISALTMALAR

AFP	: Akut faz proteinleri
ADDA	: Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı
C	: Kompleman
C/S	: Sezeryanla Doğum
CRP	: C- Reaktif Protein
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlığı
DDA	: Düşük Doğum Ağırlıklılı
EGF	: Epidermal Growth Faktör
ET-1	: Endotelin- 1
ET <sub>A</sub>	: ET-1 Kendine Özel Reseptörü
FMF	: Ailevi Akdeniz Ateşi
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Uyarıcı Faktör
GIS	: Gastrointestinal Sistem
Gİ	: Gastrointestinal
Ig	: İmmünglobülin
IFN- $\alpha$	: İnterferon Alfa
IL	: İnterlökin
I-R	: İskemi Reperfüzyon
İKK	: İnttrakraniyal Kanama
mRNA	: Messenger Ribonükleik Asit
NO	: Nitrik Oksit
NVY	: Normal Vajinal Doğum
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
PDA	: Patent Duktus Arteriozus
PAF	: Platelet Aktive Edici Faktör
PMN	: Polimorfonükleer Nötrofil
PT	: Protrombin Zamanı
PTT	: Parsiyel Tromboplastin Zamanı
RDS	: Respiratuvar Distres Sendromu

ROR	: Reaktif Oksijen Radikali
SOR	: Serbest Oksijen Radikali
SSA	: Serum Amyloid-A Protein
SİC	: Sistemik İnflamatuvar Cevap
TFF1–3	: Trefoil Faktör Peptid
TNF- $\alpha$	: Tümör Nekrozis Faktö Alfa
TGF	: Doku Büyüme Faktörü
TLR	: Toll Like Reseptör
YYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b>	Nekrotizan enterokolitin klinik bulguları.....	21
<b>Tablo 2.</b>	Nekrotizan enterokolit evrelemede Modifiye Bell kriterleri.....	23
<b>Tablo 3:</b>	Grupların dermografik verilerinin karşılaştırılması.....	39
<b>Tablo 4.</b>	Nekrotizan enterokolit hastaların evrelerine göre dermografik verilerinin karşılaştırılması.....	40
<b>Tablo 5.</b>	Nekrotizan enterokolitli hasta grubunda ölen ve sağ kalanların dermografik verilerinin değerlendirilmesi.....	41
<b>Tablo 6.</b>	Cerrahi tedavi olan ve olmayan hastaların dermografik verilerinin karşılaştırılması.....	42
<b>Tablo 7.</b>	Kontrol grubundaki hastalardan 3. gün alınan serum CRP, IL-6, SSA, C5a düzeyleri ile NEK grubundan alınan 0., 3., 7. gün alınan serum CRP, IL-6, SSA, C5a düzeyleri karşılaştırılması.....	43
<b>Tablo 8.</b>	Kontrol grubundaki serum CRP, IL-6, SSA, C5a düzeylerinin ile evre 2 ve 3 NEK grubundan alınan 0., 3., 7. gün alınan serum CRP, IL-6, SSA, C5a düzeylerinin karşılaştırılması .....	44
<b>Tablo 9.</b>	Ölen ve sağ kalan hastaların 0., 3., 7. günde alınan serum CRP, IL-6, SSA, C5a düzeylerinin karşılaştırılması.....	45
<b>Tablo 10.</b>	Cerrahi tedavi olan ve olmayan hastaların 0., 3., 7. günde alınan serum CRP, IL-6, SSA, C5a düzeylerinin karşılaştırılması .....	46
<b>Tablo 11.</b>	Perforasyona gidişi tahmin etmede kullanılan cut off değerini, sensitivite ve spesiviteyi gösteren değerler tablosu .....	49
<b>Tablo 12.</b>	Ölüme gidişi tahmin etmede kullanılan cut off değerini, sensitivite ve spesiviteyi gösteren değerler tablosu .....	51
<b>Tablo 13.</b>	NEK 0., 3., 7.gün C5a, SSA, IL-6, CRP değerlerinin birbirleriyle korelasyonu görülmektedir .....	52

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. NEK patofizyolojisi.....	6
Şekil 2. NEK'te Perforasyon gelişimini ön gören ROC eğrisi.....	48
Şekil 3. Ölüme gidişin değerlendirilmesi gösteren ROC eğrisi.....	50



# NEKROTİZAN ENTEROKOLİTTE SERUM AMİLOİD-A PROTEİN ve C5A SERUM DÜZEYLERİNİN TANI, TAKİP ve PROGNOZLA İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

## ÖZET

**Amaç:** Nekrotizan enterokolit (NEK), yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yenidoğanların en önemli gastrointestinal acillerinden birisi ve mortalite- morbiditenin önde gelen sebeplerindedir. Bu nedenle, NEK erken tanı ve tedavisinde kullanılabilecek biyokimyasal belirteçler gereklidir. Bu amaçla NEK tanısı konulan hastalarda serum amiloid-a protein (SSA) ve kompleman C5a serum düzeyleri seri bir şekilde bakıldı. Hastalığın erken tanısında biyomarker olarak kullanılabilirliği, takip ve prognoza katkısının değerlendirilmesi ve hastalık süreci boyunca diğer sık kullanılan akut faz reaktanları (CRP, IL-6) ile karşılaştırılması amaçlandı.

**Metod:** Gestasyonel haftaları ve kiloları birbirine denk olan preterm infantlar sağlıklı kontrol grubu (n=23), nekrotizan enterokolit (NEK) olan (n=22) hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubundan hayatlarının 3. Günü; NEK olan gruptan hastalık septomları başladığı gün (0. gün), 3.ve 7. gün serum amiloid-a protein, C5a, CRP, IL-6 serum düzeylerini ölçmek için kan alındı. Bulunan değerler kontrol ve NEK grubu arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** C5a, SSA, CRP, IL-6 NEK'li hastalarda kontrol grubuna göre belirgin olarak yükselmektedir ( $P<0,05$ ). NEK evreleri arasında bu değerler açısından belirgin farklılık yoktur ( $P>0,05$ ). Tüm parametreler incelendiğinde 0., 3., 7. günde perforasyonu göstermede sensitivite ve spesitivitesi en yüksek olan değişkenin C5a (cut off= 7,36-7,48, sensitivite % 88,9, spesivite %63,9, AUC=0,833;  $P=0,002$ ) olduğu bulundu. Ölüme gidişi tahmin etmede en etkili değer NEK 3.gün C5a (cut off=7,35 ng/ml, %100, %63,2, AUC=0,855; $P=0,003$ ) olduğu bulundu.

**Sonuç:** Nekrotizan enterokolitte cerrahi tedavi ihtiyacını ve ölüme gidişi değerlendirmede en etkili belirteç C5a'dır. Ancak yine de diğer parametrelerinde birlikte değerlendirilmesi duyarlılığı arttıracak, bu hastalık nedeniyle oluşabilecek ciddi morbiditeleri ve ölüm oranını azaltıcı önlemlerin zamanında alınmasına yol gösterecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Nekrotizan enterokolit, yenidoğan, SSA, C5a, tanı, prognoz

**DETERMINATION of SERUM AMYLOID-A and C5-A LEVELS in the  
DIAGNOSIS, FOLLOW UP and PROGNOSIS of NECROTIZING  
ENTEROCOLITIS**

**ABSTRACT**

**Objective:** Necrotizing enterocolitis (NEC), is one of the most important gastrointestinal emergency and one of the leading causes of morbidity and mortality of infants caring in neonatal intensive care units. Therefore, useful biochemical markers are required in the early diagnosis and early intervention of NEC. For this purpose, serum amyloid-A protein (SSA) and C5a are used and assessed as biomarkers for the early diagnosis, monitoring, and prognosis of disease by looking at a series of their serum levels, and compared with other more commonly used acute phase reactants (CRP, IL-6).

**Methods:** Preterm infants, whose gestational age and weight were equivalent to each other, were grouped as healthy control group (n = 23), necrotizing enterocolitis (NEC) (n = 22) and enrolled in the study. Serum amyloid-a protein, C5a, CRP, IL-6 levels were measured, on the third day of life for the control group and on the starting day (0.day), 3<sup>th</sup>.and 7<sup>th</sup> days of NEC patients. The values were compared between the control and NEC groups.

**Results:** C5a, SSA, CRP, IL-6 levels were significantly increased in NEC patients with compared to the control group (P <0.05). There was no significantly differences between NEC stages in terms of these values. When all parameters were considered, C5a was found to be the most sensitive and specific variables showing perforation on the 0<sup>th</sup>, 3<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup> day of NEC (cut off = 7,36 to 7,48 ng/ml, sensitivity 88,9%, 63,9% spesivity, AUC = 0.833; P = 0.002). C5a was found the most effective variable predicting mortality on the 3<sup>th</sup> day of NEC (cut off = 7.35 ng / ml, sensitivity 100%, spesivity 63,2%, AUC = 0.855, P = 0.003)

**Conclusion:** C5a is the most effective marker to predict surgical treatment and mortality for patients with necrotizing enterocolitis. However, its sensitivity and spesivity will increase, when evaluated with other parameters together. Serious morbidity and mortality of this disease may be prevented by taking mitigation measures in a timely manner.

**Key word:** necrotizing enterocolitis, newborn, SSA, C5a, diagnosis, prognosis

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nekrotizan enterokolit (NEK), yenidoğan yoğun bakım ünitlerinde (YYBÜ) yenidoğan infantların en önemli gastrointestinal acillerinden birisi ve mortalite-morbiditenin önde gelen sebeplerindendir (1). Bir asır önce tanımlanmasına rağmen hastalığın kesin etyolojisi ve patofizyolojisi halen net olarak açıklanamamaktadır (1). Prematürite, NEK gelişiminde en önemli risk faktörü olarak görülmekle birlikte, antenatal ve postnatal nedenlerin de eşlik ettiği multifaktöryel bir durum olduğu kabul edilmektedir. Antenatal ve neonatal bakımda ilerlemeler aşırı prematüre infantların yaşama şanslarının arttırmasına ve her yıl çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) doğanların sayısında artışa neden olmaktadır. Prematüre infantların bakımlarındaki gelişmelere rağmen NEK oranının halen sabit olduğu bildirilmektedir (1,2). NEK bu popülasyonda morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerinden olma özelliğini korumaktadır (2). Erken tanı ve optimal tedaviye rağmen tüm NEK'li infantların %25-33'ü ölmektedir. Aşırı prematüre ve ileri evre hastalığı olanlarda ve cerrahi müdahale gerektirenlerde ölüm oranı yüksektir. Ölüm oranının yüksek olmasına ek olarak NEK, prematürelde kısa ve uzun dönemli GIS ve nörogelişimsel morbiditelerin önemli nedenlerindendir (1,2).

Hastalığın medikal tedavisi sıklıkla yetersiz olması nedeniyle etkilenen barsak segmentinin cerrahi çıkarılması gerekebilmektedir. Cerrahi tedavi gerektiren bebeklerde (NEK'li infantların %20-40'ı); yara yeri ayrılması, intraabdominal apse, intestinal sitriktürler, kısa barsak sendromu ve uzun süreli komplikasyonları gibi cerrahi sonrası istenmeyen sonuçlar görülebilmektedir (1,3). Risk altındaki bu popülasyonun sayısının

artmaya devam etmesi NEK için etkili koruyucu stratejilerin ve tedavi seçeneklerine ihtiyacı arttırmıştır (2). Etkili erken tanı, koruma ve tedavi stratejilerinin oluşturulmaması NEK'ten ölenlerin sayısına ek olarak NEK'le ilişkili istenmeyen sonuçların benzer şekilde artmasına neden olacaktır (1). Bu nedenle güncel çalışmalar hastalığın erken tanısında yararlı olabilecek biyokimyasal belirteçler üzerinde yoğunlaşmaktadır (4).

Akut faz reaktanı olan serum amiloid-a protein (SSA) farklı hücrelerden (hepatosit, düz kas, endotel, monositler) hasara ve enfeksiyona karşı salgılanmaktadır. Birçok inflamatuvar süreçte görevli olan SSA aynı zamanda IL-8 gibi stokinlerinde salgılamasını da uyarılmaktadır (5). Yenidoğan sepsiste tanısında ve takibinde kullanılan çalışmalarda değerli ve güvenilir bir inflamatuvar belirteç olduğu olayın başlangıcında diğer biyokimyasal belirteçlerle karşılaştırıldığında sensitivitesinin yüksek olduğu bildirilmiştir (5-7). Ayrıca yapılan çalışmalar mortalitenin SSA düzeyi ile anlamlı ölçüde ters orantılı olduğunu bildirmektedir (5). Ancak NEK'te tanı, takipte ve prognozla ilişkili değeri bilinmemektedir. Bu konu ile ilgili çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Kompleman sistemi birçok inflamatuvar yol ile aktive edilebilmekte ve birçok farklı komponentlerden oluşmaktadır (5). Kompleman aktivasyon ürünlerinde biri olan ve 'anaflatoksin' olarak da adlandırılan C5a, proinflamatuvar değişiklikleri tetikleyen, lökositler için kemoatraktan görevi de olan güçlü inflamasyon mediatörüdür ve son zamanlarda üzerinde sıklıkla durulan bu komponentlerden biridir (5,8). Güncel çalışmalarda C5a gibi kompleman ürünlerinin enfeksiyon ve inflamasyonun eşlik ettiği durumlarda (sepsis, iskemi-reperfüzyon hasarı gibi) önemli rol aldığı ve bireyin immün

cevabında görevli olduđu belirtilmektedir (8). Kan dolařımında C5a dűzeylerinin artmıř olmasının zayıf prognoz, multiorgan yetmezliđi ve ۆlűmle iliřkili olduđunu belirten eriřkinlerde yapılan çalıřmalar mevcuttur (9,10). Ancak yenidođanlarda ۆzellikle NEK tanısı, takibi ve prognozu ile iliřkili deđeri bilinmemektedir ve bu konu ile ilgili çalıřmalara ihtiyaç olduđu gۆrűlmektedir.

Bu çalışmada amacımız;

—Preterm yenidođanlarda nekrotizan enterokolitte serum amiloid-a protein ve C5a serum dűzeylerinin tanı, takip ve prognozu ile iliřkisini deđerlendirmek,

—Serum amiloid-a protein ve C5a serum dűzeylerinin nekrotizan enterokolit erken tanısında biyomarker olarak kullanabilirliđini deđerlendirmek.

—Serum amiloid-a protein ve C5a serum dűzeylerini diğer sık kullanılan akut faz reaktanları (CRP, IL-6) ile karşılaştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Nekrotizan enterokolit (NEK), yenidoğan yoğun bakım ünitlerinde (YYBÜ) yenidoğan infantların en önemli gastrointestinal acillerinden birisi ve mortalite- morbiditenin önde gelen sebeplerindendir (1). Nekrotizan enterokolit term bebeklerde özel durumlar (konjenital anomaliler, asfiksi, konjenital kalp defektleri, karın duvarı defektleri, nöral tüp defektleri, polisitemi- hipervizkozite, intrauterin gelişme geriliği, kan değişimi, umbilikal ateryel katater gibi) haricinde nadir görülmekle birlikte asıl olarak prematüre infantların (sıklıkla doğum haftası <32, doğum kilosu <1500 gr) gastrointestinal sistemini (GIS) tutan ve barsakların inflamasyonu, mukozal ve/veya transmural nekrozu, bakteriyel invazyonu ile sonuçlanan bir hastalık sürecidir (2,11). Hastalığın başlangıcı sıklıkla hayatın ilk 3 ayında görülmekle birlikte, genellikle hayatın ilk 2 haftasında, erkek cinsiyette ve siyah ırkta artmış olarak görülmektedir (2). Nekrotizan enterokolit YYBÜ'lerine kabullerin yaklaşık %1-5'ini ve tüm ÇDDA (<1500 gram) infantların %5-10'unu etkilemektedir (2,3). Ancak aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) (<1000 gram) ve gestasyon haftası <28 olan bebekler hastalığa daha duyarlıdır (2,11).

Nekrotizan enterokolit dünya çapında önemli bir klinik problem olma özelliğini halen korumaktadır (12). NEK'li hastaların görülme sıklığını tahmin etmek zordur. Bölgelere göre insidansında farklılıklar olması, kurumlardaki kayıtların güvenilirliği ve kayıt dışı doğumlara bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir (13). Bazı ülkelerdeki NEK insidansları: Japonyada % 1-2, Avusturya'da % 7, Yunanistan'da % 10, Arjantin'de % 14 ve Hong Kong'da % 28 olarak bildiriliyorken, ABD'de 1000 canlı doğumda 1-3, Kanada'da 100 canlı doğumda 1,8 ve prevalansının ÇDDA infantların %7'si olduğu

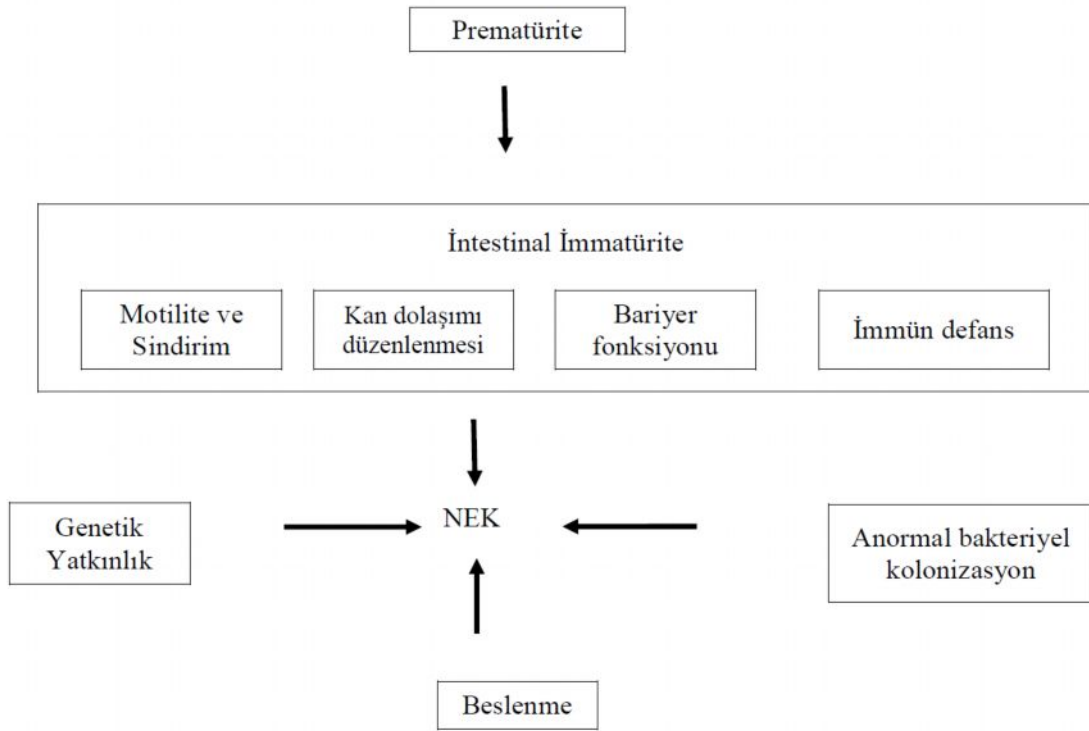
bildirilmiştir (1). Ülkemizde düşük doğum ağırlıklı bebeklerde NEK sıklığı çeşitli merkezlerde %11,2 olduğu bildirilmektedir (14).

## **2.1. Risk faktörleri**

Nekrotizan enterokolit gelişiminde en önemlirisk faktörü prematüritedir. Ancak risk faktörleri sadece bebeğe ait olmayıp anneye ilişkili risk faktörleri de mevcuttur. Fetal hipoksiye katkıda bulunan maternal faktörlerin preterm infantta NEK gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Annede sistolik kan basıncının yüksek olması (15), pre-eklampsi, eklampsi (16), infeksiyon (intrauterin, genitoüriner) (17), gebelik boyunca kokain kullanımı (18) preterm doğum açısından risk oluşturmakla birlikte bu sayılan faktörlerin hepsi siyah ırktaki kadınlarda (19) diğerlerine oranla daha sıklıkla görülmektedir. Nekrotizan enterokolit ile cinsiyet ve ırk arasında fark bulunamamıştır; ancak, erkek cinsiyette ve siyah ırkta artmış sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir (2). NEK gelişen bebeklerde öncesinde bakteriyemi ve sıklıkla geç-sepsis geliştiği, hastanede kaldığı sürece birden fazla nazokomiyal infeksiyon geçirenlerde NEK insidansının arttığı bildirilmiştir (20). ÇDDA'lı infantlar çoğunlukla solunum sıkıntısı nedeniyle mekanik ventilasyon tedavisine ihtiyaç duymaktadır. Solunum sıkıntısının kötüleşmesinin (PaO<sub>2</sub> ve saturasyonun düşmesi) hem NEK'e katkıda bulunduğu hem de NEK'in erken bulgusu olabileceği, uzamış mekanik ventilasyon tedavisinin sepsis ve nazokomiyal infeksiyon riskini artırması nedeniyle NEK gelişme riskini arttırdığı bildirilmektedir (20,21). Preterm infantlar çoğunlukla anemi nedeniyle eritrosit transfüzyonuna ihtiyaç göstermektedir. Ancak eritrosit transfüzyonu ile geç başlangıçlı NEK arasında ilişki olduğu, bunun transfüzyon sonrası preterm infantta normal vasküler hemostazisin bozulması ve hipoksi gelişmesi nedeniyle oluştuğu bildirilmektedir (22).

## 2.2. Patogenez

Nekrotizan enterokolitin kesin etyolojisi ve patogenezini belli olmamasına rağmen kompleks ve multifaktöryel bir hastalık olduğu kabul edilmektedir (2,23). En önemli faktör olan prematüriteye ek olarak hipoksik- iskemik hasar, formula mama ile beslenme ve patolojik bakterilerin kolonizasyonu diğer katkıda bulunan potansiyel faktörlerdir (1,2) (Şekil 1). Güncel çalışmalar genetik polimorfizmde perinatal dönemde NEK gibi ciddi morbiditelere katkıda olduğunu göstermektedir (1,24).



**Şekil 1.** NEK patofizyolojisi

Gastrointestinal motilite kaybı, mukozal bütünlüğün bozulması ve mukozal inflamasyon NEK'in ana bulguları olup, takibinde nekroz ve apoptozisle sonuçlanmaktadır (25,26,27). Platelet aktive edici faktör (PAF), sitokinler, nitrik oksit (NO), endotelin- 1 (ET-1), prostaglandinler, lokotrienler, reaktif oksijen radikalleri



(ROR) gibi birçok inflamatuvar ve vazoaaktif mediyatörler NEK'e neden olan final inflamatuvar yolda sinerjik ve santral rol almaktadırlar (18,28).

### **2.2.1. Prematürite**

Prematürite epidemiyolojik çalışmalarda sürekli bulunan ve NEK gelişiminde rol alan en önemli bağımsız faktördür (23). Nekrotizan enterokolitli infantların %90'dan fazlası düşük doğum ağırlıklıdır (DDA) ve daha erken postkonsepsiyonal yaşlarda daha sık ve ciddi hastalık görülmektedir (29). Prematüre bebeklerde bu artmış duyarlılık immatür mukozal bariyer ve bariyer cevabı, intestinal mikroflorada değişiklikler, artmış enteral volum nedeniyledir (30,31).

#### **2.2.1.1. İmmatür intestinal motilite, sindirim ve bariyer fonksiyonu**

İntestinal motilite barsak lümeninden intestinal mukozal bariyere sunulan antijenlerin temizlenmesinde çok önemli bir faktördür. İmmatür intesinal motilite ve sindirim, preterm infantları NEK'e yatkın hale getirmektedir (2,32). İmmatür motilite normal peristaltik aktivitenin değişmesine ve sonrasında anaerobik bakterilerin ince barsakta anormal çoğalmasına ve besinlerin malabsorbsiyonuna neden olmaktadır (31). Bozulmuş intestinal motiliteye ek olarak prematüre bebeklerde Gİ sistemde besinlerin sindirme ve emilim fonksiyonu henüz tam olarak gelişmemiştir; bu nedenle tam olarak sindirilememiş moleküller intestinal hasara katkıda bulunmaktadır (1,2,33,34).

İntestinal epitelyal bariyerin biyokimyasal ve yapısal bileşenleri immatür olması bakterilerin dokuların derinlerine kadar invaze olmasına ve enflamasyona neden olmaktadır. İntestinal epitelyum sıkı bağlantı noktaları (tight junction) ile birbirine bağlıdır ve preterm bebeklerde immatürdür (2,32,35). Prematüre bebeklerde özellikle

NEK tanısı alanlarda proteinler ve karbonhidrat gibi makromoleküllere geçirgenliğin arttığı gösterilmiştir (31,32). Enterositler istenmeyen patojenlerin veya toksinlerin intestinal lümeninden temizlenmesinde klor iyonlarını ve suyun sekresyonunu kullanmaktadırlar. İntestinal sekresyon ve emilim preterm bebeklerde gelişmemiştir (36). Bu nedenlerle patojenler ve toksinler etkili bir şekilde barsak lümeninden temizlenemediğinde zaten immatür olan intestinal bariyerden rahatlıkla dokulara geçebileceklerdir.

Goblet hücreleri ince ve kalın barsaklarda intestinal mukozayı kaplayarak kalın bir koruyucu katman oluşturan musin salgısını üretmektedirler. Bu mukus tabakası bakterilerin direkt olarak epitele bağlanmasını engellemekte ve üzerine yapışmış bakterinin temizlenmesini arttırmaktadır (32). Preterm bebeklerde goblet hücreleri immatürdür ve musin genlerinin ekspresyonu yeterli değildir (37). Ayrıca immatür barsakta mikrovilluslarda glikozilasyon olgulaşmamıştır. Bu nedenle mikropların tanıyarak yapışacağı karbonhidrat bölümlerinde glikozilasyonun yetersiz olması barsakta anormal bakteriyel kolonizasyona neden olacaktır. İmmatür mukus tabakası intestinal permeabiliteyi ve bakteriyel yapışmayı artıracak, intestinal epitelyal bariyerin bozulmasına neden olacak ve hasra duyarlılığı arttıracaktır (38).

Preterm bebeklerde intestinal epitelyal bariyerin bir parçası olan biyokimyasal savunma fonksiyonu tam değildir. Paneth hücreleri ince barsaklarda kriptlerin bazalinde yerleşmiş sekreter hücrelerdir. Bu hücreler lizozim, fosfolipaz A2 ve barsak absortif epitelinden de salgılanan antimikrobiyal peptidlerin (defensin  $\alpha$  ve  $\beta$ , katherisinler) salgınlamında görevlidirler (39,40). Bu sisteminde gerektiği gibi çalışmaması NEK oluşumuna katkıda bulunmaktadır.

Büyüme faktörleri ve reseptörleri sinyal transdüksiyonunda, barsakların gelişme ve olgunlaşmasında önemlidir ve immatür barsakta anormaldirler. Epidermal büyüme faktörü (EGF) barsakların gelişiminde en önemli trofik faktördür (32). EGF'nin salınan seviyeleri gestasyonel hafta ile direkt olarak doğru orantılıdır (41). Pretermelerde EGF salınımı ve reseptör ekspresyonu azalmıştır (29). Ayrıca cerrahi NEK'te EGF üretimiminin, serum ve tükürük salgısındaki EGF seviyelerini anlamlı ölçüde azaldığı bildirilmektedir (32).

İnfanların intestinal epitelyumunun hasara karşı cevabının erişkinler gibi olup olmadığı net değildir. Ancak hayvanlarda yapılan çalışmalarda epitelyum yenilenmesinin yavruarda erişkinlere göre daha yavaş olduğu gösterilmiştir. Aynı bulgu insan için düşünülecek olursa bebeklerde hasarlı intestinal mukoza yenilenmesinin erişkinlere göre daha yavaş olabileceği söylenebilir (12,32). Trefoil faktör peptid (TFF1-3) intestinal mukozada koruyucu görevin bir parçasıdır ve epitelyal tamirde, korunmada ve yenilenmede temel rolü üstlenmektedir (32,42). Güncel çalışmalarda prematür barsakta NEK cevabına karşı TFF1-3 ekspresyonunun yetersiz olduğunu ve NEK'te görülen mukozal hasara karşı yetersiz proliferatif cevap verdiğini göstermiştir. Bu nedenle mukozanın yetersiz resusitasyonu NEK'te barsak hasarına neden olan kaskada katkıda bulunacaktır (12).

#### **2.2.1.2. İmmatür intestinal immunité**

Yenidoğan immün sistemi matür değildir. Doğum sonrası değişiklikler neticesinde steril olan Gİ kanal bakterilerle kolonize olmaya başlamaktadır (12,38). Doğum süresince bakterilere maruziyet, anne cildine temas, anne sütündeki immünolojik faktörlerin varlığı infant barsağının ve barsakla ilişkili immün sistemin maturasyonunu uyarmada

anahtar rol almaktadır (38,43). Doğuştan gelen ve adaptif immün savunma sistemi, gelişen neonatta anormaldir (1,12,38). İNFLAMATUVAR uyarıya karşı cevabın azalmış olması bakterilerin aşırı çoğalmasına izin vererek NEK patofizyolojisine katkıda bulunmaktadır. Yenidoğanlarda T helper hücreler çoğunluktur ve interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )'a yeterince cevap vermemektedirler (44). Ayrıca yenidoğanların makrofajları lipopolisakkaritlerle karşılaşınca proinflatuvur sitokinleri (Tmor nekrozis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), interleukin-12 (IL-12)) retme fonksiyonları yetersizdir (44). Neonatal monositlerin ve T hücrelerin anti-inflatuvur sitokinleri (interleukin-10 (IL-10), TGF- $\beta$ ) retmeleri gelişimsel olarak geikmiştir (45). Preterm bebeklerde polimorfonkler nötrofillerin (PMN) sayısı daha düşük ve makrofajların respiratuvur burst aktivasyonu azalmıştır. PMN'lerin stres oluşturan durumlarda normal fagositler gibi fagositik ve mikrobisidal aktiviteler gösteremedikleri; kemotaktik ve adezyon kapasitelerinin azalmış olduğu görülmektedir (46). Yenidoğanlarda intestinal lenfositlerin (B ve T hücreler) sayısı azdır ve hayatın ilk 3-4 haftasında erişkin seviyelerine ulaşmaktadır. Ayrıca yenidoğanlarda barsakta sekretuvur Ig A ve Ig G sentezi mitojenlere karşı önemli lde azalmıştır. Bu nedenlerle inflamatuvur cevabın gelişimsel immatüritesi çevresel strese maruz kalan hücrelerde apoptozise duyarlılığı arttıracaktır (12). Bazı çalışmalarda immatür intestinal hücrelerin patolojik uyarılara karşı artmış cevap verme eğiliminde olduğunu önermektedir. Kontrolsüz inflamasyon intestinal bariyer hasarına, patojenlerin translokasyonuna ve doku hasarına neden olmaktadır.

### 2.3. Hipoksik- iskemik hasar

Nekrotizan enterokolitin patolojik bulguları iskemik olaylarla (perinatal asfiksi gibi) ilişkilidir (1,2,12). Nekrotizan enterokolit sıklıkla distal ileum ve proksimal kolonda görülmektedir. Barsağın bu bölgelerini superior ve inferior mezenterik arterleri kanlandırmaktadır. Hipoksi durumunda kan akımının yeniden düzenlenerek özellikle ileokolik bölgede iskemiye neden olduğu düşünülmektedir (1,35). Kan akımının daha az vital özellikli organlardan kalp ve beyin gibi vital organlara doğru yeniden düzenlenmesine 'dalma refleksi'adı verilmektedir. Sonrasında meydana gelen reperfüzyon proinflamatuvar yolun aktive olmasına ve sonuç olarak mukozal bariyerin hasarına, bakteriyel invazyona ve translokasyona, neden olmaktadır (1,2,12).

Preterm infantlar vasküler rezistansı sağlayan sistemin yeterince gelişmemesi nedeniyle hipoksiye ve intestinal iskemiye çok duyarlıdırlar (35). Yenidoğanda intestinal kan dolaşımının en önemli ayırıcı özelliği endotelin-1 (ET-1) ile karşılaştırıldığında endotel kaynaklı nitrik oksit (NO) salınımının fazla olması nedeniyle vasküler rezistansın düşük olmasıdır (35,47). Ayrıca kardiovasküler stres atakları süresince, infantlar intestinal kan akımını arttıramazlar (48). Çünkü infantta hipotansiyona karşı kan akımı-basınç otheregölasyonu bozuktur. Sonuç olarak dokuda hipoksi oluşmaktadır. Hipoksi vazokonstrüktör özellikli ET-1'in üretimini arttırmakta, iskemi-reperfüzyon endotel kaynaklı vazodilatatör NO'nun üretimini bozmaktadır (35,47). Bu nedenle, iskemik olayı takiben yenidoğan barsağında ortaya çıkan ET-1 ile NO arasındaki dengesizlik intestinal iskeminin daha da kötüleşmesine neden olmaktadır (12,35). Ancak güncel çalışmalarda prematüritenin, hızlı beslenmenin, anormal

intestinal kolonizasyonunun ve inflamatuvar mediyatörlerin iskemiden daha etkili olduğu bildirilmektedir (31).

#### **2.4. Formula ile beslenme:**

Enteral yoldan beslenmeyle NEK vakalarının %90–95’inde kesin bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Özellikle beslenmeye başlanan, beslenmesi önceden kesilmiş olup tekrar başlanan ya da beslenme volumü hızlı arttırılan bebeklerde NEK riskinin arttığı bildirilmektedir (1,23,12). Kesin mekanizması net anlaşılmasa da, enteral beslenmenin mukozal bütünlüğü, kan akımını, motoliteyi bozarak ve bakteriler için substrat sağlama yoluyla NEK gelişiminde etkili olduğu bildirilmektedir (1,23,48). Yenidoğan Gİ kanalı doğumda steril olmasına rağmen bakteriyel kolonizasyon saatler içinde oluşmaktadır (48). Annenin vajinal florası ile temas bu kolonizasyonu başlatmakta ve sonrasında oral beslenme ve çevreyle temas etme kolonizasyonu daha da arttırmaktadır (1,48). Anne sütü ile beslenen bebeklerde formula ile beslenenlere göre 10 kat daha az NEK görüldüğü bildirilmektedir. Bu da anne sütünün immüniteyi, inflamasyonu ve mukozal korunmayı etkileyen birçok biyoaktif faktörleri içerdiğini akla getirmektedir (12). Anne sütü sekretuar Ig A, lökositler, musin, lizozim, sitokinler; laktoferrin, büyüme faktörleri, enzimler, oligosakkaridler ve poliansature yağ asitleri gibi ticari olarak satılan formülalarda bulunmayan immünomodilatör faktörleri içermektedir (1,12,43). Bu faktörler mukozal korumayı uyarmada ve potansiyel pro-inflamatuvar sitokinlerin ve fosfolipidlerin notralizasyonunda rol almaktadırlar (43).

## 2.5. Anormal bakteriyel kolonizasyon ve infeksiyon:

Nekrotizan enterokolitin belgelenmiş epidemileri ve sıkı infeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmasını takiben sıklığı ve şiddetinde iyileşme olması NEK patogenezinde infeksiyonun rolünü doğrulamaktadır (23). Ayrıca, sıklıkla NEK ile ilişkili olarak etkilenen bağırsak bölgelerinde (ileum ve proksimal kolon) çok yüksek oranda bakteri yükü olduğu görülmektedir (12). Ek olarak, NEK vakalarından hiçbirinin in-utero saptanmamış olması, NEK patofizyolojisinde bakteri kolonizasyonu önemini desteklemektedir (1,12).

Çeşitli bakteri ve viral türlerin NEK salgınları ile ilişkisi olsa da (*Clostridium sp*, *Klebsiella sp*, *Staphylococcus epidermis*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Rotavirus*, *coronavirüs*, *coxsakie B2*), etken olan tek bir patojen saptanamamıştır (49). Yoğun bakım ünitesindeki prematüre infantlar her gün nozokomiyal flora ile karşılaşmaları, sıklıkla antibiyotik ve steroid tedavisi almaları nedeniyle patolojik bakteriler tarafından intestinal anormal kolonizasyona özellikle duyarlıdırlar (50).

İntestinal kolonizasyon paterni enteral beslenmenin türüne göre de değişmektedir (51). Anne sütü ile beslenen infantların barsaklarında çok sayıda koruyucu gram-pozitif *Bifdobacteria* olmakla birlikte formüle ile beslenen bebeklerde ağırlıklı olarak potansiyel patojen özellikli gram-negatif *Enterobacteri*'ların kolonize olduğu görülmektedir (51). Gram-pozitif bakteriler karbonhidrat metabolizması sonrasında barsaktan rahatlıkla emilen laktik asit üretirken, gram-negatif bakteriler laktozu barsakta distansiyon oluşturan, intraluminal basıncı arttıran, mukozal kan akımını azaltan ve pnomatosis intestinalis oluşturan hidrojen, karbon-dioksit ve organik asitlere fermente etmektedir (51).

Kommensal bakteriler bariyer fonksiyonu, sindirim ve angiogenez için gerekli genlerin ekspresyonunu düzenlemek için memeli barsağı ile simbiyotik ilişki kurmaktadır (30,52). Kommensal bakteriler inflamatuvar yolların inhibe edilmesinde, homeostazisin devamlılığının sağlanmasında, enzimlerin aktivitesinin ve intestinal motilitenin düzenlenmesinde, intestinal epitelyal lenfositlerin gelişimi gibi immün sistemin gelişmesinde rol almaktadırlar (30). Yapılan çalışmalar *Lactobacilli* ve *Bifidobacteria* gibi fakültatif anaerob bakterilerle erken dönemde kolonizasyonunun ÇDDA bebeklerde NEK gelişme riskini azalttığını gösterilmiştir (53).

## **2.6. Genetik**

Necrotizan enterokolit gelişiminde yatkınlık oluşturacak genetik faktörlerin araştırılması bu hastalığa riskli infantlar için koruyucu stratejilere ya da spesifik tedaviye olanak verecektir. Genetik varyansın varlığı inflamatuvar uyarıya karşı sitokin cevabının kişiler arasında çeşitlilik oluşmasına katkıda bulunmaktadır (24). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde CD14, Toll like reseptör 4'ün genetik polimorfizminin NEK ile ilişkili olduğu söylenmektedir (54). NEK'li ÇDDA'lı bebeklerde IL-4 reseptör  $\alpha$ - zincir mutant alelinin daha az olduğu gösterilmiştir (24). Nekrotizan enterokolit gelişme riskinin IL-18<sup>607</sup> AA genotipinin sıklığı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. AA genotipinin sıklığı evre 1 ve 2 NEK ile karşılaştırıldığında evre 3 NEK'te anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (24).

## **2.7. Vasoaktif ve inflamatuvar sitokinler**

İnflamatuvar mediatörler vücudu invaze olan organizmalardan korumakla sorumludurlar ve NEK patogenezinde önemli rol almaktadırlar (12). İnflamasyon



bakteri hücre duvar ürünleri, endotoksin, iskemi-reperfüzyon gibi çeşitli faktörler tarafından başlatılabilmektedir (35,38). Biyolojik aktif fosfolipidler, sitokinler, araşidonik asit metabolizma ürünleri, vazoaktif mediyatörler, reaktif O<sub>2</sub> radikallerinin (ROR) immatür ve hasarlı Gİ hücrelerinden ve inflamatuvar hücrelerden salınımı inflamatuvar cevabı arttırmakta; doku hasarına ve NEK oluşumuna katkıda bulunmaktadır (35,38).

### **2.7.1. Nitrik oksit (NO)**

NO, Gİ kanalda intestinal düz kasların relaksasyonu, barsak kan akımını, mukozal permeabilite, intestinal motilite ve mukozal korunmanın düzenlenmesinde, platelet agregasyonunu ve lökosit adezyonunun inhibisyonunda rol almaktadır (55). NO'nin en hızlı biyolojik reaksiyonu süperoksitle etkileşime girerek güçlü oksidan özellikli peroksinitriti oluşturmasıdır (56). Peroksinitrit, inflamatuvar bölgelerde üretilerek, özellikle lipid peroksidasyonu yoluyla doku hasarına aracılık etmekle görevlidir (56). NO ve peroksinitrit antimikrobiyal özelliklere sahip olmakla birlikte, aşırı miktarda üretildiklerinde (endotoksemi, iskemi- reperfüzyon gibi olayları takiben) bakteriyel translokasyonu kolaylaştırmaktadır (55). Hastalığın erken evreleri süresince NO üretimin kontrolü yeterince sağlanamadığı bildirilmektedir. Sonuç olarak bozulmuş intestinal kan akımı, iskemik hasar, sıkı bağlantı noktalarının (tight junction) ayrılması, enterosit hücrelerinde hasar ve iyileşmede azalma tipik olarak NEK'te görülmektedir (56).

### **2.7.2. Endotelin- 1 (ET-1)**

ET-1, güçlü vazokonstrüktör ajandır. Sürekli salınmakla birlikte, barsakta kan akımında azalma, hipoksi ve inflamatuvar sitokinler gibi birçok değişik uyarı ile salınımı artmaktadır. ET-1 kendine özel reseptörü (ET<sub>A</sub>) ile etkileşerek saatlerce süren derin iskemiye neden olabilmektedir (47). Güncel çalışmalarda ET-1'in NEK'le ilişkisi olduğu ve NEK'in histolojik kanıtı olarak preterm barsakta ET-1'in doku miktarının yüksek olduğu gösterilmiştir (57). Ayrıca histolojik olarak NEK bulguları görülen barsak parçalarından elde edilen arteriollerde vazokonstrüksiyon olduğu ve bunun ET<sub>A</sub> reseptörünün bloke edilmesi ile geri döndüğü gösterilmiştir (57).

### **2.7.3. Platelet Aktive edici faktör (PAF)**

PAF güçlü proinflamatuvar etkili olan endojen bir fosfolipiddir ve nötrofil, makrofaj, endotel hücreler, enterositlerden endotoksin ve hipoksiye cevap olarak sentezlenmektedir (38,38). Yenidoğanlarda PAF sentez yolu aktivitesi artmış, PAF'ı yıkan PAF-asetilhidrolaz enzimi aktivitesi azalmıştır (29). Bu dengesizlik yeterli immün uyarı gelişmeden önce artmış PAF cevabına karşı yenidoğanı riskli duruma getirmektedir (29). PAF birçok hücrelerde yer alan PAF reseptörüne bağlanarak etkisini göstermektedir (58). İlginç olarak PAF reseptörleri NEK'in en sık görüldüğü barsak bölgesi olan ileumda bol miktarda bulunmaktadır. Reseptör uyarıldıktan sonra Tümör nekrozis faktör-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), ET- 1, IL- 1, IL- 6 ve IL- 8 gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımı artmaktadır. Ayrıca PAF kaspaz aktivasyonu ve apoptozisle sonuçlanan yolu aktive etmektedir (58). Yapılan çalışmalarda NEK'li bebeklerde PAF seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (25). PAF üretiminin artması inflamatuvar mediyatörlerin

salınımının artmasına ve sonuç olarak mezenterik iskemi, hasar ve klinik olarak NEK oluşmasının neden olmaktadır (32,48).

#### **2.7.4. Sitokinler**

Pro-inflamatuvar sitokinler inflamatuvar uyarıya cevap olarak üretilen ve infeksiyon ve hasar varlığında çevreleyen doku ile iletişimi sağlayan çok fonksiyonlu proteinlerdir. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12 ve IL-18 gibi pek çok pro-inflamatuvar sitokin NEK'te konakçıda lokal savunmada immün cevabın aktivasyonu ve güçlenmesi yoluyla inflamatuvar hücrelerin toplanmasını sağlamaktadır. Anti-inflamatuvar sitokinler konakçı inflamatuvar cevabını düzenlemektedir. Eğer anti-inflamatuvar sitokinler amaçlarına ulaşamazlarsa pro-inflamatuvar sitokinler devam ederek sonuçta doku hasarı meydana gelmektedir. IL-4 ve IL-10 NEK'te gösterilen anti-inflamatuvar sitokinlerdir (12,25,59).

Nekrotizan enterokolitli bebeklerde TNF-  $\alpha$ 'nın plazmada arttığı saptanmıştır. Ayrıca NEK nedeniyle tedavi gören infantların asit sıvılarında TNF- $\alpha$  yanında IL-1 ve IL-6 seviyelerinin de arttığı bulunmuştur. NEK nedeniyle barsak rezeksiyonu yapılan infantların çıkarılan dokularında TNF- $\alpha$ , IL-1 mRNA seviyelerinin arttığı gösterilmişse de cerrahi anastomoz yapılan bölgede bu sitokinlerin miktarının az olduğu bulunmuştur. NEK'li bebeklerde IL-6'nın plazma seviyelerinin arttığı ancak bu düzeylerin ciddi hastalığı olanlarda ve hastalıktan ölenlerde daha da yüksek düzeyde olduğu görülmüştür. Ayrıca ileri düzeyde NEK'li infantların gaytalarında IL-6 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. NEK gelişiminde önemli olan IL-18 ve IL-12 gibi sitokinlerin NEK fare modelinde mRNA ekspresyonunun arttığı ve doku hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12,38,59).

IL-10 gibi anti-inflamatuvar mediatörlerin mononükleer hücrelerden üretimi yenidoğan döneminde azaldığı ve preterm bebeklerde termlerden daha da az olduğu bildirilmiştir (12,38). Ciddi NEK'te IL-10 düzeyinin anlamlı ölçüde arttığı, IL-10'nun metalloproteinazların üretimini azalttığı ve NO sentetaz mRNA'sını baskıladığı, ince barsak, karaciğer ve serumda NO ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (12). IL-10 seviyesinin ciddi NEK te artmış olması inflamatuvar sitokinler azaltmak için vücudun cevabı olabileceği düşünülmektedir (12,38,59).

Matriks metalloproteinazları ekstrasellüler matriksi yıkabilme yeteneğine sahip çinko bağımlı endopeptidazlardır. Nekrotizan enteroklit patolojik olarak yoğun lökosit, monosit, makrofaj ve nötrofil infiltrasyonu ile birlikte doku hasarı, hücrel apoptoz ve nekroz ile karakterizdir. Matriks metalloproteinazlarının NEK'te ki bu doklu yıkımında önemli rol aldıkları gösterilmiştir. Ayrıca TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  gibi NEK'te önemli inflamatuvar mediatörlerin, matriks metalloproteinazlarının üretimini arttırdığı gösterilmiştir (38).

#### **2.7.4. Reaktif oksijen radikalleri (ROR)**

İskemi veya hipoksi intestinal mukozal bütünlüğü bozarak etkili olan ve NEK gelişimine katkıda bulunan önemli faktörlerdir. Hipoksidede kan akımı kas-iskelet sistemi ve barsaklar gibi non-vital organlardan kalp ve beyin gibi vital organlara doğru tekrardan dağılmaktadır (2,12). Barsaklarda kan akımının tekrar geri dönmesi sonrasında serbest O<sub>2</sub> radikallerinin (SOR) üretimi ile sonuçlanan reperfüzyon meydana gelmektedir. Reperfüzyon sonrası oluşan SOR'leri barsak doku hasarının artmasına neden olmaktadır. Barsakta ROR'lerinin en önemli endojen kaynağı ksantin

dehidrogenaz/ksantin oksidaz sistemidir ve ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza dönmüşümü intestinal reperfüzyon hasarında merkezi rol almaktadırlar (12).

## **2.8. Klinik Bulgu ve Semptomlar**

NEK asıl olarak gastrointestinal kanalı etkilese de ciddi vakalarda derin sistemik etkiler de izlenmektedir. Terminal ileum ve proximal kolon, jejunum, çekum en sık etkilenen bölgeler olmakla birlikte mide dâhil Gİ kanalın herhangi bir segmenti hastalıktan etkilenebilmektedir. Barsak duvar nekrozunun ciddiyeti bir barsak segmentinin küçük lokalize mukozal nekrozundan, çok ciddi vakalarda tüm ince barsak ve kolonun transmural nekrozuna kadar değişebilmektedir (1,2,12).

Hastalığın başlama yaşı gestasyonel hafta ile ters orantılıdır, ancak term bebeklerde sıklıkla hayatın ilk birkaç gününde bulgu verebilmektedir (1,2). Hastalığın başlangıcı aniden birkaç saat içinde olabileceği gibi birkaç günlük beslenme intoleransını da izleyebilmektedir (12). Başlangıç semptomları net olmasa da; beslenme intoleransı (gastrik rezidüler, safralı kusma), kanlı ishal, vücut ısısı düzensizliği, letarji, apne, saturasyon düşüklüğü, iritabilite, ısı düzensizliği, bradikardi, periferel dolaşım bozukluğu, mide boşalmasında gecikme, barsak seslerinin alınmaması, ileus, abdominal distansiyon veya duyarlılık ve renk değişikliği, solunum distressi gibi semptomlarla başlayabilmektedir (Tablo 1) (1,2). Hastalığın erken bulguları spesifik olmaması başlangıçta NEK'ten önce sepsisten şüphelenilmesine neden olmaktadır. Hastalığın çok ileri evrelerinde Gİ sistem kanaması, inflamasyon, bakteriel aşırı çoğalma, ince barsağın birden fazla segmentini içeren dilatasyonla birlikte intestinal distansiyon, intestinal perforasyon, koagülatif nekroz, hipotansiyon, septik şok, pnömoperitoneum ve intraabdominal sıvı gibi patolojik bulgular görülebilmektedir (1,2,12,48).

## 2.9. Tanı Metodları

Nekrotizan enterokolitin tanısı klinik olarak şüphelenilen vakaların radyolojik ve laboratuvar bulguları ile desteklenmesi temeline dayanır. Barsak iskemisinin, mukozal inflamasyon/nekrozun veya cerrahi ihtiyacı/barsak rezeksiyonu gerektiren ileri evrelere ulaşmanın erken tanısı korunmada esastır (1,2,12).

Laboratuvar bulguları nötropeni, trombositopeni, hiponatremi, hiperglisemi, metabolik asidoz, kuagülasyon bozuklukları (PT, PTT'de uzama, fibrinojende azalma), kan- idrar ve gaitada bakteri veya infeksiyon göstergelerinin bulunması gibi spesifik olmayan anormal laboratuvar bulgularını içerebilmektedir (Tablo 1) (1,2,12).

Nekrotizan enterokolitin tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri düz karın grafisi ve abdominal ultrasonografidir. Ancak Gİ kanalın değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans incelemesi kullanılmışsa da bunların klinik pratikte kullanımı yararlı bulunmamıştır. Şüpheli vakalarda ilk tercih düz karın grafisidir. Ayrıca lateral dekübit ve yan karın grafileri de barsak tutlumunun derece ve yaygınlığını göstermede kullanılabilir. Radyolojik bulgular, barsaklarda dilatasyon, dilate barsak lümenlerinde fiksasyonun varlığı, intestinal duvarın kalınlaşması, asit, pnmatosis intestinalis ve çok ciddi NEK'te portal venede hava görülmesi, pnomoperitoneum, perforasyon sonrası serbest hava olarak sayılabilmektedir (60) (Tablo 1). Ultrasonografi düz grafiler kadar bilgi vermemesi nedeniyle tanıda rutin olarak kullanılmamaktadır. Ultrasonografi intramural, portal venoz, serbest intraperitoneal gaz, intraabdominal sıvı, barsak duvar kalınlaşması, barsak perfüzyonunu gösterebilmektedir (60).

**Tablo 1.** Nekrotizan enterokolittin klinik bulguları

<b>Semptom ve Bulgular</b>	<b>Laboratuvar anormallikleri</b>	<b>Radyografik anormallikler</b>
Apne, Bradikardi	Metabolik asidoz	İntestinal dilatasyon
O <sub>2</sub> desaturasyonu	Torombositopeni,	Fikse dilate loplara
Letarji, İrritabilite	Lokositoz, lokopeni	İntestinal duvar kalınlaşması
Isı düzensizliği	Metabolik bozukluklar	Asit
Abdominal distansiyon, duyarlılık	Asid- baz dengesizliği	Pnomatosiz intestinalis
Barsak sesleri alınmaması	Kuagülopati	Portal vende hava
Beslenme intoleransı	Akut faz protein yüksekliği	Pnomoperitonyum
Abdominal duvar sellüiti		
Kusma, gastrik rezidüde artma		
Kanlı gayta		

Nekrotizan enterokolit tanısında CRP, IL-6 gibi pek çok akut faz proteinin ve sitokin de kullanılmıştır. Ancak hiçbirisi tam olarak hastalığın tanısını koydurmada ve prognozu belirlemede etkili bulunmamıştır (61,62). Barsak iskemisinin veya NEK'in erken tanısında kullanılan deneysel ve kliniksel metodlar: Serum hexosaminidase, plazma amylin, serum cytosolic  $\beta$ -glucosidase aktivitesi, plazma pro- ve anti-inflammatuvar sitokinler, serum kreatinine kinaze izoenzimler, serebro-splanknik oksijenasyon oranı, GI tonometri, rektosigmoid pH monitorizasyonu, üriner EGF, D-laktat, tromboksan, nefeste hidrojen olarak sıralanabilir. Ancak bu testler yüksek harcamalar, uzman uygulayıcı gerektirmesi veya özellikle NEK'in erken evrelerinde

tanı ve tarama özelliklerinin zayıf olması nedeniyle çok sık klinik kullanımları mevcut değildir (12,62).

Nekrotizan enterokolit tanısı konulduktan sonra hastalığın evrelemede kullanılacak objektif kriterler Bell ve arkadaşları tarafından 1978 yılında önerilmiştir (63). Sonrasında Kleigman ve Walsh modifiye Bell evreleme sistemini oluşturmuşlardır (64). Buna göre evreIA, B (şüpheli), evreIIA (hafif NEK), evreIIB (orta NEK), evreIIIA, B (ileri evre NEK) olarak sınıflanmıştır (64). Bell evreleme kriterleri NEK tedavisinde yol göstermede kullanılmaktadır (Tablo 2).



**Tablo 2.** Nekrotizan enterokolit evrelemede Modifiye Bell kriterleri

NEK Evre	Sistemik bulgular	Abdominal bulgular	Radyolojik bulgular	Tedavi
I A- (şüpheli)	Isı düzensizlikleri, apne, bradikardi, letarji	Rezidü kalması, hafif abdominal distansiyon, kusma, gaitada gizli kan pozitifliği	Normal veya barsaklarda hafif dilatasyon	OAK, 3 gün antibiyotik
IB- (şüpheli)	Evre IA ile aynı	Rektumda kan.	Evre IA ile aynı.	IA gibi
II A- (Kesin NEK (hafif hasta))	Evre IA ile aynı.	Evre IA ile aynıdır. Ek olarak barsak sesleri alınmaz, abdominal hassasiyet +/-	Intestinal dilatasyon, ileus, pnömotozis intestinalis	IA gibi, 7-10 gün antibiyotik
II BKesin NEK (orta derecede hasta)	Evre IIA ile aynı, ayrıca hafif metabolik asidoz, hafif Trombositopeni	Evre IIA ile aynı, barsak sesleri yoktur, abdominal hassasiyet vardır, abdominal sellülit veya sağ üst kadranda kitle +/- olabilir	Evre IIA ile aynı, ayrıca portal vende gaz, asit +/- olabilir	OAK, 14 gün antibiyotik
III A-İleri NEK (ciddi hasta, perforasyon yok)	Evre IIB bulgularına ilaveten hipotansiyon, bradikardi, ciddi apne, kombine metabolik ve respiratuar asidoz, DIC, nötropeni	Evre IIB bulgularına ilaveten peritonit bulguları, abdomende distansiyon ve belirgin hassasiyet	Evre IIB bulguları ile aynı ayrıca asit+	OAK, 14 gün antibiyotik, sıvı desteği, kardio-respiratuar destek
III B-İleri NEK (ciddi hasta, barsaklar perforasyon+)	Evre IIIA bulguları ile aynı	Evre IIIA bulguları ile aynı	Evre IIIA bulguları ile aynı ayrıca pnömoperitoneum	Evre IIIA gibi, cerrahi tedavi
OAK=ağızdan alım kesildi		DIC=tüketim koagülopatisi		

## 2.10. Tedavi

NEK gelişiminin altında yatan asıl nedenin yeterince anlaşılması nedeniyle hastalığın kesin tedavisi yoktur (12). Hastalığın hemen tanı ve medikal stabilizasyon sonrasında

semptomatik tedavi başlanmaktadır (2,12,49). NEK'in tedavisi hastalığın ciddiyetine bağlıdır ve infeksiyon, kardio- respiratuvar bozukluk gibi hastalığı kötüleştiren faktörlerin azaltılmasıyla direkt ilişkilidir (23). Vital bulgular yakından izlenmeli, metabolik bozukluklar düzeltilmeli, mümkünse bütün ilaçlar kesilmeli, gastrointestinal kanal gastrik tüp takılarak dekomprese edilmeli, kalan hava, sıvı boşaltılmalıdır (1,2). Barsakların dinlendirildiği 10–14 günlük dönem boyunca total parenteral infüzyonla parenteral beslenmenin sağlanması önerilmektedir. Enteral beslenmenin tekrar başlanması genellikle yavaş ve sürekli şekilde olmalıdır ve sindirimi, emilimi rahat olacak elemental formülasyonlar kullanılması, potansiyel barsak hasarı olasılığının engellenmesi önerilmektedir. Uygun ve gerekli kültürler alındıktan sonra ampisilin ve aminoglikozit gibi geniş spektrumlu antibiyotikler anaerobik mikroorganizmaları da içerecek şekilde zaman kaybetmeden başlanmalıdır (1,2,12). Koagülaz negatif stafilokoklarla infeksiyon prevalansı artması nedeniyle ampisilin yerine vankomisin önerilebilmektedir (23,49). Antimikrobiyal tedavi seçeneği ünitenin rezistans özelliğine göre belirlenmelidir (12). Diğer destekleyici tedaviler kardivasküler destek (eritrosit süspansiyonu ile volem ekspansiyonu), solunum desteği (ventilatör desteği, oksijen) gibi destekleyici tedaviler klinik olarak gerekirse verilmelidir (1,12). Peritoneal serbest hava ve intestinal perforasyon bulguları cerrahi tedavi için endikasyonlardır. Cerrahi müdahale sıklıkla nekrotik barsak segmentinin çıkarılması ve geri kalan canlı kısmın barsak dekompresyonunun devamı için karın cildine osteomisi ile sonuçlanmaktadır (23). Yakın zamanda pirimer peritoneal drenaj cerrahi tedaviye alternatif olarak önerilmiştir ancak laparotomiye üstünlüğü araştırılmaktadır (65,66).

## 2.11. Korunma

Nekrotizan enterekolitten korunma stratejileri iki ana kategoriye ayrılabilir;

a) ***Etkinliği kanıtlanmış***: anne sütünü ile beslenme, trofik beslenme, antenatal steroid kullanımı, antibiyotiklerin enteral yolla verilmesi (1,2,12,23,67).

b) ***Etkinliğini destekleyen kanıtları az olanlar***: beslenmenin dikkatli arttırılması, sıvı kısıtlaması, oral immünoglobulinler, L- arjinin desteği, poliansatüre yağ asitleri, sütünle beslenmenin asidifikasyonu, prebiyotik ve probiyotik, büyüme hormon ve eritropoetin, antioksidanlar (1,2,12,23,67).

Anne sütünü ile beslenmenin annenin kendi sütünü ya da donör sütünü olsa da NEK insidansını formula ile beslenmeye oranla 10 kat azalttığı bildirimiştir. Ayrıca anne sütünün NEK ciddiyetini de azalttığı bildirilmektedir (12). Anne sütünün koruyucu etkisi anti-inflamatuvar maddeleri (IL-10), büyüme faktörleri (EGF), eritropoetin, lizozim, immünglobülinlere ek olarak konakçı intestinal mikroflora içeriğini düzenleyen pre ve probiyotikleri içermesi nedeniyle (1,2,12,23,67). Yapılan araştırmalar erken anne sütünü ile beslenmenin barsak matürasyonunu hızlandırdığını belirtmektedir (68). Ancak anne sütünü NEK insidansını azaltsa da bu etki net değildir. Çünkü sadece anne sütünü almasına rağmen NEK olan birçok vaka mevcuttur (12,67).

Küçük volumlerde anne sütünü veya formula ile trofik beslenmenin başlaması uzamış barsak dinlendirilmesi nedeniyle oluşabilecek barsak atrofi ve inflamatuvar cevabı engelleyebilmektedir. Trofik beslenme prematüre infantta sindirim enzimlerinin aktivitesini düzenlemekte, sindirim hormonlarının salınımını arttırmakta, intestinal kan akımını ve barsak motilitesini arttırmaktadır (12). Prematüre infantlar için en iyi

beslenme stratejisi belirlenemese de erken trofik beslenmenin NEK gelişimine duyarlılığı arttırmadığı belirtilmektedir (2,12,23,67).

Antenatal glukokortikoid tedavisi inflamasyonun baskılanması, Gİ maturasyonu hızlandırması ve makromoleküllerin mukozal alımının azaltılması, aerobik bakterilerin kolonizasyonun azalması, bakteriyel translokasyonun azalması ve laktaz, maltaz, sukraz, Na/K- ATPaz gibi enzimlerin aktivitelerinin artması gibi Gİ fonksiyonlara olumlu etkileri mevcuttur. Yapılan çalışmalarda antenatal glukokortikoid tedavisini takiben NEK riskinin ve insidansının azaldığı rapor edilmiştir (12). Antenatal glukokortikoid tedavisinin mortalite hızını ve cerrahi müdahale sıklığını azalttığı bildirilmektedir (2,12,23,67).

## **2.12. Nekrotizan enterokolitle ilişkili komplikasyonlar**

Nekrotizan enterokolit preterm bebeklerde özellikle çok prematüre olanlarda ve hastalığın ileri evrelerinde sıklıkla ölüme neden olmaktadır. Erken tanı ve uygun tedaviye rağmen NEK'li infantların %25- 33'ü ölmektedir (1,2). Ölüm tehlikesine ek olarak NEK premature yenidoğanlarda ciddi morbiditelere neden olan ikinci en önemli nedendir. Bu morbiditeler asıl olarak uzun ve kısa süreli Gİ problemler olmakla birlikte nöro-gelişimsel bozuklular da görülebilmektedir (1,2,69,70). Bakteriemi, intestinal perforasyon sonrası sepsis ve yaygın fungal infeksiyon, cerrahi sonrası yara yeri ile ilgili problemler kısa dönemde görülebilmektedir. NEK'le ilişkili Gİ morbiditeler barsak kaybı ya da fonksiyonun bozuk olması nedeniyle malabsorbsiyon, büyüme-gelişme geriliği, uzun süreli parenteral beslenme ile ilişkili problemler (kateterle ilişkili kan akımı enfeksiyonu, kolestaz, karaciğer yetmezliği) olarak sayılabilmektedir (1,2,69). NEK'li tüm hastaların %20'sinde hasarlı intestinal mukoza da sıklıkla cerrahi

tedavi gerektiren strüktür formasyonu oluşabilmektedir. GİS'le ilgili morbiditelere ek olarak NEK sonrası hayatta kalan bebeklerde ciddi nörolojik morbiditeler de (serebral palsy, görme ve işitme bozukluğu, kognitif bozukluk, psikomotor gerilik) oluşabilmektedir (69,70). Cerrahi müdahale gerektiren bebeklerde ilaç tedavisi alan ya da genel olarak normal prematüre infantlarla karşılaştırılınca nörolojik komplikasyonların arttığı izlenmektedir (69,70). Görüldüğü gibi hastalığın çok hızlı ve ciddi olabilmesi nedeniyle en iyi tedaviye rağmen mortalite ve morbidite bazı infantlar için engellenememektedir.

Sepsis ve benzeri hastalıklarda olduğu gibi NEK patogenezinde değişik inflamatuvar meditörler salınmaktadır. CRP gibi inflamatuvar mediatörler ve IL-6 gibi sitokinler NEK tanısında araştırılmış ancak spesifik olacak bir mediatör olarak değerlendirilememişlerdir (62,71).

### **2.13. C-reaktif protein (CRP)**

Bir akut faz proteini olan CRP asıl olarak karaciğerde üretilmekte, infeksiyon veya doku hasarı nedeniyle oluşan inflamasyon sonucu serumda artmaktadır (71). Birçok sitokin CRP salınımını uyarmasına rağmen özellikle IL-6 uyarısı ile salınımı ve gen transkripsiyonu artmaktadır. CRP infeksiyon semptomlarının ortaya çıkmasından yaklaşık 10 saat sonrasında salınımı artmakta; serumda en yüksek değere ulaşması 36-50 saat sonra olmaktadır. CRP'nin erişkinde yarı ömrünün 19 saat, yenidoğanda 21 saat olması nedeniyle inflamasyon uyarısı yokluğunda CRP seviyesi birkaç gün içinde normale dönmektedir (61,62,71,72). Seri şekilde C-reaktif protein (CRP) takibi hastalığın tedavisinin takibinde, evre I NEK'le ileus veya patolojik olmayan pnömatozisin ayrılmasında, çok yüksek CRP seviyeleri strüktür, apse veya cerrahi

tedavi ihtiyacının tahmin edilmesinde kullanılabilir (71). Bir çalışmada CRP ve NEK arası ilişki değerlendirildiğinde evre 2 ve 3 NEK 'te seviyelerinin anormal olduğu, uygun tedaviye rağmen yükselmeye devam eden CRP değerinin cerrahi tedaviye ihtiyaç gösteren komplikasyonların geliştiğinin göstergesi olabileceği bildirilmiştir (71).

#### **2.14. İnterlökin-6 (IL-6)**

Salınımı mikroplar, mikrobiyal ürünler, TNF-  $\alpha$ , IL-1 $\beta$  gibi birçok değişik uyaran tarafından uyarılan pro-inflamatuvar sitokindir. Barsakta IL-6 makrofajlar, endotel hücreleri, intestinal epitelyal hücreler tarafından salınmaktadır. CRP gibi akut faz proteinlerinin üretimi, B hücre büyümesi, immünglobülin üretimi, T hücre proliferasyonu, GM-CSF gibi hematopoetik büyüme faktörlerinin aktivitesinin artması gibi işler IL-6 aracılığıyla gerçekleşmektedir (12). Umbilikal korda yüksek seviyeleri NEK ve sistemik inflamatuvar cevap sendromu gibi yenidoğanın hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur (73). NEK'li hastaların plazma ve gaytalarında IL-6 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (25). Ayrıca IL-6 NEK'li hastalarda morbidite ve mortalitede artma ile ilişkili bulunmuştur (12).

#### **2.15. Serum amiloid- a protein (SSA)**

Serum amiloid- a protein (SSA) 104 aminoasitten oluşan, 12-14 kDA ağırlığında, asıl olarak karaciğerde sentezlenen polimorfik apolipoprotein ailesinden oluşmaktadır. Makrofajlar, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, adipositler gibi birçok karaciğer dışı sentez yerleri bulunmaktadır. Güncel kanıtlar barsak mukozasında da SSA proteinlerinin salındığını göstermektedir (74,75). İntestinal mukoza geniş bir yüzey alanına sahiptir ve sürekli olarak mikroorganizma ve onların ürünleri ile temas

içindedir. Bu nedenle intestinal epitelyum antimikrobiyal ve immün düzenleyici maddeler salgılayarak bakteri ve ürünlerine karşı savunmada katkılı olmaktadır. Yapılan bir çalışmada TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  gibi inflamatuvar mediatörlerin intestinal epitelyum üzerinde SSA salgılanmasını arttırdıkları görülmüştür. Böylece SSA'nın barsak bölgesel savunma sisteminde rol aldığı sonucu bildirilmiştir (76). Akut faz proteini olarak değerlendirilen bu protein infeksiyon süresince dikkate değer bir şekilde artmakta, bazal değerinin 1000 katı kadar arttığı bildirilmektedir. Ayrıca SSA gen transkripsiyonu IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$  gibi sitokinler ve diğer etkili faktörler tarafından uyarıldığı bildirilmektedir. Kesin fonksiyonu bilinmemesine rağmen SSA'nın asıl etkisinin immünmodilasyon olduğu belirtilmektedir. Serbest SSA sitokin benzeri özelliklere sahip olduğu ve nötrofillerin, PMN lökositlerin, T lenfositlerin kemotaksisini uyardığı bildirilmektedir (72). Akut bakteriyel ve viral infeksiyonlarda SSA seviyesinin klinik bulgular ortaya çıkmadan 2 gün önce erkenden yükseldiği ve inflamatuvar uyarının kesilmesi ile birkaç gün içinde normal seviyesine döndüğü gösterilmiştir (72,77). Yenidoğan dönemine ait SSA ile ilgili, bu dönemdeki önemi ile ilgili bilgiler kısıtlıdır (72). Özellikle NEK tanısı, takipte ve prognozla ilişkili değeri bilinmemektedir. Bu konu ile ilgili çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

## **2.16. Kompleman C5a**

Kompleman sisteminin aktivasyonu invaze olan organizmalara karşı güçlü bir savunma mekanizmasıdır (78). Kompleman sistemi birbiriyle etkileşime girerek bir şelale oluşturan yaklaşık 35 adet değişik serum proteinlerini kullanmaktadır (79). Şu ana kadar üç kompleman aktivite yolu bulunmuştur. Klasik yol antijen-antikor kompleksi ile, alternatif yol bakterilerin ya da mantarların lipopolisakkarit gibi yüzeyel molekülleri ile,

lektin bağlanma yolu da mannoz bağlanan lektin gibi proteinler aracılığıyla aktive olmaktadır (78–81). Kompleman aktivasyonu sonrası immün defansa katkılı olan olaylar, proinflamatuvar mediatörlerin salınımı, fagositozun arttırılması, bakteri hücre duvarında delikler oluşturarak lizis oluşturulması gibi olaylar meydana gelmektedir (79). Kompleman aktivasyonu 2 ucu keskin kılıç olarak tabir edilmekte ve fazla miktarda veya uygunsuz aktive olması konakçıda zararlı etkiler oluşturmaktadır. Sepsis komplemanın ve inflamatuvar yanıtın fazla aktivasyona bir örnek olarak verilebilir. Sepsiste hem alternatif hem de kalsik yol aktive olmaktadır. Olası zararlı mediatörlerin başında C5a gelmektedir (78–81). Kompleman aktivasyon ürünleri içinde geniş spektrumlu fonksiyona sahip olan C5a en kuvvetli inflamatuvar peptiddir (78,80,81). 74 aminoasitten oluşan bu prtottein nötrofiller için çok güçlü kemotaktik özelliğe sahiptir. Ayrıca fagositlerden granüler enzimlerin salınımı, nötrofillerde süperoksit anyonların oluşması, vasodilatasyonla birlikte vaskuler permeabilitede artma, sepsis boyunca timosit apoptosizini arttırma gibi birçok proinflamatuvar özelliğe sahip olduğu bulunmuştur. (79).

C5a sadece kompleman aktivasyon yolu ile sistemik değil aynı zamanda lokal olarak da üretilmektedir. Örneğin Akciğer de aktive alveoler makrofajlar ve nötrofiller C5a'ı parçalayarak C5a üretebilmektedir. Yakın zamanda C5a'nın çeşitli hücrelerden sitokin salınımında düzenleyici rol aldığı, notrofil apoptozisini azalttığı, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırdığı, kuagülasyon yolunu aktive ettiği bildirilmiştir. C5a C5a reseptörüne bağlanarak etkili olmaktadır. Sepsis patogenezinde C5a-reseptor etkileşiminin önemli olduğu ve bu etkileşimin engellenmesinin koruyucu etkili olduğu bildirilmiştir (79). Anti C5a ile tedavi edildiğinde sepsiste gelişen multiorgan yetmezliğinin engellenebileceği önerilmektedir (79–81). Erişkinlerde kan dolaşımında



C5a düzeylerinin artmış olmasının zayıf prognoz, multiorgan yetmezliği ve ölümlle ilişkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (9,10). Ancak yenidoğan hastalıklarında C5a'nın özellikle NEK tanısı, takibi ve prognozu ile ilişkili değeri bilinmemektedir ve bu konu ile ilgili çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Nekrotizan enterokolit, doğum sonrası ilerleyen dönemde oluşması, şiddetli fulminan gidişi ve ciddi morbiditeleri nedeniyle, tanısında kullanılabilecek biyokimyasal markerlar önemli araştırma konularından biri olarak halen gündemdedir. Tanımlayıcı bir biyolojik marker hastalığın erken tanı ve tedavisi için fırsat oluşturacaktır. Ancak henüz böyle bir marker bulunamamıştır. Bu çalışmada NEK'te SSA protein ve C5a serum düzeyleri seri bir şekilde bakılarak, hastalığın erken tanısında biyomarker olarak kullanılabilirliği, takip ve prognoza katısı değerlendirilmek ve yine bu belirteçlerin düzeyleri hastalık süreci boyunca diğer sık kullanılan akut faz reaktanları (CRP, IL-6) ile karşılaştırılmak amaçlanmıştır.

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya 01-12-2009-01-05-2010 tarihleri arasında Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi ile Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesine kabul edilen doğum haftası  $\leq 32$ , doğum ağırlığı  $\leq 1500$  gram olan hastalar dâhil edildi. Hastane etik kurulu ve çalışmaya dâhil edilmeden önce ailelerden gönüllü olduğuna dair izin alındı. Doğum haftası annenin son adet tarihi dikkate alınarak hesaplandı ve antenatal takipteki ultrasonografi kayıtları ile doğrulandı. Annenin yaşı, anneye ait tanıli hastalıklar, kullandığı ilaçlar, antenatal ve natal takipteki tıbbi problemler (hipo-hipertroidi, preeklampsi, korioamnionit vs), antenatal steroid tedavisi kadın doğum bölümü kayıtlarından elde edildi. Bebeğin doğum şekli (normal vajinal doğum (NVY), sezeryanla doğum (C/S)), cinsiyet, vücut ağırlığı hassasiyeti 1 gram olan elektronik tartı ile belirlendi. Doğum salonunda 1. ve 5. dakika APGAR skoru, resüsitasyon işlemi uygulanıp uygulanmadığı, NEK tanısı aldığı dönemde bebeğin mekanik ventilasyon tedavisi alıp almadığı, kan değişimi uygulanma öyküsü, nöral tüp defekti, konjenital kalp hastalığı olup olmadığı kayıt edildi.

Hastalar yattığı süre boyunca takiplerinde nonspesifik klinik semptomlara (artmış apne atakları, saturasyon düşüklükleri, bradikardi, letarji, vücut ısı düzensizlikleri) ek olarak, gastrointestinal bulgular: beslenme intoleransı, kusma, gastrik rezidüde artma veya gastrik aspirat kontrolünde beslenme volümünü  $> \%20$  rezidüsü olan, safralı ya da kanlı gastrik aspirat, barsak seslerinde alınmaması veya azalması, kanlı gayta, abdominal distansiyon ve duyarlılık, karın duvar cildinde renk

değişiklik bulgularından 2 ya da daha fazlasına sahip olan prematürelere (bu erken GIS bulguları NEK olan hastalarda sıklıkla görülmektedir) laboratuvar ve radyografik olarak değerlendirildi. Abdominal grafiler anormal bulgular (barsaklarda dilatasyon, dilate barsak luplarında fiksasyonun varlığı, intestinal duvarın kalınlaşması, asit, pnömatozis intestinalis, portal venede hava görülmesi, pnömoperitoneum, perforasyon sonrası serbest hava) açısından radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Laboratuvar çalışmasında; tam kan sayımı, periferik yayma, IL-6 ve CRP değeri, serum elektrolitleri, kan üre nitrojen, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki, kan kültürü değerlendirildi. Klinik ve radyolojik bulgulara göre NEK tanısı konulduktan sonra hastalığın evrelemesinde Modifiye Bell kriterleri kullanıldı (64) (Tablo 2). Bu evreleme dikkate alınarak şüpheli NEK'li olgular çalışmaya dâhil edilmedi. Buna göre intestinal inflamasyon evre II (hafif, orta NEK), evre III (ileri evre NEK) olarak sınıflandırıldı. Tek bir grup yenidoğan uzmanları ve çocuk cerrahi uzmanları hastaların takiplerini üstlendi. Hastaların cerrahi tedavi kararlarını yenidoğan ve çocuk cerrahi uzmanı birlikte karar verdi. Pnömooperitonyum ve/veya nekrotik barsak varlığının düşündürülen bulgular olduğunda (seri olarak çekilen radyografik incelemelerde fiske intestinal luplar ile birlikte persistant metabolik asidoz, şok, persistant ciddi trombositopeni olduğunda) cerrahi endikasyonuna karar verildi.

Nekrotizan enterokolit tanısı konulan hastalar çalışma grubu olarak kabul edildi ve bu hastalardan tanı anında (0. gün), 3. gün, 7. gün SSA, C5a düzeyleri, CRP, IL-6 serum düzeyi değerlendirilmek üzere periferik venden serum tüpüne (Minicollect® 1cc serum tüpü, Grenier Bio-one, Kremsmünster, Austria) kan alındı. Çalışma kriterlerine uyan ve NEK semptom ve bulgularını göstermeyen prematüre bebekler kontrol grubu

olarak ayrıldı ve bu bebeklerden hayatlarının 3. gününde SSA protein, C5a, CRP, IL-6 serum düzeylerinin değerlendirilmesi için serum tüpüne kan alındı.

Serum CRP ve IL-6 iki hastanede de rutin olarak çalışılan testlerdi. Bu nedenle bu değerleri ölçmek için alınan 1cc kan örnekleri hemen laboratuara gönderilerek 30 dakika pıhtılaşması beklendikten sonra 10 dakika 4000 devirde santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Serum CRP seviyesi nefelometrik yöntemle (sensitivite değeri=0,8 mg/dl) (CRP kiti Roche, Germany) ( İmmage cihazı, Beckman- Coultere, USA) ölçüldü. IL-6 seviyesi (IL-6 kiti Siemens Healthcare Products Ltd, Hanbers, USA) (sensitivite değeri=2pg/ml) (İmmulite 2000 cihazı, solide phase enzym labeled chemiluminescent immunometrik assay, USA) ölçüldü ve değerleri kayıt edildi.

Serum amiloid-a ve C5a ölçümü için serum tüpüne 1cc kan alındıktan sonra laboratuvara ulaştırıldı ve 30 dakika pıhtılaşması beklendi ve 4°C de 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum 500 µl'lik miktarlar halinde hemen -70°C de dondurularak ölçüm yapılacağı zamana kadar saklandı. Serum amiloid-a (sensitivite değeri=4ng/ml) (Invitrogen Hu SAA, immunoassay kiti, Camarillo, CA, USA, Cat.No.KHA0012), C5a düzeyleri (sensitivite değeri=0.047ng/ml), (BD OptEIA™ Human C5a ELISA Kit II, San Jose, CA, USA, Cat. No. 557965) ELİSA yöntemiyle (ELİSA washer-reader cihazı, BİOTEK, USA) çalışıldı.

### **3.1. İstatistik Yöntem**

İstatistiksel analiz SPSS 15,0 (Chicago, IL, USA) istatistik paketi ile yapıldı. Hastalardan elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak sayısallaştırıldı. Gerekli hata kontrolleri ve düzeltmeler yapıldı. Ölçüm değerlerinin normal dağılıma

uygunlukları grafiksel olarak ve Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılmayan veriler normal dağılıma dönüştürme yöntemleri ile normal dağılıma uygun hale getirilmeye çalışıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, verinin normal dağılıma uygunluğuna göre ortalama±SD ya da median (IQR) gösterimi kullanıldı. Normal dağılan parametrelerde ikili kıyaslamalarda Student *t* testi, üçlü karşılaştırmalarda One Way ANOVA kullanılırken normal dağılmayan gruplarda Man Whitney U testi ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Üçlü karşılaştırmalarda Bonferoni düzeltmesi uygulandı. Kategorik verilerin kıyaslanmasında bağımsız gruplarda *ki kare* testi kullanıldı. Bağımlı grupların kıyaslanmasında Friedman testi ve Bonferoni düzeltmeli Wilcoxon testi kullanıldı. Korelasyon değerlendirmek için Spearman Korelasyon analizi ve lojistik regresyon analizi uygulandı. Laboratuvar değerlerinin perforasyon olarak cerrahi tedavi olan ve ölümlle sonuçlanan olguları öngörebilecek 'cut off' değerleri ROC analizi ile hesaplandı.

#### 4. BULGULAR

Çalışma süresi boyunca YYBÜ'e kabul edilen doğum haftası  $\leq 32$ , doğum ağırlığı  $\leq 1500$  gram olan 187 hastadan 22'sine (%11,7) belirtilen kriterlere uygun olarak NEK tanısı konuldu ve çalışma grubu olarak belirlendi. Geri kalan hastalar arasında randomizasyon yöntemiyle 23 hasta kontrol grubu olarak seçildi. Çalışma ve kontrol grubu arasında gestasyonel yaşı, doğum şekli, cinsiyet, doğum ağırlığı, gebelik haftası, 1. ve 5. dakika APGAR skoru, anne yaşı, doğum salonunda resüsitasyon uygulanma öyküsü, antenatal steroid kullanımı, annede korioamnionit öyküsü, bebeğe ventilatör tedavisi uygulanması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 3). Çalışma grubundaki hastaların  $16,3 \pm 1,7$  günde NEK tanısı aldıkları görüldü. Nekrotizan enterokolitli hastalardan 10'u (%45,5) evre 2 NEK, 12'si (%54,5) evre 3 NEK olarak belirlendi. Evrelere göre NEK'li hastalar değerlendirildiğinde gestasyonel yaşı, doğum şekli, cinsiyet, doğum ağırlığı, gebelik haftası, 1. ve 5. dakika APGAR skoru, anne yaşı, doğum salonunda resüsitasyon uygulanma öyküsü, annede korioamnionit öyküsü, ölüm oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak evre 2 NEK olan hastalarda evre 3'e göre antenatal steroid kullanımının daha fazla olduğu ( $P=0,011$ ), evre 3 olan hastalarda ventilatör tedavisi ihtiyacının daha fazla olduğu bulundu ( $P=0,008$ ) (Tablo 4). Çalışma süre boyunca NEK tanısı konulan hastalardan 10 (%45,5) hastanın barsak perforasyonu nedeniyle cerrahi operasyon ihtiyacı olduğu ve tüm NEK vakalarından 8'inin (%36,4) ölümlerle sonuçlandığı, ölümlerinin büyük kısmının cerrahi tedavi (7 hasta) olan hastalarda olduğu görüldü. Nekrotizan enterokolit grubunda ölen ve sağ kalan hastalar arasında gestasyonel yaş, doğum şekli, cinsiyet, gebelik haftası, 1. ve 5. dakika APGAR skoru,

anne yaşı, doğum salonunda resüsitasyon uygulanma öyküsü, antenatal steroid kullanımı, annede korioamnionit öyküsü, bebeğe ventilatör tedavisi uygulanması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Buna karşılık ölümlerle sonuçlanan olgularda doğum ağırlığının daha düşük olduğu görüldü ( $P=0,025$ ). Bu da doğum ağırlığı düşük olan hastalarda ölüm oranının arttığını düşündürdü (Tablo 5). Nekrotizan enterokolit grubunda cerrahi tedavi yapılan ve yapılmayan hastalar arasında gestasyonel yaş, doğum şekli, cinsiyet, 1. ve 5. dakika APGAR skoru, antenatal steroid kullanımı, annede korioamnionit öyküsü, bebeğe ventilatör tedavisi uygulanması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak cerrahi tedaviye ihtiyaç olan bebeklerde gestasyonel haftasının ( $P=0,020$ ) ve anne yaşının daha küçük olduğu ( $P=0,007$ ), bu bebeklerin doğum salonunda daha çok olmak üzere resüsite edilmek zorunda kaldığı ( $P=0,046$ ) ve bu bebeklerde ölüm oranının fazla ( $P=0,007$ ) olduğu görüldü (Tablo 6). Kontrol grubu ve NEK'li hasta grubundaki bebekler eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirildi. En sık eşlik eden hastalıkların patent duktus arteriosus (PDA), respiratuvar distres sendromu (RDS), intrakranial kanama (İKK) olduğu görüldü. Kontrol grubunda 15 (%65,2) hastada, NEK grubunda 15 (%68,2) hastada PDA olduğu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulundu ( $P=1,000$ ). Kontrol grubunda RDS 17 (%73,9) hastada, NEK grubunda 22 (%100) hastada saptandı ( $P=0,003$ ). İki grup arasında intrakranial kanama (İKK) değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. RDS ve PDA'nın birlikteliği NEK ve kontrol grubu arasında değerlendirildiğinde NEK grubunda daha fazla olduğu bulundu ( $P=0,04$ ). RDS, PDA ve İKK birlikteliği 2 grup arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. NEK'li olan bebeklerde eşlik eden hastalıklara bakıldığında tek başına RDS sıklığı fazla

olsa da PDA'nın da sıklıkla RDS'e eşlik ettiği saptandı (Tablo 3). NEK evrelerine göre bebeklerin eşlik eden hastalıkları değerlendirildi. Hiçbir evrede tek başına PDA'lı veya İKK olan hastaya rastlanmadı. RDS'nin evre 2 NEK olgularında daha fazla görüldüğü saptandı (P=0,007). Ancak RDS ve PDA birlikteliği açısından 2 evre arasında fark olmadığı görüldü (P=0,691). RDS, PDA ve İKK birlikteliği 2 grup arasında değerlendirildiğinde evre 3 NEK'li olgularda daha fazla olduğu (P=0,007) (Tablo 4). Hastalıktan ötürü ölen ve sağ kalanlar arasında bebeğe eşlik eden hastalıkları değerlendirildiğinde sadece PDA veya İKK olan hastanın olmadığı görüldü. RDS'nin tek başına varlığı, RDS ve PDA birlikteliği, RDS, PDA ve İKK'nın birlikteliği değerlendirildiğinde 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 5). Hastalık sürecinde barsak perforasyonu sonrası cerrahi operasyon olan ve olmayan olgular arasında bebeğin eşlik eden hastalıkları değerlendirildiğinde sadece PDA veya İKK olan hastanın olmadığı görüldü. RDS'nin tek başına varlığı, RDS ve PDA birlikteliği, RDS, PDA ve İKK'nın birlikteliği açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 6). Annenin hastalıkları değerlendirildiğinde hipertroidi, ailevi Akdeniz ateşi (FMF), preeklampsinin sıklıkla birlikteliği olduğu görüldü. Kontrol ve NEK grubu annenin hastalıkları açısından değerlendirildiğinde preeklampsi kontrol grubunda 2 (%8,7) hastada, NEK 4 (%18,2) hastada olduğu belirlendi ve 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (P=0,346). Hipertroidi NEK'li hasta grubunda olan hiçbir annede yoktu; kontrol grubunda 2 (%9,1) hastada olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P=0,09).



**Tablo 3:** Grupların dermografik verilerinin karşılaştırılması

<i>Değişkenler</i>		<i>Kontrol</i> <i>(n=23)%</i> <i>Mean±SD</i> <i>Median (IQR)</i>	<i>NEK</i> <i>(n=22)%</i> <i>Mean±SD</i> <i>Median (IQR)</i>	<i>P</i>
Cinsiyet	Erkek	11/%47,8	12/%52,2	0.768
	Kız	12/%54,5	10/%45,5	
Doğum ağırlığı (gram)		1120 (350)	1115 (342,5)	0.803
Gestasyonel yaşı (hafta)		28.5±0,5	28.4±0,4	0.528
Doğum şekli	NVY	8/%47,1	9/%52,9	0.763
	C/S	15/%53,6	13/%46,4	
APGAR 1. Dakika		5 (2)	4 (2)	0.039
APGAR 5. Dakika		7 (3)	6.5 (1)	0.039
Anne yaşı (yıl)		29.2±0,8	27.7±1,4	0.388
Resusitasyon	Uygulanmadı	9/%60,0	6/%40,0	0.530
Antenatal Steroit	Uygulandı	17/%73,9	17/%77,3	1.000
Annede Korioamnionit	Var	5/%21,7	8/%36,3	0.337
Bebeğin hastalıkları	PDA	15/%65,2	15/%68,2	1.000
	<b>RDS</b>	<b>17/%73,9</b>	<b>22/%100</b>	<b>0.003*</b>
	İKK	8/%34,8	5/%22,7	0.288
	<b>PDA ve RDS</b>	<b>4/%17,4</b>	<b>10/%45,5</b>	<b>0.04*</b>
	PDA, RDS ve İKK	8/%34,8	5/%22,7	0.514
Ventilatör tedavisi	Var	7/%30,5	4/%18,2	0.272

\*P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

**Tablo 4.** Nekrotizan enterokolit hastaların evrelerine göre demografik verilerinin karşılaştırılması

<i>Değişkenler</i>		<i>NEK evre2</i>	<i>NEK evre3</i>	<i>P</i>
		<i>(n=10)%45,5</i>	<i>(n=12)%54,5</i>	
Cinsiyet	Erkek	4/%40,0	7/%58,3	0.412
	Kız	6/%60,0	5/%41,7	
Doğum ağırlığı (gram)		1135 (620)	1135 (342,5)	0.854
Gestasyonel yaşı (haftası)		29.3±2,3	27.9±2,2	0.327
Doğum şekli	NVY	6/%60,0	4/%33,3	0.291
	C/S	4/%40,0	8/%66,7	
APGAR 1. Dakika		4 (3.25)	4 (2)	0.679
APGAR 5. Dakika		7 (2.75)	6.5 (1.25)	0.175
Anne yaşı		29.3±7,5	26.4±5,9	0.666
Resusitasyon	Uygulandı	5/%50,0	10/%83,3	0.158
<b>Antenatal Steroit</b>	<b>Uygulandı</b>	<b>9/%90,0</b>	<b>9/%75,0</b>	<b>0.011*</b>
Korioamnionit	Var	3/%30,0	6/%50,0	0.477
Bebeğin hastalıkları	PDA	-	-	-
	<b>RDS</b>	<b>6/%60</b>	<b>1/%8,3</b>	<b>0,007*</b>
	İKK	0	5	-
	PDA ve RDS	4/%40	6/%50	0,691
	<b>PDA, RDS ve İKK</b>	<b>0</b>	<b>5/%41,7</b>	<b>0,007*</b>
<b>Ventilatör tedavisi</b>	<b>Var</b>	<b>5/%50</b>	<b>11/%91,6</b>	<b>0.008*</b>
Ölüm	Var	3/%30,0	5/%41,6	0.096

\* P<0,05 İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark mevcut.

**Tablo 5.** Nekrotizan enterokolitli hasta grubunda ölen ve sağ kalanların demografik verilerinin değerlendirilmesi

<i>Değişkenler</i>		<i>Ölen</i> (n=8)%36,4	<i>Sağ kalan</i> (n=14)%63,6	<i>P</i>
Cinsiyet	Erkek	4/%50,0	9/%64,3	0.652
	Kız	4/%50,0	5/%35,7	
<b>Doğum ağırlığı (gram)</b>		<b>1020 (260)</b>	<b>1160 (385)</b>	<b>0.025*</b>
Gestasyonel yaşı (hafta)		27.4±2,0	28.9±2,1	0.086
Doğum şekli	NVY	5/%62,5	4/%28,6	0.376
	C/S	3/%37,5	10/%71,4	
APGAR 1. Dakika		4 (4)	5 (2)	0.988
APGAR 5. Dakika		7 (3)	7 (2)	0.963
Anne yaşı (yıl)		25.3±4,6	29.0±5,5	0.101
Resusitasyon	Uygulandı	7/%87,5	9/%64,3	0.121
Antenatal Steroit	Uygulandı	7/%87,5	10/%71,4	0.135
Korioamnionit	Var	3/%37,5	4/%28,6	1.000
Bebğin hastalıkları	PDA	-	-	-
	RDS	1/%14,3	6/%40	0,207
	İKK	-	-	-
	PDA ve RDS	5/%71,4	5/%33,3	0,092
	PDA, RDS ve İKK	1/%14,3	4/%26,7	0,506
Ventilatör tedavisi	Var	7/%87,5	10/%71,4	0.263

\*P<0,005 istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark mevcut.

**Tablo 6.** Cerrahi tedavi olan ve olmayan hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması

<i>Değişkenler</i>		<i>Cerrahi tedavi olan</i> <i>(n=10)%45,5</i>	<i>Cerrahi tedavi olmayan</i> <i>(n=12)%54,5</i>	<i>P</i>
Cinsiyet	Erkek	5/%50,0	8/%66,7	0.666
	Kız	5/%50,0	4/%33,3	
Doğum ağırlığı (gram)		1020 (375,0)	1145 (377,5)	0.200
<b>Gestasyonel yaşı (haftası)</b>		<b>27.2±1,6</b>	<b>29.0±2,1</b>	<b>0.020*</b>
Doğum şekli	NVY	4/%40,0	6/%50,0	0.674
	C/S	6/%60,0	6/%50,0	
APGAR 1. Dakika		4 (3,5)	5 (1.75)	0.770
APGAR 5. Dakika		7 (2)	7 (2)	0.727
<b>Anne yaşı (yıl)</b>		<b>24.1±3,1</b>	<b>29.5±5,4</b>	<b>0.007*</b>
Resusitasyon	<b>Uygulandı</b>	<b>9/%90,0</b>	<b>7/%58,3</b>	<b>0.046*</b>
Antenatal Steroit	Uygulandı	8/%80,0	8/%66,7	0.360
Korioamnionit	Var	4/%40,0	2/%16,6	0.187
Bebeğin hastalıkları	PDA	-	-	-
	RDS	1/%11,1	6/%46,2	0,069
	İKK	-	-	-
	PDA ve RDS	6/%66,7	4/%30,8	0,094
	PDA, RDS ve İKK	3/%23,1	2/%22,2	0,962
Ventilatör tedavisi	Var	9/%90,0	8/%66,7	0.115
<b>Ölüm</b>	<b>Var</b>	<b>6/%60,0</b>	<b>1/%8,3</b>	<b>0.007*</b>

\* P<0,05 İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark mevcut.

Kontrol grubundaki hastalardan alınan serum CRP, IL-6, SSA, C5a düzeyleri ile NEK grubundan alınan 0., 3., 7. gün alınan düzeyler karşılaştırıldığında NEK grubunda bu değerlerin belirgin yüksek olduğu bulundu. C5a değeri açısından bakıldığında NEK 0. ile 3. gün arasında anlamlı farklılık varken diğer günler arasında anlamlı farklılık bulunmadı. SSA değeri açısından bakıldığında NEK 0. gün ile 3. ve 7.günler arasında anlamlı farklılık bulundu; ancak diğer günler arasında anlamlı farklılık bulunmadı. IL-6 değeri açısından karşılaştırma yapıldığında NEK 0. ile 7. gün ve 3 ile 7. gün arasında anlamlı farklılık bulundu. CRP değeri açısından değerlendirme yapıldığında NEK 0. gün ile 3. ve 7. günler arasında anlamlı farklılık bulundu (Tablo 7).

**Tablo 7.** Kontrol grubundaki hastalardan 3. gün alınan serum CRP, IL-6, SSA,C5a düzeyleri ile NEK grubundan alınan 0., 3., 7. gün alınan serum CRP, IL-6, SSA,C5a düzeyleri karşılaştırılması

<i>Değişkenler</i>	<i>Kontrol</i>	<i>NEK 0.gün</i>	<i>NEK 3.gün</i>	<i>NEK 7.gün</i>	<i>P</i>
C5a (ng/ml)	6.70(1.29)	7.76(0.61)	7.60(0.65)	7.66(0.52)	<0.001¶
SSA (ng/ml)	56.18(95.13)	575.62(563,92)	435.51(446,23)	432.96(358.91)	<0.001‡
IL-6 (pg/ml)	16.80(21.20)	62 (166.25)	129.80(132.75)	234.75(224.30)	<0.001†
CRP (mg/L)	2.86 (2.42)	23.50 (26.03)	39.40 (35.00)	48.50 (30.95)	<0.001*

\* CRP değeri açısından NEK 0.gün ile 3. ve 7. günler arasında anlamlı fark var.

† IL-6 değeri açısından NEK 0. ile 7. gün ve 3. ile 7. günler arasında anlamlı fark var.

‡ SSA değeri açısından NEK 0. gün ile 3. ve 7.günler arasında anlamlı fark var.

¶ C5a değeri açısından NEK 0. ile 3.gün arasında anlamlı fark var.

Kontrol grubundaki hastalardan alınan serum CRP, IL-6, SSA, C5a düzeyleri ile evre 2 ve 3 NEK grubundan alınan 0., 3., 7. gün alınan serum düzeyleri karşılaştırıldığında bu değerlerin NEK evrelerinin ikisinde de kontrol grubundan belirgin yüksek olduğu; ancak NEK evreleri kendi aralarında CRP, IL-6, SSA, C5a düzeyleri açısından karşılaştırıldığında belirgin farklılık olmadığı görüldü (Tablo 8).

**Tablo 8.** Kontrol grubundaki serum CRP, IL-6, SSA, C5a düzeylerinin ile evre 2 ve 3 NEK grubundan alınan 0., 3., 7. gün alınan serum CRP, IL-6, SSA, C5a düzeylerinin karşılaştırılması

<i>Değişkenler</i>	<i>Kontrol</i>	<i>NEK evre2</i>	<i>NEK evre3</i>	<i>P</i>
	<i>(C5a,SSA, CRP,IL-6)</i>			
NEK0.gün C5a (ng/ml)	6.70 (1.29)	7.74 (0.74)	7.83 (1.18)	<0.001*
NEK0.gün SSA (ng/ml)	56.18 (95.13)	746.58 (380,39)	366.52 (573,18)	<0.001*
NEK0.gün IL-6 (pg/ml)	16.80 (21.20)	66.55 (120,78)	96.00 (736,05)	<0.001*
NEK0.gün CRP (mg/l)	2.86 (2.42)	27.20 (22.42)	16.15 (25.67)	<0.001*
NEK3.gün C5a (ng/ml)	6.70 (1.29)	7.78 (0.62)	7.68 (0.60)	<0.001*
NEK3.gün SSA (ng/ml)	56.18 (95.13)	443.91 (387,50)	288.65 (439,67)	<0.001*
NEK3.gün IL-6 (pg/ml)	16.80 (21.20)	128.20 (97.25)	235.80 (586,42)	<0.001*
NEK3.gün CRP (mg/l)	2.86 (2.42)	55.20 (40.67)	38.35 (36.78)	<0.001*
NEK7.gün C5a (ng/ml)	6.70 (1.29)	7.65 (0.48)	7.76 (0.68)	0.001*
NEK7.gün SSA (ng/ml)	56.18 (95.13)	595.51 (375,62)	351.07 (378,88)	<0.001*
NEK7.gün IL-6 (pg/ml)	16.80 (21.20)	200.75 (159,85)	292.50 (264,50)	<0.001*
NEK7.gün CRP (mg/l)	2.86 (2.42)	40.85 (48.15)	52.50 (31.22)	<0.001*

\* Kontrol grubu ile NEK evreleri arasında tüm parametreler açısından fark var. NEK evrelerinin kendi aralarında fark yok.

Ölen hastalardan 0., 3., 7. günde alınan serum CRP, IL-6, SSA, C5a düzeyleri ile sağ kalan hastalardan aynı günlerde alınan serum düzeyleri karşılaştırıldığında bu değerlerden ölen hastalarda NEK'in başlangıç ve 3. günü C5a değeri anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu (Tablo 9).

**Tablo 9.** Ölen ve sağ kalan hastaların 0., 3., 7. günde alınan serum CRP, IL-6, SSA, C5a düzeylerinin karşılaştırılması

<i>Değişkenler</i>	<i>Ölenler</i> (n=8)	<i>Yaşayanlar</i> (n=12)	<i>P</i>
<b>NEK0.gün C5a (ng/ml)</b>	<b>8.45 (1.31)</b>	<b>7.70 (0.54)</b>	<b>0.039*</b>
NEK0.gün SSA (ng/ml)	583.43 (571,18)	521.39 (618,84)	0.783
NEK0.gün IL-6 (pg/ml)	78.4 (644)	56 (153)	0.581
NEK0.gün CRP (mg/l)	16.20 (14.70)	29.00 (28.40)	0.298
<b>NEK3.gün C5a (ng/ml)</b>	<b>7.88 (0.51)</b>	<b>7.34 (0.68)</b>	<b>0.047*</b>
NEK3.gün SSA (ng/ml)	596.93 (479,75)	418.56 (449,83)	0.891
NEK3.gün IL-6 (pg/ml)	244 (415,9)	129 (78)	0.123
NEK3.gün CRP (mg/l)	41.90 (38.40)	36.90 (39.70)	0.945
NEK7.gün C5a (ng/ml)	7.89 (0.91)	7.64 (0.53)	0.123
NEK7.gün SSA (ng/ml)	565.54 (279,80)	367.34 (358,56)	0.237
NEK7.gün IL-6 (pg/ml)	234.3 (170)	235 (255)	0.731
NEK7.gün CRP (mg/l)	56 (46)	48 (33,2)	0.731

\* P<0,005 Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var.

Cerrahi tedavi olan hastalardan 0., 3., 7. günde alınan serum CRP, IL-6, SSA, C5a düzeyleri ile cerrahi tedavi olmayan hastalardan aynı günlerde alınan serum düzeyleri karşılaştırıldığında bu değerler açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulundu (Tablo 10).

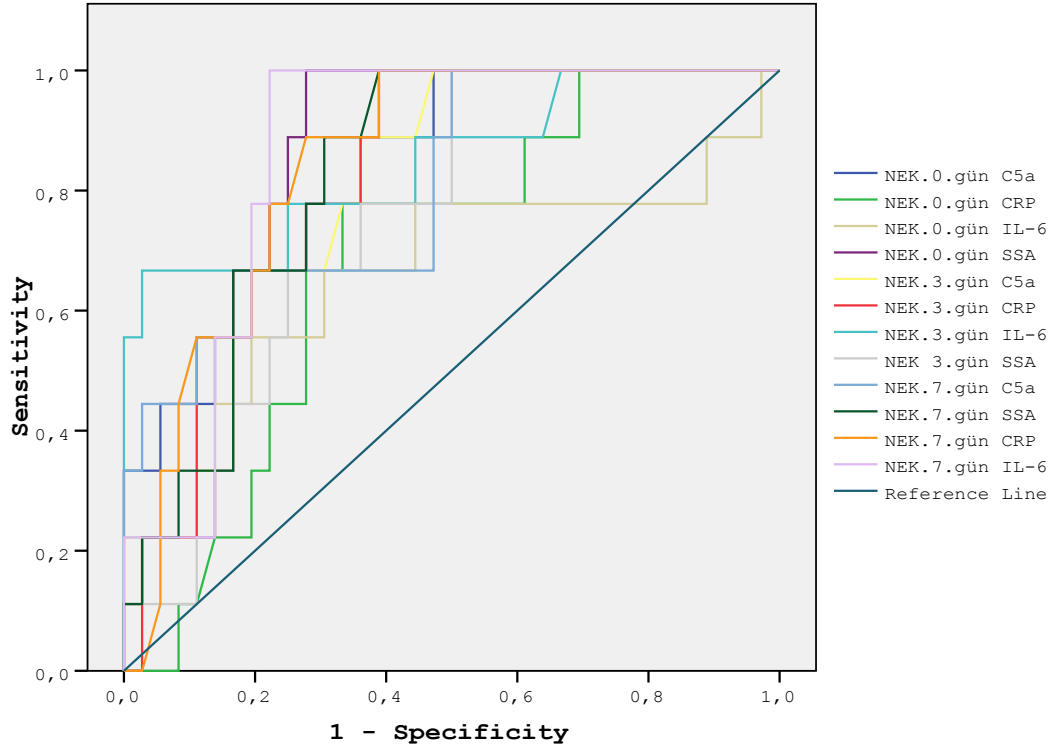
**Tablo 10.** Cerrahi tedavi olan ve olmayan hastaların 0., 3., 7. günde alınan serum CRP, IL-6, SSA,C5a düzeylerinin karşılaştırılması

<i>Değişkenler</i>	<i>Cerrahi tedavi olanlar (n=10)%45,5</i>	<i>Cerrahi tedavi olmayanlar (n=12)%54,5</i>	<i>P</i>
NEK0.gün C5a (ng/ml)	7.86 (1.29)	7.70 (0.55)	0.164
NEK0.gün SSA (ng/ml)	583.43 (488,48)	531.39 (634,52)	0.647
NEK0.gün IL-6 (pg/ml)	78.40 (554,10)	56 (181,50)	0.845
NEK0.gün CRP (mg/l)	16.20 (25.73)	27 (25.70)	0.357
NEK3.gün C5a (ng/ml)	7.69 (0.52)	7.34 (0.91)	0.186
NEK3.gün SSA (ng/ml)	406.77 (482,56)	452.45 (430,57)	0.431
NEK3.gün IL-6 (pg/ml)	244 (627,45)	129 (50.50)	0.110
NEK3.gün CRP (mg/l)	47 (57.20)	34.80 (33.35)	0.512
NEK7.gün C5a (ng/ml)	7.84 (0.82)	7.64 (0.44)	0.235
NEK7.gün SSA (ng/ml)	467.35 (412,06)	389.72 (358,44)	0.845
NEK7.gün IL-6 (pg/ml)	286 (394,50)	234.50 (246)	0.324
NEK7.gün CRP (mg/l)	63.70 (49.15)	45.90 (26.25)	0.262

\* P<0,005 Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var.



Cerrahi ihtiyaca neden olan perforasyonun gelişimini tahmin etmede etkili olabilecek laboratuvar değerleri (C5a,SSA, CRP, IL-6) ile yapılan lojistik regresyon analizi 4 basamakta tamamlandı. NEK 0. gün C5a ve SSA'nın, 3. Gün C5a, CRP, IL-6'nın,7. gün 4 parametrenin de sensitivitelevlerinin yüksek olduğu bulundu. Ayrıca perforasyona gidişte 0. gün IL-6 ve CRP değerlerinin düşük olduğu ancak 3. ve 7. günlerde bu değerlerin sensitivitelevlerinin arttığı izlendi. SSA değerinin ise 0. ve 7. günde sensitivitelevlerinin arttığı görüldü. Tüm parametreler incelendiğinde 0.,3., 7. günde perforasyonu göstermede sensitivite ve spesitivitesi en yüksek olan değişkenin C5a olduğu (cut off= 7,36-7,48, sensitivite % 88,9, spesivite %63,9, AUC=0,833; P=0,002) olduğu, C5a'nın 0. ve 3.günde en yüksek pozitif prediktif değere (%50, %57,1); en yüksek negatif prediktif değere (%83,3, %87,5) sahip olduğu sonucuna varıldı. Ayrıca NEK 3. gün C5a değerine ek olarak 3. gün IL-6 değerinin de perforasyonu tahmin etmede etkili değer olduğu sonucuna görüldü. Sonuç olarak NEK'te perforasyonu değerlendirmede en önemli faktörün C5a değerinin olduğu tespit edildi. Tablo 11 ve Şekil 2'de görülmektedir.



**Şekil 2.** NEK'te Perforasyon gelişimini ön gören ROC eğrisi

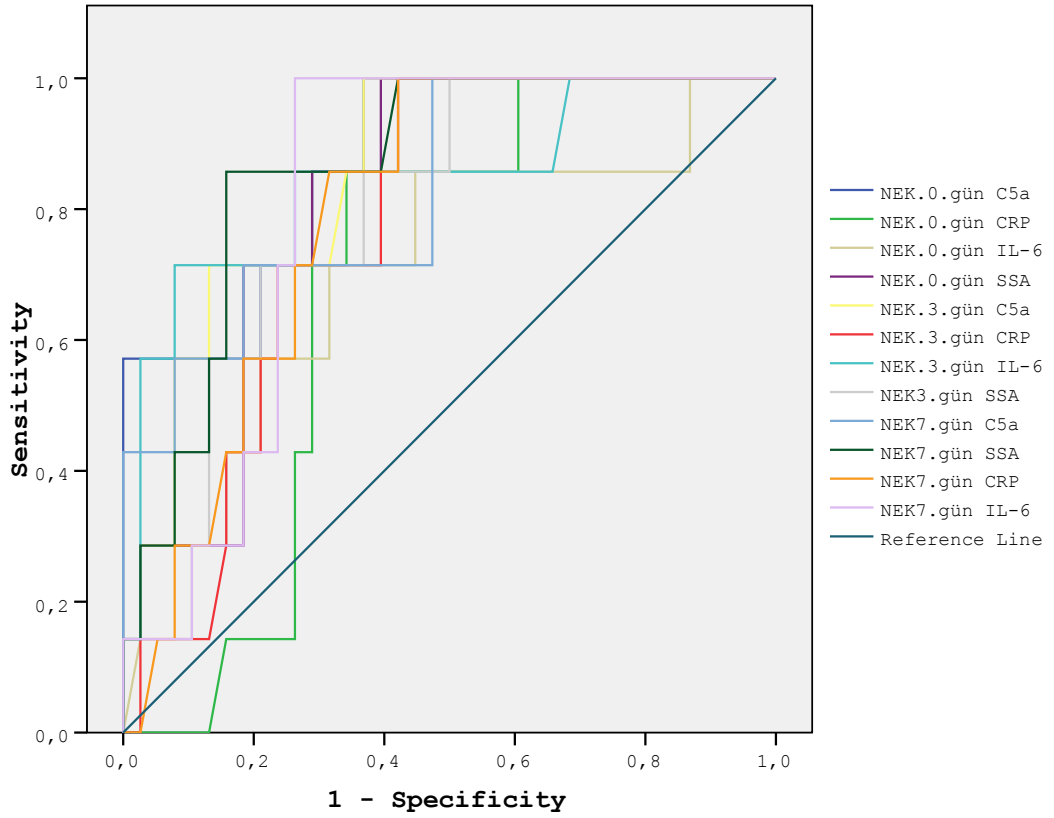
**Tablo 11.** Perforasyona gidişi tahmin etmede kullanılan cut off değerini, sensitivite ve spesiviteyi gösteren değerler tablosu

<i>Değişkenler</i>	<i>Cut off değeri</i>	<i>Sensitivite</i>	<i>Spesifite</i>	<i>AUC</i>	<i>P</i>	<i>Güven Aralığı</i>		<i>(+)% prediktif</i>	<i>(-)% prediktif</i>
						<i>%95 Alt sınır</i>	<i>Üst sınır</i>		
NEK.0.gün.C5a	7.48	88.9	63.9	0,833	0,002	0,702	0,965	50,0	83,3
NEK.0.gün.CRP	10.09	77.8	66.7	0,687	0,086	0,516	0,857	41,2	60,0
NEK.0.gün.IL-6	25.75	77.8	65.6	0,657	0,148	0,423	0,892	43,8	66,7
NEK.0.gün.SSA	370.96	77.8	77.8	0,843	0,002	0,729	0,956	46,7	71,4
NEK.3.gün.C5a	7.35	88.9	63.9	0,802	0,005	0,668	0,936	57,1	87,5
NEK.3.gün.CRP	27.00	77.8	72.2	0,824	0,003	0,699	0,949	43,8	66,7
NEK 3.gün.IL-6	38.00	88.9	65.6	0,847	0,001	0,688	1,006	40,0	50,0
NEK 3.gün.SSA	172.31	77.8	61.1	0,750	0,022	0,600	0,900	35,0	0,0
NEK 7.gün.C5a	7.36	88.9	52.8	0,806	0,005	0,649	0,962	44,4	75,0
NEK 7.gün.SSA	227.56	77.8	72.2	0,826	0,003	0,704	0,948	41,2	60,0
NEK 7.gün.CRP	39.40	88.9	72.2	0,844	0,002	0,728	0,960	47,1	80,0
NEK 7.gün.IL-6	222.50	77.8	90.6	0,861	0,001	0,754	0,968	50,0	75,0

AUC: Area under the curve.

Ölüme gidebilecek hastaları tahmin etmede ise regresyon analizi 3 basamakta tamamlandı. NEK 0. gün C5a ve SSA, 3.gün C5a (cut off=7,35 ng/ml, %100, %63,2, AUC=0,855;P=0,003) ve IL-6, 7. gün C5a, SSA, IL-6 değerinin sensitivitesinin ve spesivitesinin yüksek olduğu görüldü. Ayrıca SSA değerinin 0. ve 7. günde yükseldiği, sensitivitesinin arttığı görüldü. Ancak tüm parametreler değerlendirildiğinde C5a değerinin tüm günlerde sensitivite ve spesivitesinin en yüksek olduğu izlendi. Tablo12 ve Şekil 3'de görülmektedir. Ek olarak 0. gün en yüksek pozitif prediktif değere C5a'nın (%50), en yüksek negatif prediktif değere SSA'nın (%80) sahip olduğu, 3. gün

en yüksek pozitif prediktif değere C5a'nın (%57,1), en yüksek negatif prediktif değere C5a'nın (%87,5) sahip olduğu bulundu. Yedinci günde ise en yüksek pozitif prediktif değere C5a'nın (%60), en yüksek negatif prediktif değere IL-6'nın (%85,7) sahip olduğu bulundu (Tablo 12).



Şekil 3. Ölüme gidişin değerlendirilmesi gösteren ROC eğrisi

**Tablo 12.** Ölüme gidişi tahmin etmede kullanılan cut off değerini, sensitivite ve spesiviteyi gösteren değerler tablosu

<i>Değişkenler</i>	<i>Cut off Değeri</i>	<i>Sensitivite</i>	<i>Spesivite</i>	<i>AUC</i>	<i>P</i>	<i>Güven Aralığı %95</i>		<i>(+)% prediktif</i>	<i>(-)% prediktif</i>
						<i>Alt sınır</i>	<i>Üst sınır</i>		
NEK.0.gün.C5a	7.61	85.7	71.1	0,876	0,002	0,749	1,003	50,0	75,0
NEK.0.gün.CRP	10.09	85.7	65.8	0,686	0,121	0,527	0,846	41,2	60,0
NEK.0.gün.IL-6	25.65	85.7	55.3	0,709	0,082	0,488	0,929	43,8	66,7
NEK.0.gün.SSA	308.44	85.7	71.1	0,820	0,008	0,687	0,952	47,1	80,0
NEK.3.gün.C5a	7.35	100.00	63.2	0,855	0,003	0,729	0,982	57,1	87,5
NEK.3.gün.CRP	33.75	71.4	76.3	0,773	0,023	0,629	0,916	46,2	66,7
NEK3.gün.IL-6	118.50	85.7	73.7	0,844	0,004	0,666	1,022	46,7	71,4
NEK3.gün.SSA	189.80	85.7	63.2	0,793	0,015	0,643	0,944	35,0	0,0
NEK7.gün.C5a	7.68	71.4	81.6	0,827	0,006	0,663	0,991	60,0	75,0
NEK7.gün.SSA	394.14	85.7	84.2	0,863	0,003	0,741	0,984	50,0	70,0
NEK7.gün.CRP	39.40	85.7	68.4	0,795	0,014	0,659	0,931	47,1	80,0
NEK7.gün.IL-6	171.00	85.7	73.7	0,816	0,009	0,691	0,940	53,3	85,7

NEK 0., 3., 7.gün C5a, SSA, IL-6, CRP değerlerinin birbirleriyle korelasyonu değerlendirildiğinde tüm değerlerin 0. gün değerleri ile 3. ve 7. gün değerleri arasında kuvvetli pozitif korelasyon olduğu bulundu. Ancak her parametre ayrı ayrı diğer parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde orta düzeyde pozitif korelasyon olduğu görüldü (Tablo 13).

**Tablo 13.** NEK 0., 3., 7.gün C5a, SSA, IL-6, CRP değerlerinin birbirleriyle korelasyonu görülmektedir.

Değişkenler		NEK.0.gün C5a	NEK.0.gün. CRP	NEK.0.gün. IL-6	NEK.0.gün. SSA	NEK.3.gün. C5a	NEK.3.gün. CRP	NEK3.gün. IL-6	NEK3.gün. SSA	NEK7.gün. C5a	NEK7.gün. SSA	NEK7.gün. CRP	NEK7.gün. IL-6
NEK.0.gün.C5a	Korelasyon katsayısı (Rho)	1,000	0,510(**)	0,344(*)	0,564(**)	0,860(**)	0,672(**)	0,577(**)	0,517(**)	0,930(**)	0,583(**)	0,677(**)	0,551(**)
	P	.	0,000	0,021	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
NEK.0.gün. CRP	Korelasyon katsayısı (Rho)	0,510(**)	1,000	0,451(**)	0,629(**)	0,492(**)	0,842(**)	0,568(**)	0,618(**)	0,505(**)	0,660(**)	0,834(**)	0,565(**)
	P	0,000	0,000.	0,002	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
NEK.0.gün.IL-6	Korelasyon katsayısı (Rho)	0,344(*)	0,451(**)	1,000	0,418(**)	0,237	0,292	0,851(**)	0,441(**)	0,287	0,494(**)	0,401(**)	0,746(**)
	P	0,021	0,002	0,000	0,004	0,118	0,052	0,000	0,002	0,056	0,001	0,006	0,000
NEK.0.gün. SSA	Korelasyon katsayısı (Rho)	0,564(**)	0,629(**)	0,418(**)	1,000	0,541(**)	0,711(**)	0,693(**)	0,965(**)	0,553(**)	0,963(**)	0,677(**)	0,732(**)
	P	0,000	0,000	0,004	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
NEK.3.gün.C5a	Korelasyon katsayısı (Rho)	0,860(**)	0,492(**)	0,237	0,541(**)	1,000	0,657(**)	0,497(**)	0,492(**)	0,904(**)	0,545(**)	0,542(**)	0,471(**)
	P	0,000	0,001	0,118	0,000	0,000	0,000	0,001	0,001	0,000	0,000	0,000	0,001
NEK.3.gün. CRP	Korelasyon katsayısı (Rho)	0,672(**)	0,842(**)	0,292	0,711(**)	0,657(**)	1,000	0,559(**)	0,671(**)	0,682(**)	0,693(**)	0,903(**)	0,592(**)
	P	0,000	0,000	0,052	0,000	0,000	0,000.	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
NEK3.gün.IL-6	Korelasyon katsayısı (Rho)	0,577(**)	0,568(**)	0,851(**)	0,693(**)	0,497(**)	0,559(**)	1,000	0,665(**)	0,543(**)	0,722(**)	0,621(**)	0,907(**)
	P	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
NEK3.gün. SSA	Korelasyon katsayısı (Rho)	0,517(**)	0,618(**)	0,441(**)	0,965(**)	0,492(**)	0,671(**)	0,665(**)	1,000	0,492(**)	0,973(**)	0,661(**)	0,732(**)
	P	0,000	0,000	0,002	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000.	,001	0,000	0,000	0,000
NEK7.gün.C5a	Korelasyon katsayısı (Rho)	0,930(**)	0,505(**)	0,287	0,553(**)	0,904(**)	0,682(**)	0,543(**)	0,492(**)	1,000	0,547(**)	0,649(**)	0,556(**)
	P	0,000	0,000	0,056	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	.	0,000	0,000	0,000
NEK7.gün. SSA	Korelasyon katsayısı (Rho)	0,583(**)	0,660(**)	0,494(**)	0,963(**)	0,545(**)	0,693(**)	0,722(**)	0,973(**)	,547(**)	1,000	0,667(**)	0,760(**)
	P	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	,000	0,000	0,000	0,000
NEK7.gün. CRP	Korelasyon katsayısı (Rho)	0,677(**)	0,834(**)	0,401(**)	0,677(**)	0,542(**)	0,903(**)	0,621(**)	0,661(**)	,649(**)	0,667(**)	1,000	0,680(**)
	P	0,000	0,000	0,006	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	,000	0,000	0,000	0,000
NEK7.gün.IL-6	Korelasyon katsayısı (Rho)	0,551(**)	0,565(**)	0,746(**)	0,732(**)	0,471(**)	0,592(**)	0,907(**)	0,732(**)	,556(**)	0,760(**)	0,680(**)	1,000
	P	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	,000	0,000	0,000	0,000.

\*\* Korelasyon 0,01 de anlamlı (2-tailed).

\* Korelasyon 0,05 de anlamlı (2-tailed).

## 5. TARTIŞMA

Yenidoğan bakımındaki bilimsel ve teknolojik ilerlemelere, yeni tedavi metodları ve ilaçların kullanıma girmesine rağmen NEK nedeniyle oluşabilecek ciddi morbidite ve mortaliteler uygun tedaviye rağmen engellenememektedir. Kullanılan tanı kriterleri ve yöntemleri, hastalık klinik işaret ve bulguları ortaya çıktıktan sonra uygulanabilmiş ve serolojik olarak bakılan moleküller hastalığa spesifik olarak bulunamamıştır. Hastalığın doğum sonrası ilerleyen dönemde oluşması, şiddetli fulminan gidişi ve hatta ölümlerle sonuçlanması hastalığın erken dönemde tanı ve tedavisi için kullanılacak tanımlayıcı bir biyolojik belirtece ihtiyacı her geçen gün arttırmaktadır. Hastalığın tanısında birçok serolojik belirteç araştırılmış ve önerilmişse de hangisinin klinik kullanımda daha etkili olabileceği konusunda fikir birliği oluşturulamamıştır (61,62). Bu nedenle hastalığın erken tanısına katkıda bulunabilecek sensitif ve spesifik yeni belirteçlerin araştırılması halen gündemde olan ve olması gereken bir durumdur. Bu çalışmada bildiğimiz kadarı ile ilk defa NEK'te serum amiloid-A protein (SSA) ve C5a serum düzeyleri seri bir şekilde bakılarak, hastalığın erken tanısında biyomarker olarak kullanılabilirliği, takip ve prognoza katısı değerlendirilmiştir. Yine bu belirteçlerin düzeyleri hastalık süreci boyunca diğer sık kullanılan akut faz reaktanları (CRP, IL-6) ile karşılaştırılmıştır.

Akut faz cevabı, enfeksiyona ve doku hasarına karşı karaciğer tarafından sentezlenen plazma proteinlerinin (akut faz proteinlerinin) sentezinin tekrar düzenlenmesi ile sağlanan organizmanın spesifik olmayan cevabıdır (77). Akut faz proteinleri (AFP) SSA, CRP, kompleman komponentleri (C5a gibi), sitokinler (IL-6 gibi) birçok proteini içermektedir. AFP'lerin serum düzeylerin ölçümü birçok hastalıklarda

hastalık aktivitesinin ve tedaviye cevabı ve prognozu belirlemede kullanılmış, değerli olarak görülmüştür (77). AFP'leri, akut inflamasyona cevap olarak plazma seviyelerindeki değişim miktarlarına göre üç katogoriye ayrılmaktadır. Grup I kompleman sistemi ürünleri gibi 2–3 kat artanlar, grup II fibrinojen gibi 2–10 kat artanlar, grup III SSA ve CRP gibi birkaç 100 kat artanlardır (77).

Kompleman aktivasyonu C5a gibi biyolojik olarak aktif güçlü inflamatuvar kompleman ürünlerinin salınımına neden olmaktadır (82). C5a, kompleman aktivasyon ürünleri içinde geniş spektrumlu fonksiyona sahip olan, en kuvvetli inflamatuvar peptiddir. C5a'nın sadece kompleman aktivasyon yolu ile sistemik değil aynı zamanda lokal olarak barsak ve akciğer gibi dokularda da üretildiği bildirilmektedir (78). Yapılan çalışmalarda farklı organ tiplerinde C5a uyarısı ile sitokinler (IL–6, IL–1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) ve kemokinler gibi birçok farklı mediatörün salındığı bulunmuştur (79).

İskemi-reperfüzyon (I-R) hasarı kompleman aktivasyonu için güçlü bir uyarıcıdır (82). Deneysel çalışmalar I-R hasarı sonrası komplemanın 3 yolla da aktive olduğunu göstermektedir. I-R hasarı olan vakalarda erken dönemde kompleman aktive olarak C5a gibi güçlü inflamatuvar kompleman ürünlerinin salınımına neden olmakta ve sonrasında çok sayıda IL–6 gibi inflamatuvar mediatörlerin salınması ile sonuçlanmaktadır (82). I-R hasarı barsakta lokal hasar ve yıkım yapmasına rağmen sistemik inflamatuvar cevaba da neden olarak akciğer gibi uzak organlarda da hasar oluşturmaktadır. Çünkü birçok inflamatuvar mediatör (C5a, IL–6, CRP gibi) de üretilmekte, dolaşıma salınmakta ve kan dolaşımı ile diğer dokulara dağılmaktadır (83).

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda barsakların I-R hasarı modelinde, kompleman sisteminin iskemi sonrası hasarda anahtar rol aldığı gösterilmiştir. İntestinal I-R



hasarına maruz kalan hayvanlar kompleman inhibitörleri (C5a antikorları ve C5a reseptör antagonisleri) ile tedavi edildiğinde barsakta histolojik olarak mukozal hasarın ve vasküler permeabilitenin azaldığı, yaşama oranının arttığı gösterilmiştir (82,84). Diğer bir çalışmada yine C5a reseptör antagonisti kullanımı sonrası barsakta ödem ve hemorajide azalma olduğu ve uzak organ (pulmoner mikrovasküler disfonksiyon) hasarının korunduğu ve hatta azaldığı bulunmuştur (83,85).

Sepsis patogeneğinde C5a-C5a reseptör etkileşiminin önemli olduğu ve bu etkileşimin engellenmesinin sepsiste gelişebilecek olaylarda koruyucu etkili olduğu bildirilmiştir (79,81). Deneysel sepsis hayvan modeliyle yapılan çalışmalarda, model oluşturulduktan 6 saat sonra karaciğer, akciğer, böbrek ve kalpte C5a reseptör salınımının arttığı görülmüştür. Bu organlarda yüksek C5a reseptör düzeyinin güçlü bir şekilde plazma IL-6 düzeyine bağlı olduğu bulunmuştur. Bu hayvanlarda IL-6'nın engellenmesi sonrası C5a reseptörünün artımının engellendiği ve yaşam oranının arttığı bildirilmiştir (86,87). Ayrıca C5a reseptörün antikorlarla engellenmesinden sonra IL-6 seviyelerinde düşme olduğu izlenmiştir (87). Dikkat çekici olarak C5a'nın ilk saatler içinde aktive olduğu ve IL-6'nın yaklaşık 6 saat sonra pik yaptığı görülmüştür. Bu durum erken dönemde C5a'nın artmasının IL-6'nın üretiminde düzenleyici olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda C5a'nın granüositlerde ve periferik kan mononükleer hücrelerinden üretilen IL-6'nında üretimini arttırdığını göstermektedir (79).

Bütün bu örneklerden anlaşılacağı gibi C5a'nın barsakta I-R hasarında önemli bir mediatör olduğu görülmektedir. NEK patogeneğinde I-R hasarının rolünün önemli olduğu bilinmektedir (1,2,12). Öyleyse NEK'te barsak hasarının oluşmasında C5a

önemli rol almaktadır. Ayrıca C5a barsak hasarında önemli rol almakla birlikte o bölgedeki inflamatuvar olayda düzenleyici rol almaktadır. C5a NEK başlangıcında IL-6, CRP, SSA'dan daha erken dönemde artmakta, dolaşımında en erken ve yüksek düzeyde saptanabilmekte ve diğer akut faz reaktanlarının kan düzeylerinin de artmasına neden olmaktadır. Ek olarak güncel kanıtlar barsak mukozasında inflamasyon durumunda SSA proteinlerinin de salındığını göstermektedir (75,76). Bu da SSA'nın kanda artmasına katkıda bulunacaktır. Çalışmamızda NEK'li hastalarda C5a, SSA, CRP ve IL-6'nın serum düzeyinin belirgin olarak yüksek olduğu ve bu parameterelerin birbirleriyle güçlü pozitif korelasyon gösterdiği bulundu. Bu bulgu da barsaktaki inflamatuvar olayın bu değerlerle ilişkisini desteklemektedir.

Akut faz proteinleri olan SSA ve CRP hepatositler tarafından sentez edilen 2 hızlı etkili akut faz proteindir (77,88) IL-6 karaciğerden bu akut faz proteinlerinin sentezini uyaran en önemli sitokindir (77,89). Ayrıca CRP ve SSA'nın salınımının kontrolü genetik düzeyde IL-1, TNF- $\alpha$  ve IL-6 tarafından da düzenlenmektedir (77,90). Birçok çalışmada SSA ve CRP'nin birbirine paralel artma gösterdiği bildirilmesine rağmen SSA'nın daha sensitif inflamatuvar parametre olduğu bildirilmiştir (77). Çünkü akut faz cevabı süresince düşük uyarılarda dahi hızlı ve yüksek cevap veren SSA bakteriyel ve viral infeksiyonları tanımlamada ve takip etmede CRP den daha sensitif bir marker olarak önerilmektedir (86). İnflamasyonun ve hastalığın yaygınlığına göre SSA inflamasyonun olmadığı dönemdeki düzeyinin 500-2000 katına çıkabildiği bildirilmiştir (77). Bazı çalışmalarda ise infeksiyon süresince IL-6 uyarısıyla SSA ve CRP'nin 10-1000 kat arttığı bildirilmektedir (77,89,91). Çalışmamızda hasta olmayan grupla karşılaştırıldığında SSA ve CRP düzeylerinin NEK'li hasta grubunda tüm günlerde belirgin yüksek olduğu ve 10-20 kat artmış olduğu görülmüştür. SSA'nın

konsantrasyonunun doku yıkımının miktarıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir (77). Çalışmamızda SSA değerinin normal hastalardan belirgin yüksek olduğu bu yüksekliğin NEK başlangıç gününde 3. ile 7.gün değerinden fazla olduğu ancak takip süresi boyunca yüksekliğin devam ettiği görülmüştür. Aynı şekilde CRP değerinin de kontrol grubundan belirgin yüksek olduğu hastalığın başlangıcında diğer günlerdeki değerlerine göre yüksek olduğu ve yüksekliğin devam ettiği görülmüştür. Bu nedenle NEK olgularında SSA ve CRP'nin birbirine paralel olarak arttığı; bu değerlerin doku yıkımı ve inflamasyonun devam etmesi nedeniyle yüksekliğini koruduğu düşünülmüştür.

Prematüre bebeklerde kan kültürü ile doğrulanmış ya da doğrulanmamış sepsis olgularında sistemik inflamatuvar cevap genellikle CRP veya IL-6 ya da ikisi ile tespit edilmektedir (77,89,91,92,93). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu değerlendirilmek üzere SSA, CRP ve IL-6 kullanılmıştı. Kontrol hasta grubuyla değerlendirildiğinde IL-6'nın belirgin yüksek olduğu ve hasta grubunda takipte giderek daha da arttığı, CRP ve SSA'nın artmasına eşlik ettiği ve bu değerlerin birbiriyle güçlü pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştu. Yapılan bir çalışmada (94) umblikal kord yüksek IL-6 düzeylerinin NEK, sistemik inflamatuvar cevap gibi yenidoğan hastalıklarıyla ilişkili olduğunu bulmuş. Artan IL-6 düzeyleri ile hastalık sistemik inflamatuvar cevap riski arasında ilişki olduğunu bildirilmiştir. Diğer bir çalışmada (95) IL-6 düzeylerinde NEK ve sepsis birlikte olan hastalarda 5-10 kat artmanın olduğunu raporlanmıştır. Çalışmamızda kontrol grubuna göre hasta grubunda IL-6'nın 5 kat fazla olduğu ve bu değerlerin diğer değerlere paralel olarak giderek arttığı izlenmişti. Bir çalışmada çok prematüre bebeklerde SSA ve CRP'nin nozokomiyal infeksiyonlarda ilişkilerini değerlendirmek üzere bakıldığında; SSA ve CRP düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek olduğu bildirilmiştir (sırasıyla 1,74; 2,67 mg/Lt ye karşı 0,78;

0,16 mg/l). Aynı çalışmada nozokomiyal infeksiyonlu prematürelere bu belirteçlerin düzeylerinin yüksek (sırasıyla 5,14; 5,74 mg/l ye karşı 1,03; 1,18 mg/l) olduğu bildirilmiştir (88). Diğer bir çalışmada prematüre bebeklerde nozokomiyal infeksiyonu olanlarda SSA'nın median (IQR) değeri 0,76 (2,88), olmayanlarda 0,76 (0,15) mg/l olduğu bildirilmiştir (88). Çalışmamızda sağlıklı prematürelere SSA'nın median (IQR) değeri 56.18 (95.13) ng/ml= 0,05618 (0,09513) mg/l, hasta olanlarda 575,62 (563,92) ng/ml=0,5756 (0,5639)mg/l olarak bulundu. Bu değer kontrol grubundaki preterm bebeklerle karşılaştırıldığında yüksek olduğu izlendi.

Akut faz proteinlerinin ölçümü birçok hastalıklarda hastalık aktivitesinin ve tedaviye cevabı belirlemede değerli olarak görülmüştür. Akut faz proteinlerinin konsantrasyonunun doku yıkımının miktarıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir (77). CRP'nin artışındaki yoğunluğun hastalığın ciddiyeti ile orantılı olmadığı; ancak hastalığın şiddeti artması ile SSA'nın düzeyinin arttığı bildirilmiştir (96). Örneğin erişkinlerde böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda SSA'nın >200 mg/l değerlerde rejeksiyonu tahmin ettirdiği, 100–200 mg/l konsantrasyonlarda ise genellikle infeksiyon ya da cerrahi stresle ilişkili arttığı bildirilmiştir (72). NEK'le ilgili bir çalışmada seri şekilde CRP bakılmasının hastalığın tedavisinin takibinde, evre I NEK'le ileus veya bening pnomatosisin ayrılmasında faydalı olduğu; çok yüksek CRP seviyelerinin strüktür, apse veya cerrahi tedavi ihtiyacının tahmin edilmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir (71). Başka bir çalışmada CRP ve NEK arası ilişki değerlendirildiğinde evre 2 ve 3 NEK 'te CRP seviyelerinin anormal olduğu ancak NEK evreleri arasında farklılık olmadığı, uygun tedaviye rağmen yükselmeye devam eden CRP değerinin cerrahi tedaviye ihtiyaç gösteren komplikasyonların geliştiğinin göstergesi olabileceği bildirilmiştir (71). Diğer bir çalışmada NEK'li hastaların plazma ve gaytalarında IL–6

seviyelerinin arttığı (25); ayrıca yüksek düzeyde IL-6'nın NEK'li hastalarda morbidite ve mortalitede artma ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (12). Yine NEK'li hastalarda IL-6 düzeyleri ne kadar yüksek saptanırsa mortalitenin o derece arttığı rapor edilmiştir (95). Çalışmamızda NEK evreleri dikkate alınarak 0., 3. ve 7. gün serum SSA, CRP, IL-6, C5a düzeyleri kontrol grubundaki hastalardan belirgin olarak yüksek olduğu görüldü. Ancak evre 2 ve 3 arasında belirgin farklılık olmadığı saptandı. Bu da hastalık ciddiyetinin evrelere göre değerlendirilmesinde bu değerlerin faydalı olmadığı aynı düzeyde yüksek olmasının 2 evrede de doku yıkımının ve inflamasyonun aynı düzeyde sürdüğünü düşündürmektedir.

İleri evre NEK'te hastalarında barsaklarında nekroz ve perforasyon olması sonrası cerrahi tedavi gerekebilmektedir (2,12). Çalışmamızda cerrahi tedavi olan hastalardan 0., 3., 7. günde alınan serum CRP, IL-6, SSA, C5a düzeyleri ile cerrahi tedavi olmayan hastaların aynı gündeki değerleri arasında farklılık olmadığı bulundu. Ancak NEK'li hastalar uygun medikal ve cerrahi tedaviye rağmen kayıp edilebilmektedirler (2,12). Çalışmamızda ölen hastalardan 0., 3., 7. günde alınan serum CRP, IL-6, SSA ve C5a düzeyleri ile sağ kalan hastalardan alınan serum düzeyleri değerlendirildiğinde bu değerlerinin ölen ve sağ kalanlar arasında farklı olmadığı yüksek olmakla birlikte aynı düzeyde kaldığı görüldü. Ancak ölen hastalarda NEK'in başlangıç günü ve 3. günü C5a değerinin daha yüksek olduğu bulundu. Bu bulgular daha önceden söylenenlerin aksine evrelere göre değerlendirilen ve ölen NEK olgularında (sağlıklı pretermilerden anlamlı derecede yüksek olması haricinde) değerlendirildiğinde IL-6 ve CRP'nin hastalık ciddiyetini göstermede faydalı olmadığını göstermektedir. Ayrıca yeni bilgi olarak bu hastalarda SSA'nın da önemli

bilgiler vermediğini; ancak C5a düzeyinin NEK erken dönemde cerrahi ihtiyacı olan hastalarda olmasa da ölen hastalarda uyarıcı derecede yüksek olduğunu göstermektedir.

Nekrotizan enterokolit tanısında birçok serolojik marker kullanılmış ve bunların hastalığa özel sensitivite-spesivite ve tahmin edici değerlerine bakılmıştır (61). Ancak SSA ve C5a'nın NEK tanısında değeri ile ilgili çalışma şu ana kadar mevcut değildir. Yenidoğan dönemine ait daha çok sepsiste SSA değerinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışmalar olduğu görülmektedir. Bir çalışmada yenidoğanın geç başlangıçlı sepsis olgularında SSA, IL-6 ve CRP gibi diğer biyokimyasal markerlarla karşılaştırıldığında, infeksiyonun başlangıcından ilk 24 saatlik süreye kadarki dönemde SSA'nın sensitivitesinin IL-6 ve CRP'nin ikisinden de daha iyi olduğu (0. saatte %95'e karşı sırasıyla %32, %78, 8. saatte %100'e karşı sırasıyla %53, %47, 24. saatte %97'e karşı sırasıyla %84, %19), spesivitesinin ise 0. saatte SSA için %93, CRP için %97 değeri ile karşılaştırılabilir olduğu belirtilmiştir (97). Bu çalışmada SSA'nın infeksiyonun başlangıcından itibaren ilk 24 saat boyunca daha güvenilir bir marker olduğu bildirilmiştir (97). Aynı çalışmada enfekte preterm bebeklerde 8. ve 24. saatteki SSA konsantrasyonu ile mortalitenin anlamlı ölçüde ters orantılı olduğu ve CRP ile birlikte değerlendirildiğinde etkinliğin arttığı bildirilmiştir (97). Başka bir çalışmada SSA sepsisli yenidoğanlar sağlıklı yenidoğan ve çocuklarda değerlendirildiğinde; sepsislilerde CRP için sensitivitenin %95, SSA için %98 olduğu bulunmuş. Sepsisi tahmin etmede CRP'nin cut off değeri : >23mg/l (tanı etkinliği %89,7), SSA: >41,3 mg/l (tanı etkinliği %95,3) olarak belirlenmiştir (98). Başka bir çalışmada prematüre bebeklerde geç başlangıçlı sepsiste tanı değeri bakılmak üzere SSA ve CRP, IL-6 gibi diğer akut faz reaktanları ile karşılaştırılmış. 8, 24, 48, 72 saatlerde seri şekilde kan alınmış. Sağlıklı preterm infantlarla karşılaştırıldığında; sepsis başlangıcında SSA'nın seviyelerinin

yüksek olduğu bildirilmiştir. SSA'nın 10 mg/ml düzeyde sepsis başlangıcının 0. 8. 24. saate en yüksek sensitiviteye sahip olduğu (sırasıyla %95, 100, 97) ve en yüksek negatif prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir (sırasıyla %97, 100, 98) (97). Farklı bir çalışmada geç başlangıçlı sepsiste sepsisli prematüre bebeklerde SSA değerlendirilmiş. Bu çalışma sonucunda SSA sepsiste kullanılan klinik biyokimyasal parametreler içinde en yüksek sensitivite (%100), spesivite (%93), ve pozitif prediktif değeri (%96) olduğu, geç başlangıçlı sepsiste güvenilir erken bir marker olduğu sonucu bildirilmiştir (99). Başka bir çalışmada erken sepsisli bebeklerde 0. saate SSA seviyesi erken sepsisi değerlendirmede CRP'den daha iyi tanı koyucu tahminde bulunduğu (sensitivitesi %96 ya 30), (spesivitesi %95'e 98), pozitif prediktif değerinin (%85'e %78), negatif prediktif değerinin (%99'a %83) olduğu belirlenmiştir (100). Bu çalışmaların tamamı değerlendirildiğinde SSA'nın term ve pretermelerde erken-geç başlangıçlı sepsiste diğer belirteçlerden daha üstün olduğu ve daha erken yükselerek erken dönemde bilgi verebileceği görülmektedir. Ancak preterm infantta NEK'teki değeri ve diğer belirteçlere göre konumu konusunda hiçbir çalışma ve bilgi bulunamamıştır.

Sepsis olan hastalarda yapılan çalışmalarda ciddi sepsisli ve daha az ciddi sepsisli olgularda kompleman aktivasyon ürünleri özellikle C5a'nın yüksek düzeylerinin multiorgan yetmezliği ve ölüm oranının artması ile ilişkili olduğu bulunmuştur (79). Farklı bir çalışmada erişkin yoğun bakım ünitesinde tedavi gören sepsisli hastalarda yüksek C5a seviyesinin mortalitede artma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (101). Preterm bebeklerde yapılan bir çalışmada sepsisli olgularda hastalığın erken dönemlerinde rutin laboratuvar testlerinde (beyaz küre sayısı, CRP gibi) anlamlı derecede değişim olmadan saatler önce kompleman yıkım ürünlerinin arttığı bildirilmiştir (102). Diğer bir çalışmada RDS tanısı konulan prematüre bebeklerde

takipleri süresince eşlikeden pnömotoraks ve intraserebral kanama gibi istenmeyen komplikasyonların C5a ve C3a'nın plazma konsantrasyonlarını arttığı ve bu komplikasyonların C5a ve C3a salınımıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (103). Ancak yenidoğanlarda yapılan çalışmaların kısıtlı olduğu görülmektedir. Bu belirtecin prognostik değeri özellikle NEK tanısı, takibi ve prognozu ile ilişkili değeri bilinmemektedir.

Bizim çalışmamızda NEK'te cerrahi ihtiyacını ve ölüme gidişi tahmin etmede SSA, C5a ve diğer belirteçler ilk defa değerlendirilmiş ve karanlık olan bu konuda bilgi vermek amaçlanmıştır. Cerrahi ihtiyaca neden olan perforasyonun gelişimini tahmin etmede etkili olabilecek 4 laboratuvar parametresi (C5a, SSA, CRP, IL-6) değerlendirilmiştir. NEK başlangıç (0. gün) günü C5a ve SSA'nın sensitivitelevinin, 3. gün C5a, CRP, IL-6'nın sensitivitelevinin, 7. gün 4 parametrenin de sensitivitelevinin yüksek olduğu bulundu. Ayrıca perforasyona gidişte 0. gün IL-6 ve CRP değerlerinin düşük olduğu ancak 3. ve 7. günlerde bu değerlerin sensitivitelevinin arttığı izlendi. SSA değerinin ise 0. ve 7. günde sensitivitelevinin arttığı görüldü. Tüm parametreler incelendiğinde 0., 3., 7. günde perforasyonu göstermede sensitivite ve spesitivitesi en yüksek olan değişkenin C5a olduğu, C5a'nın 0. ve 3. günde en yüksek pozitif prediktif değere; en yüksek negatif prediktif değere sahip olduğu sonucuna varıldı. Ayrıca NEK 3. gün C5a değerine ek olarak 3. gün IL-6 değerinin de perforasyonu tahmin etmede etkili değer olduğu sonucu bulundu. Sonuç olarak NEK'te perforasyonu değerlendirmede en önemli etkili C5a olduğu, ancak bu değerinde diğer parametrelerle birlikte değerlendirilmesinin erken tanı ve müdahale şansını arttıracığı bulgusu önerildi.



Ayrıca çalışmamızda önceden de belirttiğimiz gibi bu belirteçlerin NEK'te ölümü tahmin etmede değeri incelendi. NEK 0. gün C5a ve SSA, 3.gün C5a ve IL-6'nın sensitivite, spesivitelere yüksel olduğu bulundu. Yedinci gün C5a, SSA ve IL-6 değerlerinin sensitivitesinin ve spesivitesinin yüksek olduğu görüldü. Ayrıca SSA değerinin 0. ve 7. günde yükseldiği, sensitivitesinin arttığı görüldü. Ancak tüm parametreler değerlendirildiğinde C5a değerinin tüm günlerde sensitivite ve spesivitesinin en yüksek olduğu izlendi. Ek olarak 0., 3., 7. gün en yüksek pozitif prediktif değere C5a'nın sahip olduğu, bulundu. Sonuç olarak C5a NEK'li prematüre bebeklerde diğer parametrelere göre ölüme gidişi erkenden değerlendirmede en etkili belirteçtir. Ancak yine de diğer parametrelerinde birlikte değerlendirilmesi duyarlılığı arttıracak ve belki de bu hastalıktan ölüm oranını azaltıcı önlemlerin zamanında alınmasına yol gösterecektir.

## 6. SONUÇ

- Çalışmamızda 187 hastadan 22'sine (%11,7) NEK tanısı konulmuştu.
- Nekrotizan enterokolit gelişiminde, morbidite ve mortalitede, doğum ağırlığının ve gestasyonel haftanın düşük olması, doğum salonunda resusistasyon uygulanması etkilidir.
- Nekrotizan enterokolit gelişiminde ve hastalık şiddetini arttırmada solunum sıkıntısı oluşturan (RDS), barsak kan dolaşımında anormallik oluşturan (PDA) hastalıklar etkilidir. Ventilatör tedavisine ihtiyacın artması hastalık geliminin arttırması ile ilişkili bulunmuştur.
- Ayrıca ventilatör tedavisi ihtiyacının artması, RDS ve PDA gibi eşlik eden hastalıklar ileri evre NEK'le ilişkili olduğu gösterilmiştir.
- Antenatal steroid kullanımı ileri evre NEK oluşumunda koruyucudur.
- İleri evre NEK olgularında intrakranial kanama daha sıklıkla eşlik etmekte; ancak bunun NEK'le ilişkisi bilinmemektedir..
- Nekrotizan enterokolitli hastalarda C5a, SSA, CRP ve IL-6'nın serum düzeyinin belirgin olarak yüksektir. Bu parameterelerin birbirleriyle güçlü pozitif korelasyon göstermektedir.
- Hasta olmayan grupla karşılaştırıldığında bu değerlerin tüm günlerde belirgin yüksek olduğu ve birbirlerine paralel olarak giderek arttığı gösterilmiştir.
- Bu parametrelerin evrelere göre hastalık ciddiyetini değerlendirmede faydalı olmadığı, aynı düzeyde yüksek olduğu, bu nedenle 2 evrede de doku yıkımının ve inflamasyonun aynı düzeyde devam etmesinin muhtemel olduğu düşünülmüştür.

- Ölen ve sağ kalan hastalarda, cerrahi tedavi ihtiyacı olan ve olmayan hastalarda bu değerler arasında farklılık yoktur. Ancak ölen hastalarda NEK'in başlangıç günü ve 3. günü C5a değerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.
- Bu nedenle C5a değerinin erken dönemde cerrahi ihtiyacı olan hastalarda olmasa da ölen hastalarda uyarıcı derecede yüksek olduğunu gösterilmiştir.
- Sonuç olarak NEK'te cerrahi tedavi ihtiyacını ve ölüme gidişi değerlendirmede etkili belirtecin C5a olduğu gösterilmiştir.
- Ancak yinede diğer parametrelerinde birlikte değerlendirilmesi duyarlılığı arttıracak ve beklide bu hastalık nedeniyle oluşabilecek ciddi morbiditeleri ve ölüm oranını azaltıcı önlemlerin zamanında alınmasında yol gösterecektir.
- Ancak bu konuda başka çalışmaların yapılması da konuya açıklık getirmede yardımcı olacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

- 1) Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin Perinatol* 2008;32:70–82.
- 2) Thompson AM, Bizzarro MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention and management. *Drugs*. 2008;68:1227–1238.
- 3) Markel TA, Crisostomo PR, Wairiuko GM, et al. Cytokines in necrotizing enterocolitis. *Shock* 2006;25:329–337.
- 4) Young C, Sharma R, Handfield M, Mai V, Neu J. Biomarkers for Infants at Risk for necrotizing enterocolitis: Clues to Prevention? *Pediatr Res* 2009 Jan 28. [Epub ahead of print]
- 5) Lam H S, Ng P. C. Biochemical markers of neonatal sepsis. *Pathology* 2008;40:141–148.
- 6) Ucar B, Yildiz B, Aksit MA, Yarar C, Colak O, Akbay Y, Colak E. Serum Amyloid A, Procalcitonin, Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , and Interleukin-1 $\beta$  Levels in Neonatal Late-Onset Sepsis. *Mediators of Inflamm* 2008;2008:737141. Epub 2008 Nov 16.
- 7) M Çetinkaya, H Özkan, N Köksal, S Çelebi, M Hacımustafoğlu. Comparison of serum amyloid A concentrations with those of C-reactive protein and procalcitonin in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis in premature infants. *Journal of Perinatology* 2009;29:225–231.
- 8) Haas PJ, van Strijp J. Anaphylotoxins: their role in bacterial infection and inflammation. *Immunol Res* 2007;37:161–175.
- 9) Ward PA. The dark side of C5a in sepsis. *Nat Rev Immunol* 2004;4:133–142.
- 10) Riedeman NC, Guo RF, Ward PA. A key role of C5a/C5aR activation for the development of sepsis. *J Leukoc Biol* 2003; 74:966–970.

- 11) Neu J. Neonatal necrotizing enterocolitis: an update. *Acta Paediatr Suppl.*2005;94:100–105.
- 12) Kareena L Schnabl, John E Van Aerde, Alan BR Thomson, Michael T Clandinin. Necrotizing enterocolitis: A multifactorial disease with no cure. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2142–2161.
- 13) Rowe MI, Albanese CT. Necrotizing enterokolitis. In: O’Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG. *Pediatric Surgery Year Book Medical Publisher, St, Louis, Mosby, 1998; PP: 1297- 1320.*
- 14) Bülbul A, Okan F, Şahin S, Nuhoglu A. Düşük doğum ağırlıklı erken doğmuş bebeklerde erken dönem hastalık ve ölüm oranı sonuçları. *Türk Ped Arş* 2008;43:94–98.
- 15) 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 Diagnosis and Therapy* 2003;18:404–407.
- 16) 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.
- 17) Fiscella K. Racial disparity in infant and maternal mortality: Confluence of infection and microvascular dysfunction. *Maternal and Child Health Journal* 2004;8:45–54.
- 18) Ogunyemi D, Hernandez-Loera GE. The impact of antenatal cocaine use on maternal characteristics and neonatal outcomes. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2004;15:253–259.
- 19) Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet* 2008;371:75–84.

- 20) Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: The experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285–291.
- 21) Dolgin SE, Shlasko E, Levitt MA, Hong AR, Brillhart S, Rynkowski M, Holzman I. Alterations in respiratory status: Early signs of severe necrotizing enterocolitis. *Journal of Pediatric Surgery* 1998;33:856–858.
- 22) Mally P, Golombek SG, Mishra R, Nigam S, Mohandas K, Depalhma H, LaGamma EF. Association of necrotizing enterocolitis with elective packed red blood cell transfusions in stable, growing, premature neonates. *American Journal of Perinatology* 2006;23:451-458.
- 23) Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol* 2003; 8: 449–459
- 24) Treszl A, Tulassay T, Vasarhelyi B. Genetic basis for necrotizing enterocolitis--risk factors and their relations to genetic polymorphisms. *Front Biosci* 2006; 11: 570–580.
- 25) Martin CR, Walker WA. Intestinal immune defences and the inflammatory response in necrotising enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 369–377.
- 26) 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
- 27) Jilling T, Lu J, Jackson M, Caplan MS. Intestinal epithelial apoptosis initiates gross bowel necrosis in an experimental rat model of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 2004; 55: 622–629
- 28) Nankervis CA, Giannone PJ, Reber KM. The neonatal intestinal vasculature: contributing factors to necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008;32:83–91.

- 29) Israel EJ, Morera C. Necrotizing Enterocolitis. Cambridge: Elsevier Science, 2004: 688–691.
- 30) Sharma R, Tepas III JJ. Microecology, intestinal epithelial barrier and necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int* 2010; 26:11–21.
- 31) 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.
- 32) Anand RJ, Leaphart CL, Mollen KP, Hackam DJ. The role of the intestinal barrier in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Shock* 2007;27:124–133.
- 33) Lin J. Too much short chain fatty acids cause neonatal necrotizing enterocolitis. *Med Hypotheses* 2004; 62:291–293.
- 34) Halpern MD, Dvorak B. Does abnormal bile acid metabolism contribute to NEC. *Semin Perinatol* 2008;32:114–121.
- 35) Nankervis CA, Giannone PJ, Reber KM. The neonatal intestinal vasculature: contributing factors to necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008;32:83–91.
- 36) Lebenthal A, Lebenthal E. The ontogeny of the small intestinal epithelium. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23: 3–6.
- 37) Buisine MP, Devisme L, Savidge TC, Gespach C, Gosselin B, Porchet N, Aubert JP. Mucin gene expression in human embryonic and fetal intestine. *Gut* 1998; 43: 519–524.
- 38) Martin CR, Walker WA. Intestinal immune defences and the inflammatory response in necrotizing enterocolitis. *Seminars In Fetal and Neonatal Medicine* 2006;11:369–377.
- 39) Levy O. Antimicrobial proteins and peptides: anti-infective molecules of mammalian leukocytes. *J Leukoc Biol* 2004; 76:909–925.
- 40) Otte JM, Kiehne K, Herzig KH. Antimicrobial peptides in innate immunity of the human intestine. *J Gastroenterol* 2003;38: 717–726.

- 41) Hirai C, Ichiba H, Saito M, Shintaku H, Yamano T, Kusuda S. Trophic effect of multiple growth factors in amniotic fluid or human milk on cultured human fetal small intestinal cells. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 524–528.
- 42) Hoffmann W. Trefoil factors TFF (trefoil factor family) peptide-triggered signals promoting mucosal restitution. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 2932–2938.
- 43) Donovan SM. Role of human milk components in gastrointestinal development: Current knowledge and future needs. *J Pediatr* 2006; 149: 49–61.
- 44) Marodi L. Innate cellular immune responses in newborns. *Clin Immunol* 2006; 118: 137–144.
- 45) Clapp DW. Developmental regulation of the immune system. *Semin Perinatol* 2006; 30: 69–72.
- 46) Yamauchi A, Marchal CC, Molitoris J, Pech N, Knaus U, Towe J, Atkinson SJ, Dinaker MC. Rac GTPase isoform-specific regulation of NADPH oxidase and chemotaxis in murine neutrophils in vivo. Role of the C-terminal polybasic domain. *J Biol Chem* 2005; 280: 953–964.
- 47) Nowicki PT. Ischemia and necrotizing enterocolitis: where, when, and how. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14: 152–158.
- 48) Horton KK. Pathophysiology and current management of necrotizing enterocolitis. *Neonatal Netw* 2005; 24: 37–46.
- 49) Brook I. Microbiology and management of neonatal necrotizing enterocolitis. *Am J Perinatol* 2008;25:111–118.
- 50) de la Cochetiere MF, Piloquet H, des Robert C, Darmaun D, Galmiche JP, Roze JC. Early intestinal bacterial colonization and necrotizing enterocolitis in premature infants: the putative role of *Clostridium*. *Pediatr Res* 2004; 56: 366–370.



- 51) Updegrave K. Necrotizing enterocolitis: the evidence for use of human milk in prevention and treatment. *J Hum Lact* 2004;20: 335–339.
- 52) Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001; 292: 1115–1118.
- 53) Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF, Oh W. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005; 115: 1–4.
- 54) Szebeni B, Szekeres R, Rusai K, Vannay A, Veres G, Treszl A, Arate A, Tulassay T, Vasarhelyi B. Genetic polymorphisms of CD14, toll-like receptor 4, and caspase-recruitment domain 15 are not associated with necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 27–31.
- 55) Upperman JS, Potoka D, Grishin A, Hackam D, Zamora R, Ford HR. Mechanisms of nitric oxide-mediated intestinal barrier failure in necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14: 159–166.
- 56) Chokshi NK, Guner YS, Hunter CJ, Upperman JS, Grishin A, Ford HR. The role of nitric oxide in intestinal epithelial injury and restitution in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008; 32:92–99.
- 57) Nowicki PT, Dunaway DJ, Nankervis CA, Giannone PJ, Reber KM, Hammond SB, Besner GE, Caniano DA. Endothelin-1 in human intestine resected for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2005; 146: 805–810.
- 58) Caplan MS, Simon D, Jilling T. The role of PAF, TLR, and the inflammatory response in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14: 145–151.
- 59) Markel TA, Crisostomo PR, Wairiuko GM, Pitcher J, Tsai BM, Meldrum DR. Cytokines in necrotizing enterocolitis. *Shock* 2006;25:329–337.

- 60) Epelman M, Daneman A, Navarro OM, Morag I, Moore AM, Kim JH, Faingold R, Taylor G, Gerstle JT. Necrotizing enterocolitis: review of state of the art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics* 2007;27:285–305.
- 61) Evennett N, Alexander N, Petrov M, Pierro A, Eaton S. A systematic review of serologic tests in the diagnosis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2009;44:2192–201.
- 62) 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.
- 63) Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978; 187: 1–7.
- 64) Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:179–201.
- 65) Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, Sylvester KG, Brown RL, Powell DM, Islam S, Langer JC, Sato TT, Brandt ML, Lee H, Blakely ML, Lazar EL, Hirschl RB, Kenney BD, Hackam DJ, Zelterman D, Silverman BL. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med* 2006; 354: 2225–2234.
- 66) Pierro A. The surgical management of necrotising enterocolitis. *Early Hum Dev* 2005; 81: 79–85
- 67) Patole S. prevention and treatment of necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Early Hum Dev* 2007;83:635–642.
- 68) Updegrave K. Necrotizing enterocolitis: the evidence for use of human milk in prevention and treatment. *J Hum Lact* 2004; 20: 335–339.
- 69) Carter BM. Treatment outcomes of necrotizing enterocolitis for preterm infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2007; 36:377–384.

- 70) Schulzke SM, Deshpande GC, Patole SK. Neurodevelopmental outcomes of very low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review of observational studies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:583–590.
- 71) Pourcyrous M, Korones SB, Yang W, Boulden TF, Bada HS. C-reactive protein in the diagnosis, management, and prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005;116:1064–1069.
- 72) Pizzini C, Mussap M, Plebani M, Fanos V. C-reactive protein and serum amyloid A protein in neonatal infections. *Scand J Infect Dis* 2000;32:229–235.
- 73) Goepfert AR, Andrews WW, Carlo W, Ramsey PS, Cliver, SP, Goldenberg RL, Hauth JC. Umbilical cord plasma interleukin-6 concentrations in preterm infants and risk of neonatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1375–1381.
- 74) Su GL, Freeswick PD, Geller DA, Wang Q, Shapiro RA, Wan YH, Billiar TR, Tweardy DJ, Simmons RL, Wang SC. Molecular cloning, characterization, and tissue distribution of rat lipopolysaccharide binding protein. Evidence for extrahepatic expression. *J Immunol* 1994;153:743–52.
- 75) Molmenti EP, Ziambaras T, Perlmutter DH. Evidence for an acute phase response in human intestinal epithelial cells. *J Biol Chem* 1993;268:1416–1424.
- 76) Vreugdenhil AC, Dentener MA, Snoek AM, Greve JW, Buurman WA. Lipopolysaccharide binding protein and serum amyloid A secretion by human intestinal epithelial cells during the acute phase response. *J Immunol* 1999; 163:2792–8.
- 77) Malle E, De Beer MC. Human serum amyloid A (SSA) protein: a prominent acute phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest* 1996;26:427-435.
- 78) Guo RF, Riedemann NC, Ward PA. Role of C5a-C5aR interaction in sepsis. *Shock* 2004;21:1–7.
- 79) Riedemann NC, Guo RF, Ward PA. A key role of C5a/C5aR activation for the development of sepsis. *J Leukoc Biol* 2003;74:966–970.

- 80) Riedemann NC, Guo RF, Bernacki KD, Reuben JS, Laudes IJ, Neff TA, Gao H, Speyer C, Sarma VJ, Zetoune FS, Ward PA. Regulation by C5a of neutrophil activation during sepsis. *Immunity* 2003; 19:193–202.
- 81) Huber-Lang M, Sarma VJ, Lu KT, McGuire SR, Padgaonkar VA, Guo RF, Younkin EM, Kunkel RG, Ding J, Erickson R, Curnutte JT, Ward PA. Role of C5a in multiorgan failure during sepsis. *J Immunol* 2001;166:1193–1199.
- 82) Arumugam TV, Magnus T, Woodruff TM, Proctor LM, Shiels IA, Taylor SM. Complement mediators in ischemia-reperfusion injury. *Clin Chim Acta* 2006;374:33–45.
- 83) Fleming SD, Mastellos D, Karpel-Massler G, Shea-Donohue T, Lambris JD, Tsokos GC. C5a causes limited, polymorphonuclear cell-independent, mesenteric ischemia/reperfusion-induced injury. *Clin Immunol* 2003;108:263–273.
- 84) Fleming SD, Phillips LM, Lambris JD, Tsokos GC. Complement component C5a mediates hemorrhage-induced intestinal damage. *J Surg Res* 2008;150:196–203.
- 85) Arumugam TV, Shiels IA, Woodruff TM, Reid RC, Fairlie DP, Taylor SM. Protective effect of a new C5a receptor antagonist against ischemia-reperfusion injury in the rat small intestine. *J Surg Res* 2002;103:260–7.
- 86) Riedemann NC, Guo RF, Neff TA, Laudes IJ, Keller KA, Sarma VJ, Markiewski MM, Mastellos D, Strey CW, Pierson CL, Lambris JD, Zetoune FS, Ward PA. Increased C5a receptor expression in sepsis. *J Clin Invest* 2002;110:101–108.
- 87) Riedemann NC, Neff TA, Guo RF, Bernacki KD, Laudes IJ, Sarma JV, Lambris JD, Ward PA. Protective effects of IL-6 blockade in sepsis are linked to reduced C5a receptor expression. *J Immunol* 2003;170:503–507.
- 88) Lannergard A, Larsson A, Friman g, Ewald U. human serum amyloid a (SSA) and high sensitive C-reactive protein in preterm newborn infants with nosocomial infections. *Acta Paediatrica* 2008;97: 1060–1065.

- 89) Jiang SL, Lozanski G, Samols D, Kushner I. Induction of human serum amyloid A in Hep 3B cells by IL-6 and IL-1 beta involves both transcriptional and post-transcriptional mechanisms. *J Immunol* 1995; 154: 825–31.
- 90) Lannergård A, Friman G, Ewald U, Lind L, Larsson A. Serum amyloid A (SAA) protein and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in healthy newborn infants and healthy young through elderly adults. *Acta Paediatr* 2005;94:1198–1202.
- 91) Schultz DR, I. AP. Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid A protein, alfa1-acidglycoprotein, and fibrinogen. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1990; 20: 129–147.
- 92) Hansson L-O, Lindquist L. C-reactive protein: its role in the diagnosis and follow-up of infectious diseases. *Curr Opin Infect Dis* 1997; 10: 196–201.
- 93) Ehl S, Gehring B, Pohlandt F. A detailed analysis of changes in serum C-reactive protein levels in neonates treated for bacterial infection. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 238–242.
- 94) Romagnoli C, Frezza S, Cingolani A, De Luca A, Puopolo M, De Carolis MP, Vento G, Antinori A, Tortorolo G. Plasma levels of interleukin-6 and interleukin-10 in preterm neonates evaluated for sepsis. *Eur J Pediatr* 2001;160:345–350.
- 95) Harris MC, Costarino AT Jr, Sullivan JS, Dulkerian S, McCawley L, Corcoran L, Butler S, Kilpatrick L. Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1994;124:105–111.
- 96) Lam HS, Ng PC. Biochemical markers of neonatal sepsis. *Pathology* 2008 ;40:141-148.
- 97) Arnon S, Litmanovitz I, Regev R, Bauer S, Lis M, Shainkin-Kestenbaum R, Dolfen T. Serum amyloid A protein is a useful inflammatory marker during late-onset sepsis in preterm infants. *Biol Neonate* 2005;87:111–112.

- 98) Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Diéguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med* 2001;27:211–215.
- 99) Arnon S, Litmanovitz I, Regev R, Lis M, Shainkin-Kestenbaum R, Dolfín T. Serum amyloid A protein in the early detection of late-onset bacterial sepsis in preterm infants. *J Perinat Med* 2002;30:329–332.
- 100) Arnon S, Litmanovitz I, Regev RH, Bauer S, Shainkin-Kestenbaum R, Dolfín T. Serum amyloid A: an early and accurate marker of neonatal early-onset sepsis. *J Perinatol* 2007;27:297–302.
- 101) Gressner OA, Koch A, Sanson E, Trautwein C, Tacke F. High C5a levels are associated with increased mortality in sepsis patients--no enhancing effect by actin-free Gc-globulin. *Clin Biochem* 2008;41:974–980.
- 102) Zilow EP, Hauck W, Linderkamp O, Zilow G. Alternative pathway activation of the complement system in preterm infants with early onset infection. *Pediatr Res* 1997;41:334–339.
- 103) Enskog A, Bengtsson A, Bengtson JP, Heideman M, Andreasson S, Larsson L. Complement anaphylatoxin C3a and C5a formation in premature children with respiratory distress. *Eur J Pediatr* 1996;155:41–45.