



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE YATAN
BEBEKLERDE NEKROTİZAN ENTEROKOLİT SIKLIĞI,
RİSK FAKTÖRLERİ, TEDAVİ VE KISA DÖNEM
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehlika Meryem SARI

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Emel OKULU

ANKARA

2022

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE YATAN
BEBEKLERDE NEKROTİZAN ENTEROKOLİT SIKLIĞI,
RİSK FAKTÖRLERİ, TEDAVİ VE KISA DÖNEM
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehlika Meryem SARI

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Emel OKULU

ANKARA

2022

Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dekanlığına,

Tıpta uzmanlık tezi olarak hazırlayıp sunduğum **"Yenidoğan Yoğun Bakım Ünite'sinde Yatan Bebeklerde Nekrotizan Enterokolit Sıklığı, Risk Faktörleri, Tedavi ve Kısa Dönem Sonuçlarının Değerlendirilmesi"** başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımca yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 22.04.2020 tarihinde İ4-218-20 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Mehlika Meryem SARI

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

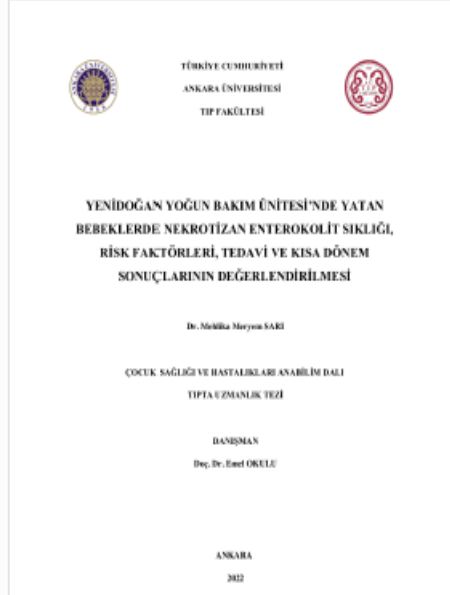


Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Mehlika Meryem Sarı
Ödev başlığı: YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE YATAN BEBEKLERD...
Gönderi Başlığı: YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE YATAN BEBEKLERD...
Dosya adı: Mehlika_Meryem_Sar_TEZ_SON.docx
Dosya boyutu: 1.04M
Sayfa sayısı: 100
Kelime sayısı: 26,771
Karakter sayısı: 173,702
Gönderim Tarihi: 11-Ara-2022 07:51ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1978013700



ORJİNALLİK RAPORU

%5

BENZERLİK ENDEKSİ

%4

İNTERNET KAYNAKLARI

%2

YAYINLAR

%1

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Mehlika Meryem Sarı	Sınav tarihi: / / 201...
Anabilim/Bilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Emel Okulu	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER
Tezin Başlığı: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Yatan Bebeklerde Nekrotizan Enterokolit Sıklığı, Risk Faktörleri, Tedavi ve Kısa Dönem Sonuçlarının Değerlendirilmesi
Tezin Niteliği: ☐ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak ☐ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☐ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız</i>

Jüri Başkanı

.....

Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Jüri Üyesi

.....

.....

Anabilim/Bilim Dalı

Anabilim/Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışması sürecim boyunca kıymetli zamanını ve emeğini vererek, bilgeliği, titizliği ve deneyimleriyle bana yol gösteren, özverisi, anlayışı ve sabrını hiçbir zaman esirgemeyen, hekimlik hayatım boyunca tez asistanı olmaktan daima gurur duyacağım, değerli hocam Doç. Dr. Emel OKULU'ya,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle gelişimime yön veren anabilim dalı başkanımız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Tayfun UÇAR'a,

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları asistanlığını tercih etmemde büyük etkisi olan, engin bilgileri, etik duruşu ve akılcı yaklaşımları ile her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Saadet ARSAN'a,

Asistanlık eğitimimiz boyunca bilgi ve tecrübeleriyle daima yanımızda olan saygıdeğer hocalarımız Prof. Dr. Begüm ATASAY ve Prof. Dr. Ömer ERDEVE' ye

Uzmanlık eğitimi süresince mesleki becerilerime katkı sağlamış, tecrübeleri ve duruşu ile hekimlik yolumu aydınlatan tüm saygıdeğer hocalarıma,

Asistanlığım boyunca birlikte vakit geçirmekten çok keyif aldığım sevgili eşkıdemlerime,

Büyük fedakarlıklarla, sevgiyle ve sonsuz destekleriyle bugünlere gelmemi sağlayan sevgili annem, babam, ablam ve abime,

Hayatıma girdiği günden beri her günümü güzelleştiren, en güzel ve en zor günleri birlikte yaşadığımız, her konuda en büyük destekçim, sevgili eşim Oğuzcan Sarı'ya ve onu böyle güzel yetiştiren ve bize her daim destek olan sevgili ailesine,

Varlığı bir mucize olan, hayatımızın neşesi, anlamı, tüm güzel duyguları olan, tez yazma sürecimde çalışma odamdan ayrılmayıp odamın duvarlarına kaplumbağa ve salyangoz çizen melek kızım Gökçenaz'a,

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimle

Dr. Mehlika Meryem Sarı

Ankara, 2022

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	i
Özgünlük Raporu	ii
Kabul Onay Sayfası	iii
Önsöz	iv
İçindekiler	v
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini	ix
Tablolar Dizini	x

1. ÖZET

2. ABSTRACT

3. GİRİŞ VE AMAÇ

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Tanım

4.2. Epidemiyoloji

4.3. Etiyopatogenez

4.3.1. İntestinal İmmatürite

4.3.2. Mikrobiyal Disbiyozis

4.3.3. Enteral Beslenme

4.3.4. Hipoksi ve İskemi

4.3.5. Enflamasyon

4.3.6. Genetik

4.3.7. Risk Faktörleri

4.3.7.1. Maternal ve antenatal risk faktörleri

4.3.7.2. Perinatal risk faktörleri

4.3.7.3. Yenidoğan ile ilişkili risk faktörleri

4.3.7.4. Postnatal risk faktörleri

4.4. Klinik Bulgular

4.5. Laboratuvar Bulguları

4.6. Radyolojik Bulgular

4.7. Evreleme

4.8. Tedavi

4.8.1. Medikal Tedavi

4.8.1.1. Enteral beslenmenin durdurulması ve antibiyotik tedavisi

4.8.1.2. Gastrik dekompresyon

4.8.1.3. Total parenteral beslenme ve sıvı elektrolit desteği

4.8.2 Cerrahi Tedavi

4.1.8.2.1. Primer peritoneal drenaj

4.1.8.2.2. Laparotomi

4.9. Prognoz

4.1.9.1 Kısa dönem sorunlar

4.1.9.2 Uzun dönem sorunlar

4.10. Korunma

4.10.1. Antenatal kortikosteroid uygulanması

4.10.2. Kordun geç klemplenmesi

4.10.3. Beslenme önerileri

4.10.4. Aminoasit desteği

4.10.5. Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri (UZÇDYA)

4.10.6. Probiyotikler ve prebiyotikler

4.10.7. Laktoferrin

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Olguların Dahil Edilme ve Dahil Edilmeme Kriterleri

5.2. Olguların Değerlendirilmesi

5.3. Etik Kurul Onayı

5.4. İstatistiksel analiz

6. BULGULAR

6.1. NEK Sıklığı

6.2. Antenatal Özellikler

6.3. Natal Özellikler

6.4. Postnatal Özellikler

6.5. Beslenme Özellikleri

6.6. NEK Tanısı ile İlgili Bulgular

6.7. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları

6.8. Laboratuvar Bulguları

6.9. Radyolojik Bulgular

6.10. NEK Sonrası Tedaviler ve Sonuç

6.11. Hastaların NEK Evresine Göre Karşılaştırılması

6.12. Sağ Kalan ve Kaybedilen Hastaların Karşılaştırılması

7. TARTIŞMA

7.1. NEK Sıklığı

7.2. Antenatal Özellikler

7.3. Natal Özellikler

7.4. Postnatal Özellikler

7.5. Beslenme Özellikleri

7.6. NEK Tanısı ile İlgili Bulgular

7.7. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları

7.8. Laboratuvar Bulguları

7.9. Radyolojik Bulgular

7.10. NEK Sonrası Tedaviler ve Sonuç

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

9. KAYNAKLAR

10. EKLER

Ek-1: Olgu Rapor Formu

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADBG: Ayakta Direkt Batın Grafisi

ADDA: Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı

ANS: Antenatal Steroid

APGAR: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration

BE: Baz Eksisi

BPD: Bronkopulmoner Displazi

CRP: C-Reaktif Protein

ÇDDA: Çok Düşük Doğum Ağırlıklı

DİK: Dissemine İntravasküler Koagülasyon

EBF: Epidermal Büyüme Faktörü

EMR: Erken Membran Ruptürü

ENS: Erken Neonatal Sepsis

ES: Eritrosit Süspansiyonu

ET-1: Endotelin 1

GA: Güven Aralığı

GBS: Grup B Streptokok

Hb: Hemoglobin

HBsAg: Hepatit B Yüzey Antijeni

HCO₃: Bikarbonat

HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (Human Immunodeficiency Virüs)

IgA: İmmünglobulin A

INR: Uluslararası Standardize Oran(International Normalized Ratio)

IQR: Çeyreklikler Arası Genişlik (Interquartile Range)

İUGG: İntrauterin Gelişme Geriliği

İVK: İntraventiküler Kanama

MBL: Mannoz Bağlayıcı Lektin

Muc2: Müsin 2

NEK: Nekrotizan Enterokolit

NK: Natural Killer

NO: Nitrik Oksit

NOD 2: Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2

NVY: Normal Vajinal Yol

PAF: Trombosit Aktive Edici Faktör

PBV: Pozitif Basıncılı Ventilasyon

PCT: Prokalsitonin

PDA: Patent Ductus Arteriosus

PRR: Kalıp Tanıma Reseptörleri (Pattern Recognition Receptor)

PVL: Periventriküler Lökomalazi

RDS: Respiratuar Distress Sendromu

ROP: Prematüre Retinopatisi (Retinopathy of prematurity)

SAA: Serum Amiloid A

SGA: Gestasyon yaşına göre <10p doğum ağırlığı olan (Small for Gestational Age)

SIGIRR: Single immunoglobulin interleukin-1–related receptor

SİP: Spontan İntestinal Perforasyon

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TANEK: Transfüzyon İlişkili NEK (Transfusion Associated NEC)

TDP: Taze Donmuş Plazma

TLR 4: Toll Benzeri Reseptör (Toll Like Reseptör-4)

TPB: Total Parenteral Beslenme

USG: Ultrasonografi

UZÇDYA: Uzun Zincirli Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

YÜT: Yardımcı Üreme Tekniğı

YYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Nekrotizan enterokolit patofizyolojisi	
Şekil 4.2. TLR4'ün NEK patogenezindeki rolü	
Şekil 4.3. Pnömatosis intestinalis	
Şekil 4.4. Portal vende gaz görünümü	
Şekil 4.5. Lateral ve supin grafilerde pnömoperitonyum, geniş pnömoperitonyum, futbol topu görünümü.....	

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Gebelik Haftasına Göre Risk Faktörleri.....
Tablo 4.2. Modifiye Bell Kriterleri.....
Tablo 6.1. Antenatal Özellikler
Tablo 6.2. Natal Özellikler
Tablo 6.3. Postnatal Özellikler
Tablo 6.4. Hastaların Beslenme Özellikleri
Tablo 6.5. NEK Tanısı ile İlgili Bulgular
Tablo 6.6. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları.....
Tablo 6.7. Laboratuvar Bulguları
Tablo 6.8. Radyolojik Bulgular.....
Tablo 6.9. NEK Tanısı Sonrası Tedavi ve Sonuçlar.....
Tablo 6.10. Hastaların Evrelere Göre Antenatal Özellikleri
Tablo 6.11. Hastaların Evrelere Göre Natal Özellikleri
Tablo 6.12. Hastaların Evrelere Göre Postnatal Özellikleri.....
Tablo 6.13. Hastaların Evrelere Göre Beslenme Özellikleri
Tablo 6.14. Hastaların Evrelere Göre NEK Tanısı ile İlgili Özellikleri
Tablo 6.15. Hastaların Evrelere Göre Klinik Özellikleri
Tablo 6.16. Hastaların Evrelere Göre Laboratuvar Bulguları
Tablo 6.17. Hastaların Evrelere Göre NEK Tanısı Sonrası Tedaviler ve Sonuç.....
Tablo 6.18. Sağ Kalan ve Ölen Hastaların Natal Özellikleri
Tablo 6.19. Sağ Kalan ve Ölen Hastaların Postnatal Özellikleri
Tablo 6.20. Sağ Kalan ve Ölen Hastaların NEK Tanısı ile İlgili Özellikleri
Tablo 6.21. Sağ Kalan ve Ölen Hastaların Laboratuvar Bulguları

Tablo 6.22. Sağ Kalan ve Ölen Hastaların NEK Tanısı Sonrası Tedavileri

Tablo 6.23. Anlamlı Çıkan Bazı Değişkenlerin Hastaların Sağkalımı Üzerindeki Etkilerinin değerlendirilmesi

Tablo 6.24. Anlamlı Çıkan Bazı Değişkenlerin Hastaların Sağ Kalımı Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi (Cox sağ kalım regresyon analizi)

1. ÖZET

Amaç: Nekrotizan enterokolit (NEK), antenatal, natal ve postnatal birçok risk faktörünün neden olduğu, intestinal iskemi ve nekroz ile seyreden, şiddetli hastalıkta sağ kalımın düşük olduğu, sağ kalan bebeklerde ise kısa ve uzun dönemde birçok morbiditeye neden olan gastrointestinal sistem hastalığıdır. Bu çalışmanın amacı, NEK sıklığını belirlemek, hastaların antenatal, natal, postnatal ve beslenme özelliklerini, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularını, uygulanan tedavileri ve kısa dönem sonuçlarını değerlendirmek, ileri evre NEK ve mortalite için risk faktörlerini tanımlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 1 Ocak 2015-31 Aralık 2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YYBÜ) yatmış NEK tanılı 51 bebeğin verileri retrospektif incelendi. Hastaların antenatal, natal ve postnatal verileri, beslenme özellikleri, klinik özellikleri, laboratuvar ve radyolojik bulguları, NEK öncesi, tanı anında ve tanı sonrası tedavileri, cerrahi tedavi ve ölüm oranları incelendi. Hastaların verileri Modifiye Bell kriterlerine göre evre 1, evre 2 ve evre 3 NEK olarak üç gruba ayrılarak ve sağ kalan ve kaybedilen hastalar olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya NEK tanılı 51 hasta dahil edildi. Hastaların %58,8'i evre 1 NEK, %31,3'ü evre 2 NEK, %9,8'i evre 3 NEK idi. Hastaların gebelik haftası ortancası 28,2 hafta ve doğum ağırlığı ortancası 990 gr idi. Evre 3 NEK grubu ve kaybedilen hastaların gebelik haftası ve doğum ağırlığı ortancası anlamlı düşüktü. Evre 3 NEK grubunda doğum salonunda canlandırma uygulama oranı daha yüksek, 5. dk APGAR skoru daha düşüktü. Kaybedilen hastalarda sağ kalan hastalara göre doğum salonunda canlandırma uygulanma oranı daha yüksek, 5. ve 10. dk APGAR skoru ortancası daha düşüktü. Erken neonatal sepsis oranı, evre 3 NEK grubunda ve kaybedilen hastalarda daha fazlaydı. Respiratuvar distres sendromu, sürfaktan kullanımı, patent duktus arteriyozus sıklığı kaybedilen hastalarda daha yüksekti. NEK tanısı öncesi eritrosit transfüzyonu oranı Evre 3 NEK grubunda diğer evrelere göre daha yüksek, kaybedilen hastalarda NEK tanısı öncesi eritrosit ve taze donmuş plazma transfüzyonu oranı daha yüksekti. Evre 3 NEK grubunda ve kaybedilen hastalarda ilk enteral beslenme saati daha erkendi. Laboratuvar bulgularından trombosit sayısı ortalaması kaybedilen hastalarda daha düşük, C-reaktif protein değeri ortalaması evre 3 NEK grubunda daha yüksek, evre 3 NEK

grubunda kan gazı pH ve HCO_3 değerleri ortalaması daha düşük, BE ve laktat düzeyi ortalamaları daha yüksek, kaybedilen hastalarda HCO_3 ortalaması daha düşük ve laktat ortalaması daha yüksek bulundu. Evre 3 NEK grubunda ve kaybedilen hastalarda tanı sonrası kan ürünü transfüzyon oranı daha yüksekti. Hastaların %29,4'üne cerrahi tedavi uygulandı. Hastaların %31,3'ü kaybedildi. Hastaların YYBÜ satış süresi ortancası 37 gün olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda ileri Evre NEK ve NEK'e bağlı mortalite açısından risk faktörleri tanımlanmıştır. Evre 3 NEK grubundaki hastaların ve kaybedilen hastaların pekçok risk faktörüne, daha olumsuz klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularına sahip oldukları saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Nekrotizan enterokolit, morbidite, mortalite, risk faktörleri, sağ kalım.

ABSTRACT

Introduction and objectives: Necrotizing enterocolitis (NEC) is a gastrointestinal system disease caused by many antenatal, natal and postnatal risk factors, characterized by intestinal ischemia and necrosis. NEC has a low survival rate in severe disease and many short and long-term morbidities in surviving infants. The aims of this study are to determine the incidence of NEC, to evaluate the antenatal, natal, postnatal and nutritional characteristics, clinical, laboratory and radiological findings, treatments and short-term outcomes of the patient and to define risk factors for advanced stage NEC and mortality.

Material and Method: The study was designed to analyze the data of 51 infants diagnosed with NEC in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of Ankara University Faculty of Medicine between January 1, 2015, and December 31, 2019. The data of antenatal, natal and postnatal periods, nutritional characteristics, clinical, laboratory and radiologic findings, treatments at the time and after the diagnosis of NEC, the rates of surgical treatment and mortality were analyzed. The data of patients were compared by categorizing into three groups as Stage 1, Stage 2 and Stage 3 NEC according to Modified Bell criteria and by categorizing into two groups as survivors and non-survivors.

Results: This study included 51 infants diagnosed NEC. The distribution of infants according to stages were 58.8%, 31.3% and 9.8% as stage 1 NEC, stage 2 NEC and stage 3 NEC, respectively. The median gestational age and birth weight of the patients were 28.2 weeks and 990 gr, respectively. The median gestational age and birth weight were significantly lower in the stage 3 NEC group and in non-survivor infants. The rate of resuscitation at delivery room was higher and the APGAR score at 5-min was lower in the stage 3 NEC group. The rate of resuscitation at delivery room was higher and the APGAR scores at 5-min and 10-min were lower in non-survivor infants. The incidence of early-onset neonatal sepsis was higher in the stage 3 NEC group and in non-survivor infants. The incidences of respiratory distress syndrome, surfactant use and patent ductus arteriosus were higher non-survivor infants. The rate of erythrocyte transfusion before the diagnosis of NEC was higher in the stage 3 NEC group compared to other stage, and the rates of erythrocyte and fresh frozen plasma transfusions

were higher in non-survivor infants. The time of first enteral feeding was earlier in the stage 3 NEC group and non-survivor infants. In terms of laboratory findings, the mean platelet count was lower in non-survivor infants, the mean CRP value was higher in stage 3 NEC group, the mean pH and HCO₃ values were lower, the mean BE and lactate levels were higher in the stage 3 NEC group, the mean HCO₃ level was lower and the mean lactate level was higher in non-survivor infants. The transfusion rates of blood products were higher in the stage 3 NEC group and non-survivor infants. Surgical treatment was performed to 29.4% of the patients and 31.3% of the patients died. The median duration of NICU stay was 37 days.

Conclusion: In this study risk factors for advanced staged NEC and mortality due to NEC were defined. We found that stage 3 NEC group and patients who died had several risk factors and unfavorable clinical, laboratory and radiological findings.

Keywords: Necrotizing enterocolitis, morbidity, mortality, risk factors, survival.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Nekrotizan enterokolit (NEK), yenidoğan bebeklerde morbidite ve mortaliteye neden olan, intestinal nekroz ile seyreden akut bir gastrointestinal hastalıktır. Sıklıkla prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde ortaya çıkmaktadır. Genel sıklığı 1/1,000 canlı doğumdur (1). Bunların %90'ını prematüre bebekler oluştururken, %10'unu term bebekler oluşturmaktadır. Mortalitesi %10-30 arasında değişmektedir. Aşırı DDA'lı (ADDA) bebeklerde mortalite oranı daha yüksek bulunmuştur (2). Klasik NEK'in DDA ve prematüre bebeklerde ortaya çıkış zamanının ortalama 13-23 gün olduğu bilinmektedir (3).

Hastalığın patogenezi tam olarak anlaşılamamakla birlikte multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Patogeneizde yer alan en temel etkenler intestinal immatürite, mikrobiyal disbiyozis, enteral beslenme, hipoksi ve iskemi, enflamasyon ve genetik faktörlerdir. Sonuç olarak aşırı enflamatuvar yanıt, intestinal mukoza hasarı ve intestinal iskemi gelişir. Sıklıkla terminal ileum nekrozu, bazı vakalarda da total barsak nekrozu ortaya çıkar.

NEK risk faktörleri içinde en kritik ikisi prematürite ve DDA'dır. Bunların yanı sıra maternal ve antenatal faktörler, doğum şekli, doğum sırasında yaşanan komplikasyonlar, erken ve geç neonatal sepsis, diğer prematürite komplikasyonları ve eşlik eden hastalıklar NEK gelişimi için risk faktörlerindendir.

NEK kliniği nonspesifik bulgularla başlayabilmektedir. Gastrointestinal sistem bulguları hafif batın distansiyonundan, asit, peritonit, intestinal perforasyon, şok ve ölüme kadar gidebilir. Tanı koydurucu kesin bir laboratuvar belirteci yoktur. Çoğu hastada anormal beyaz küre sayısı ile birlikte sıklıkla nötropeni ve trombositopeni görülmektedir. Elektrolit bozuklukları ve kan glukoz konsantrasyonunda anormallikler saptanabilir. Sepsisle birliktelik gösterdiği durumlarda C-reaktif protein (CRP) artar ve kan kültüründe mikrobiyal etken gösterilebilir (4). İleri evrelerde koagülasyon parametrelerinde bozulma, kan gazında metabolik asidoz ve yaygın damar içi pıhtılaşma (YDİP) görülebilir. Ayakta direkt batın grafisi (ADBG)'nin hastalığın tanısında önemli bir yeri vardır. Sabit dilate barsak ansları, pnömatozis intestinalis, portal vende gaz, pnömoperitonyum NEK için spesifik bulgulardır. Abdominal ultrasonografi (USG) çeşitli avantajları nedeniyle ADBG'ye alternatif görüntüleme yöntemidir.

Hastalığın sınıflandırılmasında Modifiye Bell kriterleri kullanılmaktadır. Evre I şüpheli NEK, evre II kanıtlanmış hafif-orta NEK, evre III ise ileri NEK olarak sınıflandırılmaktadır. Bu evrelemeye göre tedavi kararı verilebilmekte ve tedavi süresi belirlenebilmektedir. Perforasyon gelişmeyen hastalarda öncelikle medikal tedavi uygulanmaktadır. Cerrahi tedavi için mutlak endikasyon intestinal perforasyonun varlığıdır. Primer peritoneal direnaj veya laparotomi cerrahi tedavi seçenekleridir.

NEK'in kısa dönem morbiditeleri sıklıkla sepsis ve peritonit, cerrahi sonrası komplikasyonlar, barsak striktürleri ve barsak adezyonlarıdır. Uzun dönemde ise intestinal yetmezliğe neden olan kısa barsak sendromu en önemli sorundur. Hastaların uzun süre total parenteral beslenme (TPB) ihtiyacı olabileceğinden TPB ilişkili komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Uzun hastane yatışı ve akut dönemde görülen intraventriküler kanama (İVK) sıklığındaki artış nedeniyle nörogelişimsel gerilik sıklığıdır. Tanımlanan morbiditeler düşünüldüğünde NEK'ten korunmanın önemi ortaya çıkmaktadır. Önleme stratejileri antenatal dönemden başlar. Doğum sonrası en kritik strateji ise anne sütü ile beslenmedir. Farklı önleme yöntemleri incelenmeye devam edilmektedir.

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YYBÜ) 1 Ocak 2015 ile 31 Aralık 2019 tarihleri arasında yatan bebeklerde NEK sıklığını belirlemeyi, hastaların antenatal, natal, postnatal ve beslenme özelliklerini, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularını, uygulanan tedavileri ve kısa dönem sonuçlarını değerlendirmeyi, ileri evre NEK ve mortalite için risk faktörlerini tanımlamayı amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Tanım

Nekrotizan enterokolit (NEK), primer olarak ÇDDA ve prematüre bebeklerde görülen, barsak mukozasının nekrozuna yol açan akut enflamatuvar gastrointestinal sistem patolojisidir. Prematüre bebeklerde sık görülen diğer sorunlarla benzer klinik bulguları gösterebileceği için kesin tanı koymak zor olabilmektedir.

Term bebeklerde de NEK görülebilir. Prematürelere göre daha erken günlerde ortaya çıkar, etiyoloji ve klinik bulgular farklıdır. Term bebeklerde doğumsal kalp hastalığı ile NEK ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma, NEK insidansının enteral beslenme rejiminden bağımsız olduğunu göstermiştir. Doğumsal kalp hastalığı, sepsis ve hipotansiyona yol açan durumlar term bebeklerde NEK gelişimi için risk faktörüdür (5). Modifiye Bell kriterlerine göre daha düşük evrelerde ortaya çıkar ve cerrahi tedavi gereksinimi daha azdır.

NEK, benzer sorunlara yol açabilen farklı tabloları kapsayan homojen bir tanımdır (6). Klasik NEK dışındaki bu klinik tablolar, spontan intestinal perforasyon (SİP), hipoksi-iskemi ilişkili erken NEK, transfüzyon ilişkili NEK, neonatal inek sütü protein alerjisi (NEK benzeri hastalık) olarak sınıflandırılabilir. Bu sınıflama risk faktörlerini belirlemek ve tedavi kararı vermek için yardımcı olabilir (7).

4.1.1. Spontan İntestinal Perforasyon

SİP, sıklıkla ÇDDA bebeklerde ortaya çıkar. NEK'e göre yaşamın daha erken döneminde görülür. NEK'te barsak duvarlarında kalınlaşma, dilate barsak ansları ve pnömatozis intestinalis görülürken, SİP sıklıkla terminal ileumda izole perforasyon ile kendini gösterir. Perfore alanda minimal düzeyde nötrofil infiltrasyonu ve nekroz vardır. Diğer barsak segmentleri önemli ölçüde korunur. Etiyolojide, umbilikal katater kullanımı, patent duktus arteriozus (PDA) varlığı ve tedavisi, perinatal asfiksi, prenatal ve postnatal steroid kullanımı sorumlu tutulmaktadır (8).

4.1.2. Hipoksi-iskemi ilişkili erken nekrotizan enterokolit

Prematüre bebeklerde gelişen ve erken NEK/NEK benzeri hastalık olarak tanımlanan bu durum klasik NEK'ten farklı olarak yaşamın ilk haftasında görülür. Bu bebeklerin hemen hepsi antenatal dönemde umbilikal arterde diyastolik akım yokluğu veya ters akım olan intrauterin gelişme gerilikli (İUGG) bebeklerdir. Antenatal dönemde etkilenim olduğu için bulgular daha erken ortaya çıkar (9). Klinik bulgular, beslenme intoleransından NEK tablosuna kadar ilerleyebilir.

4.1.3. Transfüzyon ilişkili NEK

Bazı çalışmalarda prematüre bebeklerin yaklaşık %5,2-35'inin NEK başlangıcından 24-72 saat önce transfüzyon aldığı gösterilmiştir. Süperior mezenterik arterin reperfüzyonu, mezenterik dolaşımın düzenini bozar ve intestinal bariyer hasarı gelişimini kolaylaştırır. Evre II ve evre III NEK karşılaştırıldığında, evre III NEK'te transfüze edilen kümülatif eritrosit hacminin daha yüksek olduğu bulunmuştur (10). Ağır anemi NEK gelişimi için risk faktörü olduğu konusunda görüş birliği varken, kan transfüzyonu ile ilişkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (11).

4.1.4. İnek sütü protein alerjisi

Prematüre bebeklerde erken dönemde görülebilen bu durum, NEK benzeri bir tablo ile karşımıza çıkar. Klinik belirtiler, beslenme intoleransından 'geç başlangıçlı NEK' veya 'tekrarlayan NEK benzeri hastalık' bulgularına kadar uzanabilir. Periferik kanda eozinofilinin görülmesi inek sütü protein intoleransı tanısını destekler. Tedavi edilmediğinde ağır intestinal mukozal hasara ve perforasyona neden olabilir. Beslenme intoleransı ile birlikte, kanlı dışkılaması olan hastalarda NEK ile birlikte inek sütü protein intoleransı ayırıcı tanıda düşünülmelidir (12).

4.2 Epidemiyoloji

NEK sıklığı YYBÜ'leri arasında farklılık göstermektedir. ÇDDA bebeklerin hayatta kalma oranı, özellikle antenatal steroid, sürfaktan ve yeni mekanik ventilasyon uygulamaları dahil olmak üzere yenidoğan yoğun bakımdaki gelişmelere bağlı olarak belirgin artış göstermiştir (13).

Genel sıklığı 1/1,000 canlı doğumdur (1). Tüm NEK hastalarının %90'ını prematüre, %10'unu ise term bebekler oluşturmaktadır. Etkilenen bebeklerin çoğu 32 hafta altındaki

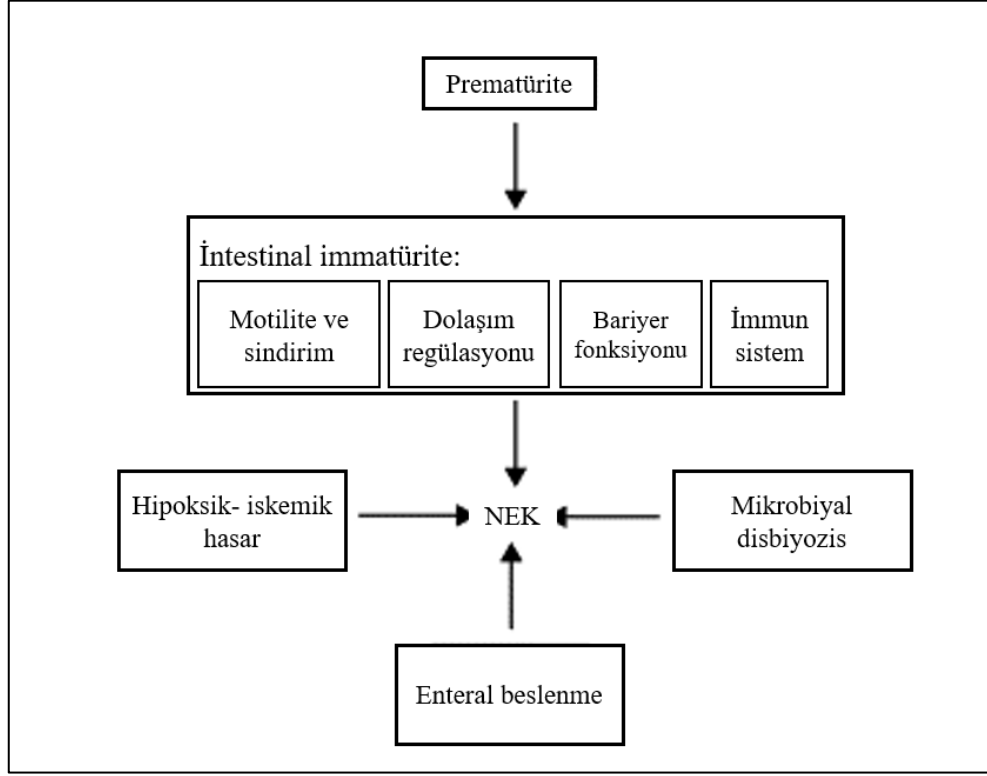
bebeklerdir. Gelişmiş ülkelerde <32 hafta olan bebeklerdeki sıklık %2-7 olarak gösterilmiştir (14). Ülkemizde ise <32 hafta olan bebeklerde %8,4 oranında görülmektedir (15). ÇDDA bebeklerde (<1500 g) görülme sıklığı %5 iken, ADDA'lı bebeklerde (<1000 g) %10'dur (16). Başka bir çalışmada ise ÇDDA bebeklerde %11 oranında ve ADDA'lı bebeklerde %22 oranında görüldüğü belirtilmiştir (14) (17). Yirmi sekiz hafta altında doğan bebeklerde en düşük oran %2 ile Japonya'da, en yüksek oran %7-9 ile Avustralya, Kanada ve İtalya'da görülmektedir (2).

NEK prematüre bebeklerde gastrointestinal sistem hastalığına bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (18). Cerrahi gerektiren NEK vakalarında %20-30'a varan ölüm oranları bildirilmiştir (19). Fitzgibbon ve ark.'ın 500-1000 gr arasında doğan bebeklerin doğum ağırlığı ile NEK'e bağlı mortalite oranları arasındaki ilişkiyi incelediği prospektif çalışmasında, ADDA'lı prematüre bebeklerde ölüm oranı %30-50, ÇDDA bebeklerde ise %10-30 arasında olup, son 20 yılda önemli bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (20). Mortalite artan gebelik haftası ile ters orantılıdır. Birçok çalışmada siyahi bebeklerde riskin arttığı gösterilmiştir. Çünkü bu bebeklerde prematürite oranı daha yüksektir (21). Hastalığın şiddeti, kan kültürü pozitifliği, uzun süre antibiyotik tedavisi almış olmak, vazopressör ve yüksek frekanslı ventilasyon ihtiyacının olması mortalite ile ilişkili bulunmuştur (22).

4.3. Etiyopatogeneze

NEK patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Vakaların çoğunluğunu prematüre bebekler oluşturduğu için intestinal immatürite, patogeneze ilk sırada yer alsa da yapılan çalışmalar tablonun multifaktöriyel olduğunu göstermiştir (23). Multifaktöriyel teoriye göre intestinal immatürite, mikrobiyal disbiyozis, enteral beslenme, hipoksi ve iskemi, enflamasyon gibi çeşitli risk faktörlerinin birbirleriyle etkileşmesi ve enflamatuvar reaksiyonu aktive etmesi mukoza hasarını başlatmaktadır. Mukozal hasar, gaz üreten bakterilerin barsak duvarına invazyonuna ve intramural gaz birikimine neden olmaktadır.

En sık terminal ileum tutulumu görülmektedir, ciddi vakalarda tüm barsak segmentleri etkilenebilir. Makroskopik incelemede tutulan barsak segmenti ödemli görünür. Esas patolojik bulgu mukozal veya submukozal mor-siyah renk değişikliğinin eşlik ettiği erozyon ve ülserasyonlardır (24).



Şekil 4.1. Nekrotizan enterokolit patofizyolojisi (25).

4.3.1. İntestinal İmmatürite

Prematüre barsağının immün sistem ve bariyer fonksiyonları ile intestinal epitel hücrelerinin proliferasyonu yetersizdir. Bu yetersizlik prematürite derecesi ile doğru orantılıdır. Bu nedenle bebek ne kadar prematüre ise NEK gelişme riski daha yüksektir.

NEK patogenezinin anlaşılması için gastrointestinal sistemin dengesinde immün sistemin rolünü anlamak gerekir. Neonatal intestinal immün sistem, epitel hücreleri, bağışıklık hücreleri ve kommensal bakterilerden oluşur. Fetüste B ve T hücreleri, 12-14. gebelik haftaları arasında barsakta görülür ve doğuma kadar sayıları artar. Prematüre barsakta, düşük seviyelerde immün hafıza hücreleri, NK hücreleri, T hücrelerinin daha düşük proliferatif veya sitotoksik etkisi, düzensiz sitokin salınımı veya düşük IgA üretimi immün sistemin yeterince olgunlaşmadığını gösterir (26). Epitel hücreleri enterositler, goblet hücreleri, panet hücreleri, enteroendokrin hücrelerden oluşmaktadır (2).

Enterositler, intestinal epitelde en fazla bulunan, barsak bütünlüğünün ve mukozal bağışıklığın korunmasında görev alan önemli hücrelerdir. Epitel proliferasyonu, migrasyon ve apoptozis döngüsünde sürekli yenileme görevi görürler. Bu döngü, barsak dengesinin

düzenlenmesini sağlar. Enterositler yeterince prolifer olamadığında bariyer geçirgenliği artar ve bu durum bakteriyel kolonizasyonu kolaylaştırır (6) (27). Goblet hücreleri, kommensal bakteriler, antimikrobiyal peptitler ve sekretuar IgA için destek sağlarken, barsağın mukus tabakasını oluşturma, patojenik bakteriler ile epitel arasındaki etkileşimi önleme rolleri ile özellikle önemlidir. Müsin adı verilen glikoproteinler salgırlar. Bunlardan Muc2 müsin, patojenik bakterilere karşı mukus tabakası oluşturarak koruma sağlar. NEK'te ileal Muc2 düzeyinin azaldığı gösterilmiştir ve hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmuştur (28). Neonatal intestinal dengenin sağlanmasında sekretuar IgA'nın önemli bir yeri vardır. Maternal IgA'nın esas kaynağı kolostrum ve anne sütüdür. Doğumdan hemen sonra üretilmeye başlar ve zamanla miktarı artar. Çalışmalar anne sütündeki IgA'nın yenidoğanların konakçı-mikrobiyota ilişkisini şekillendirdiğini ve NEK'in önlenmesi için kritik ve gerekli bir faktör olduğunu göstermektedir (29). Prematüre bebeklerde goblet hücre fonksiyonu yetersiz olduğu için, term bebeklere göre sekretuar IgA düzeyi daha düşük bulunmuştur (27). Panet hücreleri, intestinal dengede anahtar bir rol oynar ve bu hücrelerin kaybının veya bozulmasının, bakteriyel patojenlerin yok edilmesinde bir azalmaya yol açtığı görülmüştür. Prematüre bebekler, işlevsel panet hücreleri tam gelişmeden doğarlar (30). Bu teoriyi destekleyen, iki ayrı çalışmada benzer yaştaki cerrahi geçiren NEK hastalarında kontrol grubuna kıyasla azalmış sayıda lizozim pozitif panet hücresi saptanmıştır (31).

İmmatür intestinal motilite ve sindirim, prematüre bebekleri NEK'e yatkın hale getirir. Hem insan hem hayvan çalışmalarında, gastrointestinal motilite gelişiminin ikinci trimesterde başladığını ve üçüncü trimesterde olgunlaştığını göstermektedir (32). Prematür bebeklerde azalmış motilite, yetersiz sindirim ve emilim ile birleştiğinde, sindirilmemiş besinlerin intestinal mukoza ile temas süresi uzamakta ve bu da barsak hasarına yol açmaktadır (25) (33).

4.3.2. Mikrobial Disbiyozis

NEK patogeneğinde barsak mikrobiyotasının rolü birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Bozulmuş mikrobiyota, NEK gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunur (34) (35) (36) (37). Mikrobiyal disbiyozis meydana geldiğinde patojen bakteriler, konakta enflamatuvar yanıtı tetikler. İlk olarak, reseptör ailesi, konakçı hücrelerde proenflamatuvar yanıtları indüklemek için 'mikrobiyal ilişkili moleküler patern' den sinyal iletir. Böylece, proenflamatuvar bir durumun mikrobiyal disbiyozis ile kombinasyonu, patojenik bakterilerin aşırı büyümesine neden olur. Bu durum barsaklarda aşırı enflamasyon sonucu NEK gelişimine zemin hazırlar (27).

Gastrointestinal sistem, bakterilerin hâkim olduğu, ancak aynı zamanda virüsleri, arkeleri, mantarları ve diğer ökaryotları içeren mikrobiyal bir sistemdir. Yaklaşık 10^{14} kadar bakteri bulunmaktadır. Bu miktar insan hücreleri sayısından 10 kat fazladır (38). Bu sistem mikrobiyota olarak adlandırılır ve barsak bütünlüğünü sürdürme, barsak epitelini şekillendirme, patojenlere karşı koruma ve konak bağışıklığını düzenleme gibi birçok fonksiyona sahiptir (39).

Doğum şekli mikrobiyotanın oluşumunda oldukça etkilidir (40). Vajinal yolla doğan bebeklerin mikrobiyotası yoğun miktarda laktobasilleri içerirken, sezeryan ile doğan bebekler ise ağırlıklı olarak *Clostridium* gibi fakültatif anaeroblar ile kolonize olur (41). Doğum şekline ek olarak, doğum yeri, annenin vajinal ve cilt florası, beslenme şekli, doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış, intrapartum antibiyotik kullanımı mikrobiyatayı etkileyen diğer faktörler arasındadır (42). Erken enteral beslenme, enteral beslenmenin geç verilmesi, beslenmeye sık sık ara verilmesi, formüle ile beslenme, antibiyotik kullanım süresi, H_2 reseptör blokörlerinin kullanımı da barsak mikrobiyotasını değiştirmektedir. Bu durum disbiyozis olarak adlandırılmaktadır. Sadece formüle ile beslenen bebeklerin, anne sütüyle beslenen bebeklere kıyasla *Escherichia Coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides* ve *Lactobacillus* ile daha fazla kolonize olduğu saptanmıştır (43). NEK gelişiminde antibiyotik kullanım süresinin bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını belirlemek için yapılan bir retrospektif çalışmada, 10 günden uzun antibiyotik maruziyetinin disbiyozise neden olarak NEK riskini artırdığı saptanmıştır (44).

Prematüre bebekler, barsak mikrobiyomlarının gelişimini olumsuz yönde etkileyen çeşitli etkenlerle karşı karşıyadır. Prenatal dönemde, prematüre bebeklerin yaklaşık %25-30'u erken membran rüptürü (EMR) ve koryoamniyonit nedeniyle bakterilere maruz kalmaktadır (45). Doğumdan sonra çoğu prematüre bebeğin YYBÜ bakımına ihtiyacı olmaktadır, bu da onların hastanenin mikrobiyal ortamına maruz kalmasına neden olmaktadır. Erken ve geç neonatal sepsis nedeniyle geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı sıklıkla gerekmektedir.

Bir mikrobiyal topluluğun genomik bileşimini kültürden bağımsız bir şekilde profillemek için 16S rRNA gen dizilimi teknolojisi kullanılabilir (46). Çalışmalar, barsak mikrobiyomundaki türleri tanımlamak için 16S rRNA dizilemesini kullanarak prematüre bebeklerin daha az fekal bakteri çeşitliliği gösterdiğini desteklemiştir (47). Barsak mikrobiyomunun azalmış çeşitliliği NEK'li bebeklerde daha belirgindir (35).

4.3.3. Enteral Beslenme

Enteral beslenme, enterik kan akımında ve oksijen ihtiyacında artışa neden olur. NEK gelişimi ile beslenme arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmalar, formüle ile beslenen yenidoğanlarla karşılaştırıldığında, anne sütüyle beslenen bebeklerin NEK'ten korunduğunu göstermiştir (48). Anne sütüyle beslenmenin, kommensal bakterilerle kolonizasyonu sağladığı ve böylece normal mukozal epitelyal hücre onarımı ve yenilenmesine izin veren mukozal bağışıklığı sağladığı düşünülmektedir. Taze sütün NEK'e karşı koruyucu olduğunu, donmuş sütün etkisiz olduğunu gösterilmiştir (49). Anne sütünde bulunan lökositler, çoklu doymamış yağ asitleri, oligosakkaritler, sekretuar IgA, laktoferrin, kommensal bakteriler ve immünoglobulinler, bağışıklığı baskılanmış konak için antimikrobiyal ve antienflamatuvar koruma sağlayabilir. Prematüre bebekler için annenin kendi sütü ile beslenme en uygun beslenme şeklidir. Anne sütü gastrointestinal yol için trofik özelliktedir. NEK insidansını azaltmada ve hastalığın ilerlemesini önlemede en etkin stratejilerden biridir. Anne sütünün, epidermal büyüme faktörü reseptörünü aktive ederek TLR4 aracılı proenflamatuvar yanıtı zayıflatığı ve böylece intestinal mukozal iyileşme, kök hücre proliferasyonu ve enterosit apoptozisinde azalma sağladığı görülmüştür (50). Anne sütünde bulunan oligosakkaritler, antimikrobiyal etkileri, intestinal epitel hücre modülatör etkileri ile barsak mikrobiyotasını düzenleyerek yenidoğanları NEK'ten korur (51).

Donör anne sütü, annenin kendi sütü yetersiz olduğunda veya annenin tıbbi durumu nedeniyle sütünün kontrendike olduğu durumlarda NEK'ten korunmak için en iyi alternatiftir. Ancak ÇDDA bebeklerde prematüre formülü ile karşılaştırıldığında ilk 10 günde, ağır enfeksiyon ve mortalite açısından birbirlerine üstünlükleri görülmemiştir (52).

Formüle ile beslenmenin ise, enterik bakterilerin aşırı büyümesi, mukozal bakteriyel translokasyon ve mikrobiyal disbiyozise neden olarak NEK gelişimine yatkınlık yarattığı saptanmıştır. Enteral beslenmede formüle kullanımı kusma, abdominal distansiyon, kanlı dışkılama nedeniyle daha yüksek bir risk ile ilişkilendirilmiştir (53). Prematüre bağırsağın kan akışını düzenlemek için sınırlı bir kapasitesi vardır ve iskemik hasara daha duyarlıdır. Bu nedenle hiperosmolar formüle ile besleme, intestinal mukozal iskemiye tetikler ve NEK'e yatkınlık yaratır.

Beslenme hacimlerinin düşük miktarlarda başlanarak ve bebeğin klinik durumuna göre artış hızını belirleyerek ortalama iki haftada tam enteral beslenmeye geçişi öneren protokoller

yaygın kabul görmüştür. Ancak NEK patogenezinde başlama hacmi ve artırma hızından ziyade, verilen enteral ürün çeşidi daha önemli rol oynamaktadır.

4.3.4. Hipoksi- İskemi

İntestinal dolaşım öncelikle endotel tarafından üretilen vazodilatör nitrik oksit (NO) ve vazokonstriktör endotelin-1 (ET-1) tarafından modüle edilir. ET-1'in hakim olduğu vazokonstriktör kuvvetler ile NO'nun hakim olduğu vazodilatör kuvvetler arasındaki dinamik etkileşim, intestinal kan akışını ve lokal barsak iskemisini büyük ölçüde kontrol eder. Bu hassas dengenin, hipoksi ve iskemi sonucunda vazokonstriksiyon lehine düzensizliği NEK gelişimine neden olmaktadır (54). İntestinal dolaşımın regülasyonu olgunlaşmamış ise beslenme veya anormal bakterilerin varlığına yanıt olarak intestinal hipoksi veya iskemi gelişebilir (25). Mezenterik kan akımının azalması, barsaklarda lokal vazokonstrüksiyona neden olur. Vazokonstrüksiyon hafiflediğinde iskemik barsağın reperfüzyonu sonucu serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkmasıyla birlikte doku hasarı başlar (55). Çeşitli çalışmalarda ET-1 düzeyleri NEK olan barsak dokularında, NEK olmayanlara göre daha yüksek bulunurken, NO düzeyi ise azalmış olarak bulunmuştur (56).

Perinatal asfiksi sonucu Llyod'un 'Dalma teorisi' nedeniyle beyin ve kalp korunurken, splanknik organlara giden kan miktarının azaldığı ve barsak iskemisi sonucunda NEK geliştiği düşünülmektedir (57). Ancak NEK'li prematüre bebeklerin nadiren perinatal asfiksiye maruz kaldıkları ve klinik bulguların yaşamın ilk haftasından sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir (58). Term bebeklerde ise siyanotik konjenital kalp hastalığı, polisitemi, hipoksik iskemik ensefalopati, intestinal hipoksi ve iskemi sonucu NEK'e neden olmaktadır.

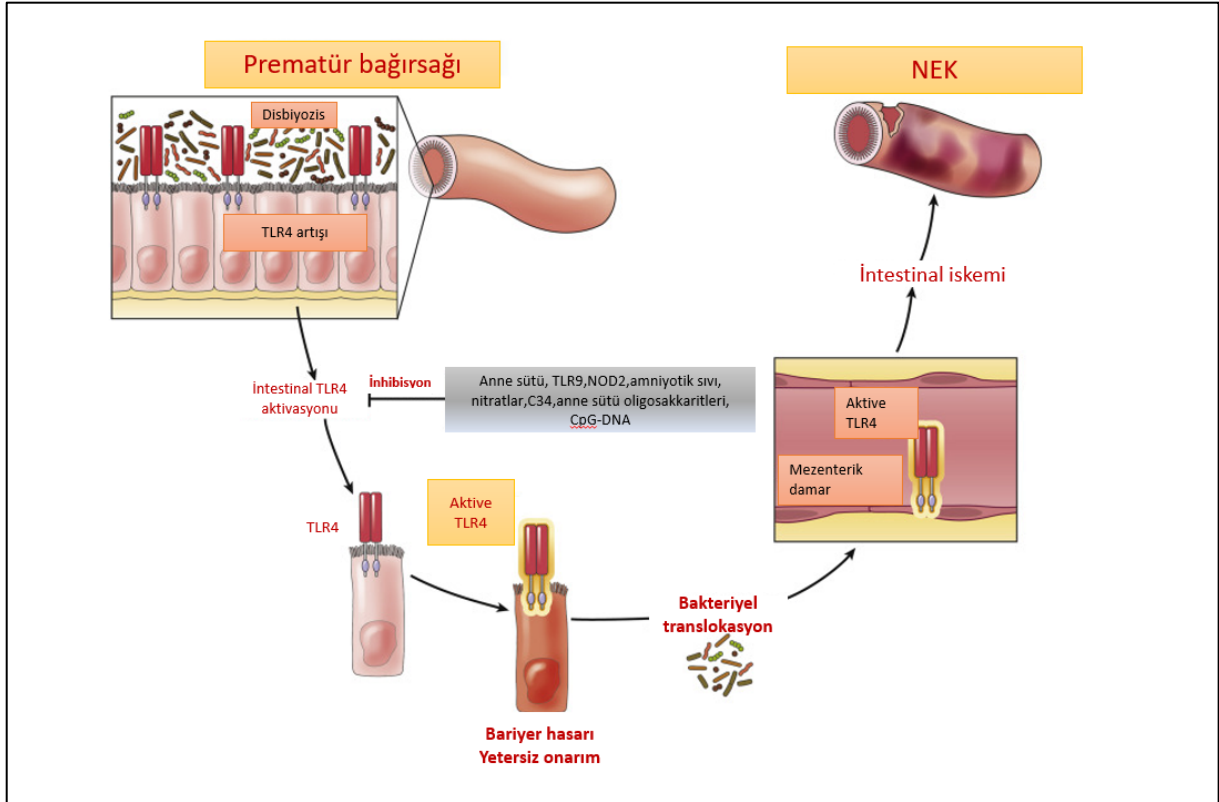
Gebeliğin indüklediği hipertansiyon (gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi) plasental perfüzyonu azaltarak fetoplasental hipoksiye neden olur. Fetal hipoksi antenatal dönemde intestinal iskemiyi, neonatal dönemde de NEK gelişimine yol açar (59). Çetinkaya ve ark.'nın prematüre bebeklerde maternal preeklampsinin NEK üzerindeki etkisini inceledikleri prospektif çalışmasında, preeklampitik anneden doğan prematüre bebeklerde NEK (evre II ve III) insidansının %14,3 iken, normotansif anneden doğan prematüre bebeklerde bu oranın %5,3 olduğu ortaya konmuştur (60).

PDA, soldan sağa şant ve duktal çalma derecesine bağlı olarak, klinik sonuçlar doğurabilir. Bu durum pulmoner kan akımında artışa, gastrointestinal, renal ve serebral kan akışının azalmasına neden olmaktadır. Hemodinamik olarak anlamlı PDA, azalmış intestinal kan akımı sonucu prematüre bebekleri NEK'e yatkın hale getirir (61).

4.3.5. Enflamasyon

Tipik olarak, doku hasarı, nötrofil türevli oksidanların ve proteazların salınmasıyla sonuçlanan ve barsak bariyerine zarar veren bir enflamatuvar yanıtı tetikler. Barsak bariyeri tehlikeye girdiğinde, fırsatçı organizmalar epitel bariyerini aşarak daha fazla hasara yol açar. Bu durum mukozal ödem, nekroz ve kanamaya neden olur (62). Bu bakterilerin ürettiği endotoksinler, barsak epitel hücrelerinde bulunan TLR4'e bağlanır ve barsak bariyerinin parçalanmasını kolaylaştıran ve bakterilerin yer değiştirmesine izin veren 'patojenle ilişkili moleküler patern' reseptörlerini aktive eder. Bu süreç daha sonra tümör nekroz faktörü-alfa, interlökin-1beta ve diğer enflamatuvar sitokinlerin aracılık ettiği lamina propriyada yoğun bir enflamatuvar yanıtı yol açar. Trombosit aktive edici faktör (PAF), ET-1 ve NO gibi vazoaaktif maddeler salınır. Enflamasyon sonucunda kompleman ve pıhtılaşma sistemleri de aktive olur. Lökositler ve trombositler endotele yapışarak ince barsağın kan akışını engeller ve doku hasarına yol açar (2).

NEK, bakteriyel bir endotoksin olan lipopolisakkarit için reseptör olan toll-like reseptör (TLR)-4'ün artan ekspresyonu ile ilişkilidir. TLR4'ün prematüre barsak epiteli içinde aktivasyonu, enterosit proliferasyonunun azalmasına, enterosit apoptozisinin artmasına, barsak bariyer bütünlüğünün bozulmasına ve bakteriyel translokasyona neden olarak sistemik bir enflamatuvar yanıtı neden olur (27). Prematüre bebeklerin term bebeklere göre, stres karşısında TLR4 seviyesinde daha fazla artış gösterdiği bilinmektedir. Bu olaylar, mukozal bozulmaya ve bakteriyel translokasyona yol açarak NEK gelişimine neden olur (63).



Şekil 4.2. TLR4’ün NEK patogenezindeki rolü (64).

4.3.6. Genetik

NEK gelişimine yatkınlık yaratan prematürite, mikrobiyal disbiyozis , hipoksi-iskemi, enteral beslenme gibi faktörlerin yanı sıra patogeneizde birçok genetik varyasyon saptanmıştır. Bu varyasyonlar en yaygın ve üzerinde en fazla çalışılan tek nükleotid polimorfizmleri sonucu ortaya çıkar. İntestinal epitel kommensal bakterilere karşı tolerans gösterirken, patojen bakterilere karşı immün yanıt oluşturmalıdır. Bunu ‘pattern recognizing receptors’ (PRRs) yolağı aracılığıyla yapmaktadırlar. Bu yolakta TLR yolağı, ‘nucleotide binding oligomerization domain containing-2’ (NOD2) yolağı ve ‘mannose binding lectin’ (MBL) yolağı bulunmaktadır (65).

TLR sinyalini etkileyen genetik varyasyon, prematüre barsağın aşırı enflamasyon etkisine yatkınlığını artırır. Normal şartlarda SIGIRR geni, intestinal TLR4 sinyalini inhibe eder ve kommensal bakterilerin immün toleransını düzenler. SIGIRR geninin mutasyonları, aşırı TLR4 aktivasyonuna neden olur ve buna bağlı olarak bebekleri NEK’e yatkın hale getirir (66).

NOD2, bakteri hücre duvarının muramil dipeptit bileşenine karşı bağışıklığa aracılık eden ve patojen bakterileri hedefleyip yok ederek etkileşime giren hücre içi bir PRR'dir. NOD2 gen polimorfizmleri NEK'e yatkınlık yaratabilir (65).

MBL polimorfizminin ise NEK riskini nasıl artırdığına dair çalışmalar yetersiz olmakla birlikte hayvan çalışmalarında MBL eksikliğinde NEK'in iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı olabileceği düşünülmektedir (65). NEK riskini artıran yeni gen varyantlarının keşfedilmesi riskli bebekleri belirleyerek erken tanı ve yeni tedavi seçeneklerinin bulunmasına öncülük edebilir.

4.3.7 Risk Faktörleri

NEK gelişimi için prematüre ve term bebekler için farklı risk faktörleri tanımlanmıştır. Gebelik haftasına göre risk faktörleri Tablo 1'de verilmiştir (67).

Tablo 4.1. Gebelik haftasına göre risk faktörleri

TÜM GESTASYONEL YAŞLAR	PRETERM (<32 HAFTA)	GEÇ PRETERM VE TERM
Formula ile beslenme	Çok düşük doğum ağırlığı (<1500 gr)	Konjenital kalp hastalığı
Hipoksi	Düşük doğum ağırlığı (<10 persentil)	Kromozomal anomali
Hipotansiyon ve inotrop desteği	Anemi ve transfüzyon	Gastroşizis
Doğum asfiksisi	Patent duktus arteriozus	Sepsis
İntrauterin büyüme geriliği		Postnatal solunum sıkıntısı
Polisitemi		Hipoksik iskemik ensefalopati
Koryoamniyonit		Süt protein allerjisi
Kan değişimi		Hipotiroidizm
Umbilikal kateter		Diyare
Erkem membran rüptürü		Maternal preeklampsi
Maternal kokain kullanımı		Maternal diyabet
Ciddi anemi		
İdiopatik		

4.3.7.1. Maternal ve Antenatal Risk Faktörleri

Maternal demografik özellikler, yaş, vücut ağırlığı, multiparite, sigara ve sosyoekonomik düzey ile NEK arasında ilişki saptanmamıştır. Gebeliğin indüklediği hipertansiyon NEK riskini fetoplasental hipoksi sonucu intestinal iskemiye yol açarak artırmaktadır (60). 2017’de yayınlanan Cochrane metaanalizinde, erken doğum eylemi riski olan gebelerde antenatal steroid uygulanmasının NEK riskini azalttığı görülmüştür (68). Histolojik koryoamniyonit ve klinik koryoamniyonitin antenatal dönemde proenflamatuvar süreci başlatarak NEK riskini 3 kat artırdığı gösterilmiştir (69). EMR, koryoamniyonit gelişimine neden olarak NEK riskini artırmaktadır. Maternal enfeksiyonlar NEK riskini artırırken, maternal antibiyotik kullanımının NEK’e karşı koruyucu bir faktör olabileceği düşünülmektedir. Benjamin ve ark. nın maternal antibiyotik kullanımının NEK üzerine etkisini incelediği prospektif çalışmada, anneleri doğumdan 72 saat önce antibiyotik alan gebelik haftası 32 haftadan küçük olan 508 bebek ile maternal antibiyotik almayan grup karşılaştırıldığında, maternal antibiyotik alan grupta NEK oranı %3,2 iken, maternal antibiyotik almayan grupta %10,5 olarak saptanmıştır. Bu çalışmaya göre maternal antibiyotik kullanımının NEK’e karşı 3 kat koruyucu olduğu bildirilmiştir (70). Maternal kokain kullanımı ile ilgili çok sayıda komplikasyon bildirilmiştir. Doz bağımlı olarak fetal kan akımında azalmaya yol açar. Kokain bağımlısı olan annelerden doğan bebeklerde NEK gelişme riskinin 2.5 kat arttığı gösterilmiştir (71).

Birçok çalışma, prematüre doğumlarla birlikte İUGG’de artış olduğunu bildirmiştir. İUGG, tüm gebelik haftalarında, anormal Doppler USG bulgusu olsun veya olmasın, NEK gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. IUGG olan bebeklerde total barsak ağırlığının, villöz alanların ve sükröz aktivitesinin daha az olduğu düşünülmektedir (72).

Fetal Doppler USG’de umbilikal arterde diyastol sonu akımın olmaması veya tersine dönmüş olması durumunda, özellikle IUGG ile birlikte olduğunda, fetal hipoksiye sekonder mezenterik vasküler direnç artar. Hartung ve ark. nın çalışmasında, anormal Doppler akım bulguları olan 60 yenidoğan bebeğin %61’inde NEK riskinin arttığı ve önemli oranda cerrahi müdahale gerektiği saptanmıştır (73).

4.3.7.2. Perinatal Faktörler

Doğumdan önce veya doğum sırasında fetal kan akımının azalması, intestinal iskemiye yol açmaktadır. Plasenta dekolmanının, NEK riskini 3 kat artırdığı gösterilmiştir (62). Gebeliğin 12. haftasından sonraki vajinal kanamalarda da benzer durum söz konusudur (74). Doğum şeklinin NEK üzerine etkisiyle ilgili çalışmalar yetersizdir. Ancak sezaryan doğum ile normal doğum karşılaştırıldığında, bakteriyel kolonizasyonu değiştirip kommensal ve patojen bakteriler arasındaki dengeyi bozarak NEK riskini artırabileceği düşünülmektedir. İsrail’de 2019 yılında yapılan bir çoklu regresyon analizinde, sezaryen ile doğumun çoğul gebeliklerde NEK riskini artırdığı saptanmıştır (75).

APGAR skorunun 5. dakikada 7’den düşük olması NEK riskini artırmaktadır. Birinci ve 5. Dakika APGAR skorunun NEK grubunda anlamlı olarak düşük olduğu ve bu grubun ventilasyon desteği ve inotrop ihtiyacının daha fazla olduğu bulunmuştur (76).

4.3.7.3. Yenidoğan İlişkili Faktörler

Birçok risk faktörü tanımlanmış olsa da en belirgin ikisi, prematürite ve DDA’dır. Doğum ağırlığı ve gebelik haftası düştükçe NEK riski artmaktadır. Cinsiyet ile NEK arasındaki ilişkiyi açıklayan veriler ise yetersizdir. Ancak bazı çalışmalarda erkek bebeklerde daha sık NEK görüldüğü bildirilmiştir (62). Siyah ırkın, beyaz ırka göre NEK gelişimi için daha riskli grup olduğu düşünülmektedir (77).

Geç prematüre ve term bebeklerde farklı risk faktörleri karşımıza çıkmaktadır. Siyanotik konjenital kalp hastalıkları, perinatal asfiksi, sepsise bağlı hipotansiyon, İUGG, kan değişimi, polistemi gibi faktörler mezenterik perfüzyonu azalttıkları için NEK riskini artırmaktadırlar.

4.3.7.4. Postnatal Faktörler

Anemi prematüre bebeklerde sık görülen hematolojik bir sorundur. Hemoglobin düzeyinin ≤ 8 mg/dl olması durumunda intestinal hücrelere oksijen taşınmasındaki azalmadan dolayı NEK riski artmaktadır. Bazı çalışmalar eritrosit transfüzyonunun iskemik barsakta reperfüzyon hasarına yol açarak NEK riskini artırdığını desteklese de, bazı çalışmalar transfüzyon ile NEK arasında negatif ilişki olmadığını belirtmektedir (78). Bu nedenle kan transfüzyonu sırasında beslenmenin kesilmesi gerekmemektedir.

Sepsis, çoğunlukla bakteriyel etkenli, NEK'in iyi bilinen risk faktörüdür. NEK riskinin sepsis varlığında yaklaşık olarak 3 kat artmakta, (79). Sepsis nedeniyle geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı intestinal dengenin bozulmasına ve dirençli patojenlerin artışına neden olur. ÇDDA bebeklerde uzamış antibiyotik tedavisi, NEK, geç başlangıçlı sepsis ve ölüm riskini artırmaktadır. Umbilikal kateterlerin yanlış yerleşimi, geçici portal hipertansiyona ve mezenter iskemiye neden olarak NEK riskini artırmaktadır.

Respiratuvar distres sendromu (RDS), prematüre retinopatisi (ROP), bronkopulmoner displazi (BPD) ve intraventriküler kanama (İVK), prematürelere özgü ve NEK ile birçok ortak risk faktörü olan sorunlardır. NEK'e benzer şekilde İVK, çeşitli sitokinlerin aracılık ettiği serebral kan akışı, anjiyogenez ve enflamasyondaki değişiklikleri içeren karmaşık bir süreç sonucunda ortaya çıkar. Normalde yaşamın ilk günlerinde ortaya çıkan İVK ile ilk haftadan sonra ortaya çıkan NEK arasındaki pozitif ilişki, muhtemelen her iki duruma da yatkın olan patogenetik mekanizmalarla açıklanmaktadır (80). NEK sürecinde görülen hipotansiyon, trombositopeni, koagülopati durumlarında İVK riski artmaktadır.

Prematüre bebeklerin önemli sorunlarından birisi de PDA'dır. Sıklığı <28 hafta prematüre bebeklerde %60-70 oranındadır. Yaklaşık %30'unda ilk bir hafta içinde kendiliğinden kapanır. Tedavi gerektiren hastalarda, tedavi genellikle NEK gelişmeden verilmektedir. 2018 yılında yayınlanan bir meta-analizde, PDA kapatılması için tedavi verilmeyen grupta NEK görülme oranı daha düşük bulunmuştur. Sürekli intravenöz ibuprofen infüzyonu en düşük NEK riskine sahipken, yüksek doz intravenöz ibuprofen, standart doz intravenöz ibuprofen ve intravenöz indometazin tedavilerinin daha yüksek NEK riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (81).

4.4. Klinik Bulgular

NEK gastrointestinal ve sistemik bulgularla ortaya çıkar. Semptomların başlama zamanına göre hastalık erken başlangıçlı NEK ve geç başlangıçlı NEK olarak ikiye ayrılır. Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile NEK bulgularının başlama zamanı arasında ilişki vardır. Erken başlangıçlı NEK, yaşamın ilk haftasında ve term bebeklerde daha sık görülür. Düşük doğum ağırlığı ve gestasyonel yaştaki bebeklerde hastalığın başlangıç süresi ortalama ise ortalama 13- 23 gündür (3). Nekrotizan enterokolit doğum ağırlığı >1000 g olan prematüre bebeklerde ortalama 7 günde ortaya çıkarken, <1000 g olan bebeklerde ortalama 32 günde ortaya çıkmaktadır (82).

Hastalık apne, bradikardi, letarji, ısı düzensizlikleri, zayıf periferik dolaşım, taşikardi ve sepsik görünüm gibi sistemik bulgularla başlayabilir. Sepsis bulgularından ayırt edilemeyebilir. Hafif gastrointestinal semptomları olan benign hastalık ya da ani gelişen fulminan hastalık ile karşımıza çıkabilir. Gastrointestinal sisteme özgü bulgular ise abdominal distansiyon ve hassasiyet (%70-98), beslenme intoleransı (>%70), safralı kusma (>%70), kanlı dışkılama (%25-63) ve barsak seslerinde azalmadır (83). Palpasyonla karın sert ve gergin hissedilebilir. Çok prematüre bebeklerde NEK ilerlemedikçe karında hassasiyet görülmeyebilir, bu nedenle nonspesifik bulguların varlığında NEK tanısı koymak için yüksek şüphe gerekir. Prematüre bebeklerde, özellikle beslenmeden önce gastrik rezidü normal olarak görülebilir, beslenmeye ara vermeyi gerektirmez. Ancak devamlı koyu yeşil, safralı gastrik rezidü olması gastrointestinal obstrüksiyonu gösterebilir ve ileri inceleme gerektirir (84). Hastalık distal kolon tutulumunda, başka belirti olmaksızın kanlı dışkılamayla ortaya çıkabilir. Etkilenen bölge jejunum ve ileum ise, kusma, gastrik rezidüde artış ve abdominal distansiyon daha olası klinik bulgulardır (85).

Bulgular saatler içinde peritonit ve gastrointestinal perforasyona ilerleyebilir. İlerlemiş olgularda dolaşım bozukluğu, solunumsal ve metabolik asidoz, yaygın damar içi pıhtılaşma, makroskobik kanlı dışkılama ve çoklu organ yetmezliği görülebilmektedir. Perforasyon geliştiği zaman karın cildi mavi renkte görülebilir. Erkek bebeklerde, perfore barsaktan gelen periton sıvısı skrotuma girerse, skrotumda eritem veya mavimsi renk değişikliği ortaya çıkmaktadır (86). Sağ alt kadranda ele gelen kitle ileri dönemdeki bulgulardandır.

4.5. Laboratuvar Bulguları

NEK tanısı için kesin bir laboratuvar testi yoktur. Hematolojik ve biyokimyasal testler tanıyı destekleyebilir. Hastalığın şiddetini belirlemek ve izlemek için kullanılabilir. NEK şüphesi olduğunda yapılması gereken testler, tam kan sayımı, biyokimyasal testler (karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri), kan gazı, koagülasyon testleri, kan kültürü ve akut faz belirteçleridir. Ancak bu testlerin hiçbirisi NEK tanısı için spesifik ve sensitif değildir.

Çoğu hastada anormal beyaz küre sayısı görülmektedir. Yüksek de saptanabilir ancak genellikle düşüktür. Total nötrofil sayısının <1500 hücre/mm³ olması anlamlıdır (25). İmmatür/total oranı yüksekliği sıklıkla bakteriyel enfeksiyonlarda saptanırken, lökositoz ile birlikte perfore NEK olgularında da yüksek bulunabilir. NEK vakalarında trombositopeni sık görülen hematolojik parametrelerden olup sepsisin veya NEK'in erken bulgularındandır.

Trombosit sayısında ani düşüş nekroze barsak varlığını düşündürebilir ve hastanın cerrahi tedaviye ihtiyacı olduğunu gösterebilir (76).

Doku perfüzyonun azalması durumunda laktik asit birikimi olur ve metabolik asidoz gelişir. Sıvı replasmanına yanıt vermeyen asidoz varlığında barsak nekrozu gelişmiş olabileceği düşünülmelidir. Ek olarak hastalarda protrombin zamanında uzama ve hipofibrinonemi gibi koagülasyon anormallikleri, hipoglisemi veya hiperglisemi, metabolik asidoz ve elektrolit dengesizliği görülebilmektedir. Ağır ve dirençli trombositopeni, nötropeni, koagülopati veya asidoz ağır hastalığı göstermektedir. Seri CRP ölçümü hastalığın izleminde faydalı olabilir. NEK olgularının %40-60'ında eş zamanlı olarak bakteriyemi ve sepsis görülmektedir. Sepsiste en sık izole edilen patojenler gram negatif etkenlerden en sık *Escherichia Coli* ve *Klebsiella* iken, en sık gram pozitif etken koagülaz negatif stafilokoklardır (4). Serum glikoz konsantrasyonu, hastanın stres faktörleri, sepsis ve diğer vasküler sorunlara bağlı olarak normal, yükselmiş veya azalmış olabilir. Sıklıkla hiperglisemi görülür ve bunun geç mortalite ve uzun hastane yatışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (87). Bu bebeklerde glukoz konsantrasyonunun normal aralıkta tutulması prognozu iyi yönde etkilemektedir.

Gaitada gizli kan incelemesi, birçok merkezde NEK tanısını desteklemek için kullanılmaktadır. Barsakta enflamasyona bağlı hasarın gaitada gizli kan pozitifliğine neden olabileceği düşünülmektedir. Ancak Abramo ve ark. nın, doğum ağırlığı <1800 g olan 95 yenidoğanda, yaşamın ilk altı haftasında gaitada gizli kan pozitifliği ile NEK ilişkisini araştırdıkları prospektif çalışmada, bebeklerin %58'inin yaşamın ilk altı haftasında bir veya daha fazla gaitada gizli kan pozitifliğine sahip olduğu ve NEK insidansının gaitada gizli kan testi negatif olan bebeklerde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Böylece düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde gaitada gizli kan pozitifliğinin sık olduğu ve NEK ile ilişkili görünmediği sonucuna varmışlardır (88). Nazogastrik sonda kullanımına bağlı mukozal hasar, inek sütü veya formüla intoleransı, malrotasyon, gastroenterit ve anal fissür olması durumunda da gaitada gizli kan pozitif olabilir.

4.6. Radyolojik Bulgular

Radyolojik görüntüleme NEK şüphesi olan olgularda tanı için gerekli ve önemlidir. Aynı zamanda hastalığın evrelemesi, izlemi ve cerrahi tedavi kararını vermek için olmazsa olmazdır. ADBG veya yatarak sol lateral grafi en sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir.

Barsak anslarında dilatasyon, barsak duvarlarında kalınlaşma, barsak gazında azalma, persistant dilate ans, hava sıvı seviyesi nonspesifik radyolojik bulgulardır. Bu bulgular NEK için tanı koydurucu olmayabilir ancak kuvvetli şüpheyi ve tedaviyi gerektirir. Yaygın barsak dilatasyonunun varlığı, erken tanıda önemli bir işaret olarak vurgulanır ve dilate ansların dağılımının ilerlemesi, hastalık sürecinin ilerlemesini değerlendirmede önemlidir. Hastaların neredeyse tamamında görülmektedir. Dilate barsak anslarının sayısı hastalığın şiddetiyle ilişkili olabilmektedir. Seri çekimlerde dilate ansın sabit kalması, o segmentin dolaşımının bozulmuş olabileceğini göstermektedir.

Intramural gaz yani pnömatozis intestinalis varlığı NEK tanısı için patogonomik bulgudur (Şekil 4.3). İnsidansı farklı serilerde %19-98 arasında değişmektedir (89, 90). Pnömatozis patojenik bakterilerin hidrojen gazı üretiminden kaynaklanır. Barsak duvarındaki gaz subserozal ise lineer (tren rayı), submukozal ise kabarcıklı görünüme neden olur. Sıklıkla sağ alt kadranda görülür ancak NEK herhangi bir barsak segmentini tutabileceği için her bölgede görülebilmektedir (91). Görüldüğü segmentin sayısı hastalığın şiddetiyle ilgili bulunmamıştır (92).

NEK'in yaygın ama patogonomik olan diğer radyolojik bulgusu portal vende gazdır (Şekil 4.4). Barsaktaki intramural gaz, mezenterik dolaşıma emildiğinde portal vende gaz oluşur ve karaciğeri kaplayan ince, doğrusal, radyolüsent alanlar olarak görünür. Saatler içinde kaybolabilir. Yaygın pnömatozis ile birlikte olması kötü prognoz belirtisidir. Ancak tek başına kesin operasyon endikasyonu değildir. Sharma ve ark. nın, portal vende gaz varlığının cerrahi tedavi endikasyonu olup olmadığı ve mortalite üzerindeki etkisini incelediği prospektif çalışmasında, NEK ile takip edilen bebeklerin %33'ünün düz karın grafisinde portal vende gaz bulgusu saptanmıştır, bulgusu olan bebeklerin olmayanlara göre cerrahi tedavi gereksinimi daha yüksek saptanmıştır (%48) (85).

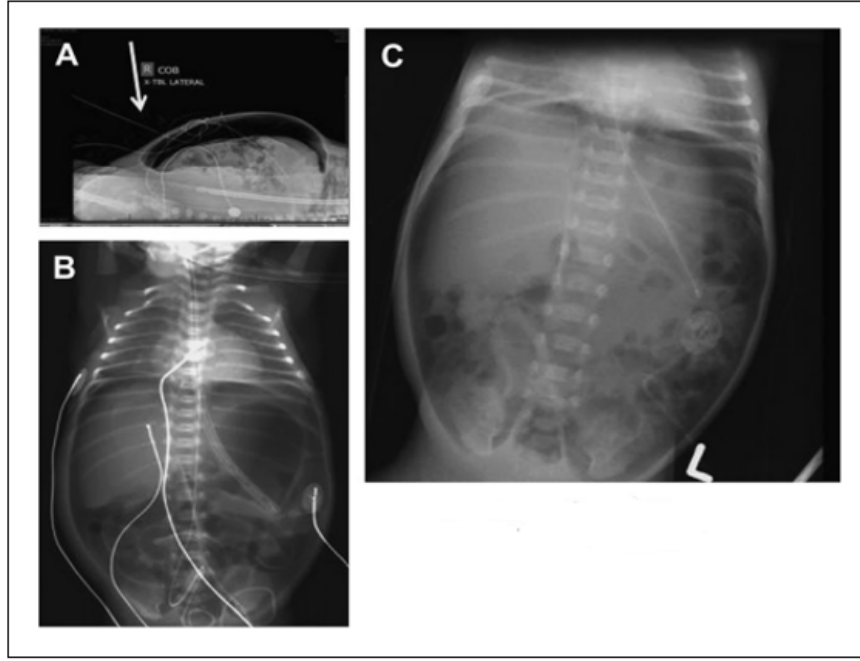


Şekil 4.3. Pnömatozis intestinalis



Şekil 4.4. Portal vende gaz görünümü

Pnömooperitonyum, intestinal perforasyonu gösteren radyolojik bulgudur. En kolay sol lateral dekübit grafisinde görülür. Sırtüstü pozisyonda üst ön abdominal duvarda oval radyolüsent alan olarak görülür. Geniş pnömooperitonyum varlığında, falsiform ligamet belirginleşerek ‘futbol topu’ görüntüsü verir (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. (A) Lateral ve (B) supin grafiplerde pnömoperitonyum, (C) Geniş pnömoperitonyum, futbol topu görünümü

NEK tanısında abdominal USG, direk grafiye alternatif bir yöntemdir. İyonize radyasyon içermemesi ve yatak başında kullanılabilirliği kolay olduğu için nekroze bağırsağın tanınmasında sıklıkla kullanılmaktadır (93). Barsak duvar kalınlığı, ekojenite, pnömotozis intestinalis, barsak duvarının perfüzyonu ve intraabdominal sıvıyı belirlemede direk grafiye göre daha avantajlı olduğunu vurgulayan çalışmalar mevcuttur. Son veriler, abdominal USG'nin, barsak nekrozunu (perforasyon veya klinik bozulmanın gelişmesinden önce) yüksek duyarlılık ve özgüllükle saptayarak cerrahi tedaviye ihtiyaç duyabilecek NEK'li bebekleri tanımlayabileceğini veya dışlayabileceğini göstermektedir (94).

4.1.7. Evreleme

NEK tanısı koymayı kolaylaştırmak, hastalığın şiddetini belirlemek ve tedavi kararı verebilmek için 1978 yılında Bell ve ark. tarafından Bell kriterleri geliştirilmiştir (95). Daha sonra 1986 yılında Walsh ve Kliegman tarafından sistemik, laboratuvar ve radyolojik bulguları içerecek, hastalığın şiddetini ve tedavi seçeneğini belirlemeye yardımcı olacak şekilde modifiye edilmiştir (96) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Modifiye Bell Kriterleri

EVRE	SİSTEMİK BULGULAR	İNTESTİNAL BULGULAR	RADYOLOJİK BULGULAR
IA- Şüpheli NEK	Apne Letarji Isı düzensizliği	Distansiyon Kusma Dışkıda gizli kan	Normal veya intestinal dilatasyon Hafif ileus
IB- Şüpheli NEK	IA ile aynı bulgular	IA ile aynı bulgular Dışkıda aşık kan	IA ile aynı bulgular
IIA- Kanıtlanmış hafif NEK	IA ile aynı bulgular	IA bulguları + Bağırsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis
IIB- Kanıtlanmış orta NEK	IA bulguları + Hafif metabolik asidoz Hafif trombositopeni	IA bulguları + Bağırsak seslerinin kaybolması Belirgin abdominal hassasiyet Abdominal selülit Sağ alt kadranda ele gelen kitle	IIA bulguları + Portal vende gaz Asit
IIIA- İleri NEK- İntakt bağırsak	IIB bulguları + Hipotansiyon Bradikardi, ciddi apne Mikst tip asidoz, DIC Nötropeni	Yukarıdaki bulgular Generalize peritonit	IIB bulguları + Belirgin asit
IIIB- İleri NEK-perfore bağırsak	IIIA bulguları	IIIA bulguları	IIB bulguları + Pnömoperitonyum

Evre I NEK, şüpheli NEK olarak tanımlanır. Bu evredeki bebeklerin hafif sistemik ve gastrointestinal semptomları vardır. ADBG’de hafif barsak dilatasyonu görülebilir, ancak çoğunlukla grafi normaldir. Bu bebeklerin çoğunda NEK yoktur ancak düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sık görülen beslenme intoleransına sahiptirler.

Evre II NEK, kanıtlanmış NEK’tir. Pnömatozis intestinalis varlığı tanı koydurur. Hafif abdominal hassasiyete ek olarak nonspesifik sistemik bulgular görülmektedir. Evre IIB de ise, asidoz ve trombositopeni, ADBG’de portal vende gaz görülmektedir. Umbilikustan başlayan ve umbilikal ven boyunca devam eden karın ön duvarında selülit görülmesi, peritonitin erken bulgusu olabilir. Sağ alt kadranda kitle ele gelmesi intestinal mikroperforasyonun gelişmiş olabileceğini gösterebilir (96).

En ciddi ve ileri hastalık evre III olarak sınıflandırılır. Vital bulgular bozulur, solunum yetmezliği, DİK ve şok tablosu gelişir. Barçırşak intakt iken evre IIIA, intestinal perforasyon gelişmesi durumunda ise evre IIIB sınıfına girer. Evre I ve IIA'nın evre III'e ilerleme riski düşükken, Evre IIB ve IIIA 12-48 saat içinde evre IIIB'ye dönüşebilir (55).

4.8. Tedavi

NEK için geliştirilmiş spesifik bir tedavi seçeneği yoktur. Tedavi kararı verirken beslenme intolerasından iyi ayırt edilmelidir. Aksi taktirde beslenme intoleransı olan bebeklerde beslenmeye gereksiz ara verilmesi ve gereksiz antibiyotik kullanımı ortaya çıkmaktadır. Tedavide amaç hastalığın ilerlemesini önleyerek intestinal perforasyon, DİK, şok ve ölümden hastaları korumaktır. NEK şüphesi durumunda hızlıca tedavi basamaklarına geçilmelidir. Tanıyı kesinleştirmek için radyolojik bulguların ortaya çıkması beklenmemelidir.

4.8.1. Medikal Tedavi

4.8.1.1. Enteral beslenmenin durdurulması ve antibiyotik tedavisi

Hastalıktan şüphelenildiğinde, tetkik sonuçlarını beklemeden enteral beslenmenin durdurulması gerekmektedir. Barsakların dinlendirilmesi ana tedavi unsurudur. Hastalığın evresine göre enteral beslenmeye tekrar başlama süresi değişmektedir. Evre I için 48-72 saat beslenmeye ara verilmelidir. Evre IIA' da bu süre ortalama 7 gün iken, evre IIB, IIIA ve IIIB'de 10-14 güne kadar uzayabilir. Enteral beslenmeye tekrar başlamak için inotrop desteği olmadan hemodinamik olarak ve solunum destek ihtiyacının stabil olması, fizik muayenenin normal olması, belirgin elektrolit anormalliliği olmaması ve karın grafisinin güven verici olması gerekmektedir (97). Erken enteral beslenmeye başlanması barsak mukozasının iyileşmesine yardımcı olabilir. Trofik beslenmenin mukozal büyümeyi desteklediği ve uyardığı bulunmuştur. Buna karşılık enteral beslenmeye geçilememesi durumunda bir hafta içinde villöz atrofi meydana gelebilir (98).

Bulgular sepsis ile karışabileceğinden NEK şüphesi olan tüm hastalar, tam kan sayımı, kan gazı ölçümleri, akut faz reaktanları ve kan, dışkı, idrar ve beyin omurilik sıvısı kültürleri ile sepsis açısından değerlendirilmeli, gram negatif ve anaerob etkenleri kapsayacak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Şiddetli vakalarda tedaviye antifungal ajanlar da eklenebilir. Kan kültürü veya mümkünse periton sıvı kültür sonuçlarına göre antibiyotik düzenlenmesi yapılmalıdır. Ampisilin ve gentamisin/üçüncü kuşak sefalosporin gibi geniş spektrumlu antibiyotikler, enterik bakterilerin NEK patogenezindeki rolü ve eşlik eden geç

başlangıçlı sepsis olasılığı göz önünde bulundurularak başlanabilir (99). Koagülaz negatif stafilokok, metisilin dirençli *Stafilococcus Aureus* sepsisinden şüpheleniliyorsa vankomisin tedaviye eklenmelidir. İntestinal perforasyon olması durumunda metronidazol veya klindamisin ile anaerobik etki sağlanmalıdır (100). Evre I NEK olgularında klinik iyileşme sağlandığında ve kültür üremesi olmaması durumunda antibiyotik tedavisi 48-72 saat içinde kesilebilir. Bu hastalarda enteral beslenmeye daha erken başlanılabilir. Evre II ve üzerindeki evrelerde tedavi süresi en az 7-10 gün olmalıdır. Antibiyotik tedavisi enteral beslenme başlayana kadar devam etmelidir.

4.8.1.2. Gastrik dekompresyon

Gastrointestinal yolun hızlı dekompresyonu, çift lümenli bir gastrik tüp (aspirasyon için büyük lümen, irrigasyon ve havalandırma için küçük lümen) yerleştirilerek gerçekleştirilmelidir. Aspire edilen volüm, mide çıkışında kaybedilen potasyum klorürlü intravenöz ringer laktat solüsyonu ile yerine konmalıdır. Tüpün açıklığını sağlamak çok önemlidir. Devam eden sürekli aspirasyona rağmen karın şişmeye devam ederse, tüpün uygun yerleşimi ve tıkanıklık olup olmadığı kontrol edilmeli ve nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı kesilmelidir. Solunum desteği ihtiyacı olan bebeklerde endotrakeal entübasyon tercih edilmelidir (86). Karın grafisinde pnömatozis intestinalis veya ileus düzelene kadar dekompresyon devam edilmelidir.

4.8.1.3. Total parenteral beslenme ve sıvı elektrolit desteği

En az yedi gün parenteral beslenme ihtiyacı olabilecek hastalara uygun boyutta santral katater yerleştirilmelir. Uygun düzeyde kalori, protein, lipit desteği sağlanmalıdır. Pozitif nitrojen dengesini korumak ve hasarlı dokuyu onarmak için parenteral beslenmeye yeterli protein (3,5-4,0 g/kg/gün) ile erken başlanılmalıdır (86). Hidrasyon durumu sık izlenerek uygun sıvı resüsitasyonu yapılmalıdır. Övolemik ve uygun elektrolit desteğinin sağlanamaması hipokloremi, hiponatremi ve hipokalemi nedeniyle şoka neden olabilir. Ciddi hastalık durumunda multiorgan yetmezliği gelişebilir, inotrop ve solunum desteği gerekebilir. Üçüncü boşluklara sıvı kaçağından dolayı 1,5 kata kadar (200 ml/kg/g) sıvı desteği verilmelidir (99).

4.8.2. Cerrahi tedavi

NEK'li birçok bebek medikal tedavi ile başarılı bir şekilde yönetilebilirken, yaklaşık hastaların yarısında barsak nekrozu veya perforasyonu gelişmektedir. Cerrahi tedavi en sık ÇDDA bebeklerde gerekli olmaktadır, ancak term bebekler de dahil olmak üzere tüm gebelik

yaşındaki bebeklerde gerekli olabilir. Cerrahi müdahale için mutlak endikasyon intestinal perforasyon iken, medikal tedaviye yanıt vermeyen olgularda relatif endikasyonlar mevcuttur. Ağır klinik bozulma, karın duvarında eritem, portal vende gaz, geniş pnömatozis varlığı ve ani trombosit düşüşü bu endikasyonlardan sayılabilir (101). Cerrahi tedavinin amacı, sepsis ve çoklu organ yetmezliği riskini azaltmak için nekroze bağırsağın rezeksiyonu ve kısa barsak sendromunu önlemek için yeterli uzunlukta barsak segmentinin korunmasını sağlamaktır. Spesifik cerrahi tedaviler, yatak başı primer peritoneal drenaj (PPD) veya standart laparotomiyi içerir. Bu iki yöntemi karşılaştıran iki randomize klinik çalışma sonucuna göre erken sağkalım ve cerrahi sonrası beslenme özelliklerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak bir çalışmada PPD uygulanan çoğu bebekte sonraki dönemde laparotomi gerektiği gösterilmiştir (102). Amerika’da yapılan çok merkezli bir çalışmada, laparotominin ÇDDA bebeklerin üçte ikisinde başlangıç tedavisi olduğu, sadece laparotomi uygulanan olgularda mortalite oranının %31 iken, sadece PPD uygulanan olgulardaki oranın %50 olduğu gösterilmiştir (103).

4.8.2.1. Primer peritoneal drenaj

Abdominal distansiyon nedeniyle solunum sıkıntısı olan ve klinik olarak stabil olmayan hastalarda, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kurtarma prosedürü olarak PPD uygulanabilir (104). Yatak başında ve lokal anestezi altında yapılabilmesi ÇDDA bebekler için bir avantajdır. Periton drenajı karın basıncının hızla boşaltılmasını sağlar. İşlem sırasında mümkünse periton örneklemesi de yapılmalıdır. Dezavantajı ise nekroze barsağın rezeke edilmemesinin devam eden sitokin üretimi ve enflamatuvar yanıt nedeniyle tehlikeli olmasıdır.

4.8.2.2. Laparotomi

Laparotominin amacı nekroze barsağı çıkarmak ve mümkün olduğu kadar fazla barsak uzunluğunu korumaktır. Enterostomi ile rezeksiyon, primer anastomoz ile rezeksiyon gibi çeşitli cerrahi seçenekler mevcuttur. Cerrahi rezeksiyon ve enterostomi ile laparotomi, yenidoğanda perfore NEK’in tedavisinde en güvenli yaklaşım olarak kabul edilmiştir (105). Nekroze barsağın rezeksiyonu, bakteriyel translokasyonu azaltır ve enterostomi oluşturulması, barsağın sürekliliğini yeniden sağlamadan önce peritonitin önlenmesini sağlar. Primer anastomoz seçeneği, daha sonrasında sızıntı veya darlık gelişmesine neden olabileceği için sık kullanılmamaktadır. Buna karşın, anastomoz ile sıvı/elektrolit dengesizlikleri, prolapsus, retraksiyon gibi stoma komplikasyonları, enteral beslenmenin yeniden başlanması geciktirilmesi gibi sorunların gelişmesi önlenemez (106).

Ameliyat sonrasında yoğun sistemik bir enflamatuvar yanıt beklenir ve agresif ventilasyon, dolaşım desteği ve kan transfüzyonu gerekebilir. Periton kültürlerinden izole edilen organizmaların duyarlılıklarına göre geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi düzenlenmelidir. Sıvı elektrolit desteği ve TPB desteği devam ettirilmelidir. Abdominal distansiyon olmaması ve barsak seslerinin alınması durumunda enteral beslenmeye çok yavaş bir şekilde başlanmalıdır. İlk tercih her zaman anne sütüdür. Anne sütü, immunoglobulinleri içermesi ve antimikrobiyal özelliği nedeniyle mukozal bariyer fonksiyonunun güçlendirilmesini, anormal bakteriyel kolonizasyonun önlenmesini ve barsak lümeninin doğal dengesinin düzenlenmesini sağlar. Emzirme mümkün olmadığında veya annenin tıbbi durumu nedeniyle anne sütü verilemediğinde donör anne sütü tercih edilmelidir. Donör anne sütü yokluğunda formüle verilmelidir. Prematüre bebeklerde preterm formülaları, term bebeklerde standart term formülaları kullanılabilir. Enteral beslenme hacmi çok yavaş artırılmalı ve parenteral beslenme ile desteklenmelidir.

4.9. Prognoz

Genel NEK insidansı yaklaşık 1000 canlı doğumda 1 olmasına rağmen, 1000 g'ın altındaki bebeklerde %14'tür ve prematüre yenidoğan bakımı geliştikçe artmaktadır. NEK'in morbidite ve mortalitesi hastalığın evresine ve tutulan barsak segmentindeki nekrozun ciddiyetine ve boyutuna göre değişmektedir. NEK'li bebekler, barsak striktürleri, kısa barsak sendromu, büyüme gelişme geriliği ve nörogelişimsel bozukluk gibi komplikasyonlar nedeniyle %20-50 arasında değişen yüksek morbiditeye sahiptir (63). Vakaların çoğu medikal olarak tedavi edilir, ancak bu bebeklerin %30-50'si cerrahi müdahale gerektirir. Mortalite oranı cerrahi tedavi gerektiren NEK'li vakalarda %40-50 iken, postoperatif dönemde komplikasyon oranı %40-70 ile oldukça yüksektir (107). Jones ve ark.'ın NEK gelişen bebeklerin prognozunu bildiren geniş kohort çalışmalarının sistematik derlemesinde evre IIA ve üzerindeki evrelerde genel mortalite oranı %23,5 saptanmıştır. Düşük doğum ağırlıklı ve cerrahi uygulanan olgularda bu oran daha yüksek bulunmuştur. Doğum ağırlığı <1000 g ve cerrahi uygulanmış bebeklerde mortalite oranı %50,9 saptanmıştır (108). Serbest hava varlığı ve pan-intestinal tutulum mortaliteyi önemli ölçüde artırmaktadır (109). NEK'te birçok kısa ve uzun dönem morbiditeleri görülmektedir.

4.9.1. Kısa dönem morbidite

Cerrahi sonrası %9-35 oranıyla en sık görülen komplikasyon sepsis ve peritonittir ve mortaliteyi artırabilir. Sepsis santral venöz katater ilişkili olabilir veya intestinal bakteriyel

translokasyon, perforasyon veya peritonitten kaynaklanabilir (110). Diğer başlıca komplikasyonlar ise anastomoz veya enterostomi ile ilişkili komplikasyonlar, darlık oluşumu, apse gelişimi, yara iyileşmesindeki sorunlar ve hastalığın tekrarlamasıdır. Enterostomi ilişkili komplikasyonlar cerrahi uygulanan hastaların %6-42'sinde görülmektedir (111). Enterostominin mekanik komplikasyonları retraksiyon, prolapsus, nekroz, kanama, parastomal herni, striktür, obstrüksiyon ve stoma çevresindeki enfeksiyonlardır. Enterostominin metabolik komplikasyonları enterostomiden aşırı sıvı kaybı, malnütrisyon, elektrolit dengesizlikleri ve intestinal yetmezliğin yol açtığı vitamin eksiklikleridir. Mekanik komplikasyonlar ve aşırı sıvı kaybı nedeniyle stomanın erken kapatılması veya revizyonu gerekebilir.

Barsak striktürleri NEK'in yaygın ve ciddi komplikasyonlarından biridir. Barsak rezeksiyonunu takiben geliştiği bilinmektedir. Bununla birlikte, medikal tedavi alan bebeklerde rezeke edilmemiş enflamasyonlu barsak segmentlerinde de görülebilir. Bunun nedeni, iyileşme sürecinin bir parçası olan bağırsağın enflamatuvar yanıtıdır; mast hücrelerinin, makrofajların ve nötrofillerin aktivasyonu, kollajen birikimi, yara kontraksiyonu, fibrotik doku gelişimi ile son olarak striktürler ortaya çıkmaktadır (112). Cerrahi müdahale gerekliliği, uzamış parenteral beslenme ihtiyacı ve enteral beslenmeye başlamada gecikme ile ilişkili uzun süreli morbiditeye neden olmaktadır. Retrospektif 188 vakanın incelendiği bir çalışmada, medikal tedavi uygulanan olguların %37'sinde striktür geliştiği ve transvers ve inen kolonda görüldüğü, cerrahi uygulanan vakaların ise %65'inde geliştiği ve terminal ileum ve çıkan kolonda görüldüğü saptanmıştır (113).

Perioperatif karaciğer hasarı ve spontan rüptür veya iyatrojenik intraoperatif yaralanmalar cerrahi NEK olgularının ölümcül bir komplikasyonudur.

4.9.2. Uzun dönem morbidite

NEK'in en önemli uzun dönem komplikasyonu kısa barsak sendromu ve barsak yetmezliğidir. NEK sonrası 42 günden uzun süre parenteral beslenme ihtiyacı devam ediyorsa bu durum barsak yetmezliği olarak tanımlanır. Kısa barsak sendromu barsak yetmezliğinin en sık nedenidir. Bir bebeğin sadece enteral beslenme ile yaşamını sürdürebilmesi için sağlam ileoçekal valvli 30 cm'den büyük barsak veya ileoçekal valvin olmadığı 50 cm'den büyük barsak uzunluğu gerekmektedir. Bu uzunluk sağlanamadığında kısa barsak sendromu ortaya çıkar. Cerrahi tedavi uygulanan olgularda %49 oranında görülürken, medikal tedavi alanlarda %24 oranında görülmektedir (114). Kısa barsak sendromunda, kalan barsak miktarı, enteral besinlerin ve sıvının yeterli emilimini sağlamak için yeterli değildir. Barsak fonksiyonel olmadığı için hasta parenteral beslenmeye bağımlıdır. Uzun süreli parenteral beslenmenin en

ciddi komplikasyonu direkt hiperbilirubinemi, transaminaz yüksekliği ve hepatomegali ile karakterizedir kolestatik karaciğer hastalığıdır. Ağır vakalarda siroz ve karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilir. Adezyonlar ameliyattan sonra oluşabilir ve barsak tıkanıklığı, ağrı ve infertilitenin önemli bir nedenidir. Laparotomi sonrası adezyon insidansı yaklaşık %10 olarak kabul edilir (115).

Büyüme geriliği, NEK sonrası beklenen bir durumdur. Kısa barsak sendromu gelişme dahi, uzun süreli TPB kullanımı, enteral beslenmeye geçişte gecikme, kolestaz gibi sekonder komorbiditelere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Görülme sıklığı medikal tedavi alanlarda 3 kat, cerrahi tedavi uygulananlarda ise 4 kat artmıştır (116).

Nörogelişimsel gerilik, prematüre bebeklerde uzun hastane yatışı ile ilişkili medikal ve sosyal faktörler nedeniyle sık görülmektedir. NEK sonrası sağ kalan bebeklerde bu insidans daha yüksek bulunmuştur. NEK'in kısa dönem nörolojik komplikasyonu İVK, periventriküler lökomalazi (PVL) ve beyaz cevher hasarıdır. Bu durumlar uzun dönemde nörogelişimsel geriliğe neden olmaktadır. Cerrahi uygulananlarda görülme sıklığı %43 iken, medikal tedavi alanlarda %27 olması, barsak hasarının şiddetiyle, nörogelişimsel geriliğin ilişkili olduğunu göstermektedir. Serebral palsi %18 oranında görülmektedir. PVL insidansı önemli ölçüde artmıştır. Körlük, sağırılık, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, düşük okul başarısı, dil gelişiminde zayıflık gibi önemli sorunlar da ortaya çıkmaktadır (117).

4.10. Korunma

NEK gelişimini önlemek ve geliştiğinde ilerlemesini durdurmak için çalışmalar devam etmektedir. NEK gelişimini önleyici stratejiler hastayı kısa ve uzun dönem sorunlardan korumaktadır. Yapılan çalışmaların neredeyse hepsi NEK patogenezindeki rolleriyle tanımlanmış olan TLR4 sinyal modülasyonu, barsak bariyeri bütünlüğü, barsak mikrobiyotası gibi intestinal immün sistemin çeşitli yönlerini hedefler.

4.10.1. Antenatal kortikosteroid uygulanması

Kortikosteroidler prematürite ile ilişkili mortalite ve morbiditeyi azaltmak için antenatal dönemde sıklıkla uygulanmaktadır. Antenatal kortikosteroid kullanımının fetal akciğer matürasyonunu hızlandırmasının yanında NEK gelişme riskinin azalması ile ilişkili olduğu görülmüştür (118). Yakın tarihli bir klinik çalışma bu bulguları destekler niteliktedir, tam kür antenatal steroid alan ve almayan bebekler arasında anlamlı farklar bulunmaktadır (119).

Kortikosteroidlerin NEK gelişimi riskini nasıl azalttıkları halen tam anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, kortikosteroidlerin immün sistemi modüle ederek koruyuculuk sağladığı düşünülmektedir.

4.10.2. Göbek kordonunun geç klemplenmesi ve sıvazlanması

Prematüre bebeklerde doğum ile göbek kordonunun klemplenmesi arasındaki optimal zaman aralığı hakkında tartışmalar devam etmektedir. Göbek kordonunun geç klemplenmesi daha fazla plasental transfüzyona imkân verirken, kordonun erken klemplenmesi prematüre bebeğin acil resüsitasyonuna izin verir. Cochrane incelemelerine göre göbek kordonunun geç klemplenmesinin NEK insidansını azalttığı, ancak uzun dönem etkileri üzerine daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmektedir (120). Göbek kordonunun geç klemplenmesi ile aynı temellere dayanan göbek kordonunun sıvazlanmasının da prematüre bebeklerde NEK gelişimine karşı koruyuculuk sağladığı bulunmuştur (121). Hangi mekanizma ile NEK gelişimini azalttıkları halen anlaşılamamıştır, bu konu hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

4.10.3. Beslenme önerileri

Prematüre bebeklerin, formüle ile karşılaştırıldığında anne sütü ile beslenmesi NEK riskini önemli ölçüde azaltmaktadır. Anne sütü epidermal büyüme faktörü (EBF), heparin bağlayıcı EBF benzeri büyüme faktörü, PAF, asetilhidrolaz, anne sütü oligosakkaritleri, nitrat ve nitritler, L-arjinin, laktoferrin ve probiyotikler gibi prematüre bebekler için çok yararlı birçok biyoaktif bileşen içermektedir (63). Bu nedenle anne sütü ile beslemenin desteklenmesi NEK insidansını ve ilerlemesini azaltan en önemli stratejidir. Lucas ve ark. nın prospektif çok merkezli çalışmasında, kanıtlanmış NEK'in yalnızca mamayla beslenen bebeklerde, yalnızca anne sütüyle beslenenlere göre 6 kat daha sık görüldüğü, yalnızca formüle ile beslenen bebeklerde, anne sütü ve formüle ile beslenenlere göre 3-5 kat daha sık görüldüğü saptanmıştır (122).

Özellikle prematüre bebeklerde beslenmenin geciktirilmemesi gerekmektedir. Beslenmeye minimal enteral beslenme veya standart enteral beslenme ile başlanabilir. Nazo/orogastrik tüp ile aralıklı olarak besleme gastrointestinal hormonların normal siklusunu devam ettirmesini sağlamaktadır. Enteral beslenmenin, prematüre bebeklerde düşük hacimde başlanması yani trofik beslenme NEK riskini azaltmaktadır. Doğumdan sonra 1-3 gün içinde 10-20 ml/kg/gün olarak başlanıp, en az 7 gün bu şekilde devam edilmesi minimal enteral beslenme olarak tanımlanmaktadır. Çoğu ünite de günlük beslenme artış hızı 15-30 ml/kg/gün

olarak belirlenmiştir. Doğumdan sonra 1-3 gün içinde 15-20 ml/kg/gün olarak başlanıp günlük 30-35 ml/kg/ gün artırarak giden beslenme şekli ise standart enteral beslenmedir. NEK açısından yavaş ve hızlı beslenen bebekler arasında anlamlı fark bulunamamıştır (123). Ünitelere göre standart beslenme protokollerinin geliştirilmesi NEK gelişimini önlemek için yararlı olabilir.

4.10.4. Aminoasit desteği

EBF ve glutamin, arginin, omega-3 yağ asidi gibi poliaminler proenflamatuvar etki göstererek barsak adaptasyonunu kolaylaştırabilir ve intestinal bariyer fonksiyonunu iyileştirebilir. Hayvan modellerinde hem oral hem intravenöz arjinin desteğinin verilmesinin NEK için koruyucu olduğu görüldüğünden düşük serum arjinin düzeylerinin NEK gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (124). Doğumdan 3-28 gün sonra enteral L-arjinin desteğinin evre III NEK insidansını azalttığı gösterilmiştir (125). Glutamin intestinal hücre proliferasyonu ve ince barsak gelişimi için çok önemlidir. Parenteral nutrisyonla birlikte verildiğinde NEK riskini azalttığını gösteren çalışmalar vardır ancak bazı çalışmalar bu etki doğrulanmamıştır (126).

4.10.5. Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri (UZÇDYA)

UZÇDYA'nın enflamatuvar yollar ve immunregülasyon üzerinde önemli etkileri vardır. Hayvan modellerinde UZÇDYA desteği verilmesinin NEK insidansını azalttığı görülmüştür. Prematüre UZÇDYA bileşenleri olan dokosaheksaenoik asit ve araşidonik asit düzeylerinin azalmış olmasının yenidoğan morbiditeler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (127).

4.10.6. Probiyotikler ve prebiyotikler

NEK patogeneğinde intestinal mikrobiyotanın önemi anlaşıldıkça probiyotikler üzerindeki çalışmalar artmıştır. Profilaktik enteral probiyotikler NEK'in önlenmesinde umut vadetmektedir. Çeşitli analizlerde ağır NEK'in gelişmesini önlediği ve tüm evrelerde mortaliteyi azalttığı görülmüştür (128). Çalışılan organizmalarda belirgin bir heterojenite mevcuttur. NEK'i önlemede en etkin tercihin kombine preparatlar olduğu ve bunun da bifidobakteriyum ve laktobasil kombinasyonu olduğu konusunda fikir birliği vardır (129).

Prebiyotikler kommensal bakterilerin çoğalmasını sağlayarak intestinal immüniteyi güçlendirmektedir. NEK gelişimini önlemedeki etkilerini araştırmak için çok sayıda çalışma yapılmıştır ancak etkinlikleri kanıtlanamamıştır (130).

4.10.7. Laktoferrin

Anne sütünde ve kolostrumda bulunan laktoferrin, antimikrobiyal özelliği, enterosit gelişimini sağlaması ve mikrobiyotayı düzenlemesi ile mukozal immunitenin önemli bir bileşenidir. Oral laktoferrin proflaksisinin NEK gelişimini ve geç başlangıçlı sepsis riskini azalttığı bilinmektedir (131).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

1 Ocak 2015-31 Aralık 2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, YYBÜ’de NEK tanısı ile izlenen 51 hasta çalışmaya dahil edildi.

5.1. Olguların Dahil Edilme ve Dahil Edilmeme Kriterleri

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda doğan, yaşamın ilk 24 saatinde YYBÜ’ye yatırılan ve NEK tanısı konulan bebekler dahil edilmiştir. Dış merkezde doğan, yaşamın ilk 24 saatinden sonra ünitemize sevk edilen bebekler ve konjenital anomalili bebekler çalışmaya dahil edilmemiştir.

5.2. Olguların Değerlendirilmesi

Hastalar antenatal, natal ve postnatal özellikler açısından değerlendirildi. Antenatal özelliklerden anne yaşı, yardımcı üreme tekniği (YÜT) öyküsü, çoğul gebelik durumu, akrabalık, fetal doppler USG bozukluğu, İUGG varlığı, antenatal girişim uygulanması, annede hastalık varlığı (diyabet, hipertansiyon, preeklampsi/eklampsi, hipotiroidi, kalp hastalığı, enfeksiyon, HIV/HBsAg pozitifliği, romatolojik hastalık, malignite), EMR, koryoamniyonit, antenatal steroid uygulanması açısından incelendi.

Hastalar natal özelliklerden gebelik haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli, 5.ve 10. dk APGAR skorları, doğum salonu canlandırma gereksinimleri; postnatal özelliklerden erken neonatal sepsis varlığı ve antibiyotik kullanımı ile süresi, prematüre ilişkili sorunlardan RDS ve sürfaktan tedavisi, PDA varlığı ve tedavi yöntemi, BPD varlığı ve evresi, İVK varlığı ve evresi, ROP varlığı ve tedavi gereksinimi, NEK tanısı öncesi alınan kan ürünü transfüzyonları ile cerrahi öyküsü açısından incelendi.

Hastaların ilk enteral beslenme zamanı (saat), ilk verilen enteral ürün (anne sütü/formüla), 1., 3. ve 7. Günlerde günlük aldığı enteral besin miktarı (ml/kg/gün), tam enteral beslenmeye geçme zamanı (gün), ilk dışkılama zamanı, tanı anında enteral beslenme miktarı, TPB miktarı (ml/kg/gün), tanıda entübasyon ve inotrop gereksinimleri kaydedildi.

Hastaların Modifiye Bell kriterlerine göre tanı anındaki evre ve en ileri evre bilgileri kaydedildi (96). Evre 1 şüpheli NEK, evre 2 kanıtlanmış (2A hafif, 2B orta) NEK, evre 3 ileri

(3A intakt barsak, 3B perfore barsak) NEK olarak kaydedildi. Hastaların klinik bulgularından abdominal distansiyon, abdominal duyarlılık, kusma, emme/beslenme güçlüğü, beslenme intoleransı, midede safralı içerik ve midede rezidü varlığı, karın duvarı renk değişikliği, barsak motilitesi, kapiller geri dolum zamanı, desatürasyon varlığı; laboratuvar bulgularından tanı anındaki beyaz küre sayısı, hemoglobin, trombosit sayısı, CRP ve prokalsitonin değerleri, koagülasyon parametrelerinden INR değerleri, hastalık sürecinde elektrolit ve kan şekeri bozukluğu ile kan gazı parametrelerinden pH, HCO₃, BE ve laktat değerleri; radyolojik bulgularından dilate barsak ansları, barsak duvarında ödem, incelmış barsak duvar yapısı, barsak havalanmasında azalma, pnömatozis intestinalis, portal vende gaz ve karın içi/diyafram altı serbest hava varlığı verileri kaydedildi.

Hastalar NEK tanısı sonrası uygulanan medikal tedaviler, kan ürünü transfüzyonu ve cerrahi tedavi gereksinimi açısından incelendi. Cerrahi uygulanan hastaların NEK evreleri ve ameliyat bulguları kaydedildi. Hastalarda mortalite oranı ve nedeni ile YYBÜ’de yatış süreleri (gün) incelendi.

Hastalar en ileri evre tanı aldığı NEK evresi göz önüne alınarak evre 1, evre 2, evre 3 olarak üç gruba ayrılarak incelenen tüm veriler bu üç grup arasında karşılaştırıldı. Ayrıca mortaliteyi etkileyen faktörleri belirlemek için NEK tanısı sonrası sağ kalan ve kaybedilen hastalar olarak iki gruba ayrılarak incelenen yine tüm veriler bu iki grup arasında karşılaştırıldı.

5.3. Etik Kurul Onayı

Çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Komisyonu tarafından 22.04.2020 tarihinde İ4-218-20 Sayılı karar ile onay alınmıştır.

5.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri için Statistical Package for the Social Sciences v23.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) paket programı kullanılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların “en ileri evre” değişkeni Evre I, Evre II ve Evre III olmak üzere üç grup altında birleştirilerek analize alınmıştır. Sürekli değişkenlerin normallik dağılımı Kolmogrov-Smirnov, histogram ve Q-Q plot testleri ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzdelerle, sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma, ortanca ve IQR (çeyreklikler arası aralık) değerleri ile tablolarda gösterilmiştir. Normal dağılan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student t-testi ve Tek Yönlü ANOVA testi, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin

karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanılmıştır. Sağ kalan ve kaybedilen hastaların karşılaştırılmasında anlamlı çıkan bazı değişkenler çoklu lojistik regresyon modeline alınarak risk oranları belirlenmiştir. Sağ kalan ve kaybedilen hastaların sonuçları arasında anlamlı farklılıkları bulunan değişkenlerin sağ kalım üzerine etkileri Cox sağ kalım regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin referans değerlerinin risk oranı 1.000 olarak alınmıştır. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

6.BULGULAR

Çalışmaya 1 Ocak 2015-31 Aralık 2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi YYBÜ'ye yatırılmış, çalışma kriterlerini karşılayan ve NEK tanısı ile izlenen 51 hasta dahil edildi. Çalışmada NEK sıklığı, hastalar antenatal, natal, postnatal ve beslenme özellikleri, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları, NEK sonrası tedavileri, ileri evre NEK ve mortalite risk faktörleri açısından değerlendirildi.

6.1. NEK Sıklığı

Çalışma döneminde YYBÜ'ne yatan hasta sayısına göre NEK sıklığı <32 gebelik haftasında doğan bebeklerde %8 (45/560); <37 gebelik haftasında doğan bebeklerde %2,9 (49/1675); term bebeklerde ise %0,08 (2/2498) olarak bulundu.

6.2. Antenatal Özellikler

Çalışmaya dahil edilen hastaların anne yaşı ortancası 29,0 idi. Hastaların %7,8'inde (n=4) anne-baba akrabalığı mevcuttu. Olguların %21,6'sında gebelik YÜT ile oluşmuştu. Tüm gebeliklerin %33,3'ü (n=17) çoğul gebelik, bunların %76,5'i (n=13) ikiz, %24,5'i (n=4) üçüz gebelikti. Fetal Doppler USG bozukluğu tüm hastaların %41,2'sinde (n=21) vardı. Hastaların %29,4'ü İUGG idi (Tablo 6.1).

Çalışmamızda gebelerin %11,8'ine antenatal dönemde girişim uygulanmıştı. Bu girişimler %16,7 oranında amniyosentez, %83,3 oranında servikal serklaj idi. Annede en sık görülen hastalık preeklampsi/eklampsi (%37,8, n=11) olup, ardından hipotiroidi (%20,4, n=6), enfeksiyon (%20,4, n=6), gebelik hipertansiyonu (%13,6, n=4), pulmoner emboli (%3,4, n=1), gestasyonel diyabet (%3,4, n=1) gelmekteydi. Antenatal dönemde EMR ve koryoamniyonit sırasıyla %7,8 (n=4) ve %3,9 (n=2) oranında görüldü. Hastaların %76,5'inin annesine antenatal steroid uygulanmıştı, bunların %82,1'i (n=32) tam kür alırken, %17,9'u (n=7) eksik kür almıştı (Tablo 6.1).

Tablo 6.1. Antenatal Özellikler

Değişkenler	Hasta sayısı, n=51
Anne yaşı (yıl) ^a	29,0 (26,0-33,0)
Akrabalık varlığı, n (%)	4 (7,8)
YÜT öyküsü, n (%)	11 (21,6)
Çoğul gebelik, n (%)	17 (33,3)
İkiz	13 (76,5)
Üçüz	4 (23,5)
Fetal Doppler USG bozukluğu, n (%)	21 (41,2)
İUGG, n (%)	15 (29,4)
Antenatal girişim varlığı, n (%)	6 (11,8)
Amniyosentez	1 (16,7)
Servikal serklaj	5 (83,3)
Annede hastalık varlığı, n (%)	29 (56,9)
Anne hastalıkları, n (%)	
Preeklampsi/eklampsi	11 (37,8)
Hipotiroidi	6 (20,4)
Enfeksiyon	6 (20,4)
Hipertansiyon	4 (13,6)
Pulmoner emboli	1 (3,4)
Gestasyonel diyabet	1 (3,4)
EMR, n (%)	4 (7,8)
Koryoamniyonit, n (%)	2 (3,9)
Antenatal steroid, n (%)	39 (76,5)
Tam kür	32 (82,1)
Eksik kür	7 (17,9)

^aOrtanca (IQR)

EMR: erken membran rüptürü; İUGG: intrauterin gelişme geriliği; USG: ultrasonografi; YÜT: yardımcı üreme tekniği.

6.3. Natal Özellikler

Çalışmaya dahil edilen 51 hastanın 45'i <32 gebelik haftalık, 4'ü geç prematüre (34-36,6 hafta) ve 2'si term idi. Hastaların natal özellikleri incelendiğinde, gebelik haftası ortancası 28,2 hafta (IQR: 26,0-30,5 hafta), doğum ağırlığı ortancası 990,0 gr (IQR: 710,0-1320,0 gr) idi. Hastaların %70,6'sı (n=36) sezaryen ile, %29,4'ü (n=15) normal vajinal yol (NVY) ile doğmuştu. APGAR skorları incelendiğinde hastaların 5. Dk APGAR skoru ortancası 7 (IQR: 6-9), 10.dk APGAR skoru ortancası 9 (IQR: 8-10) idi. Doğum salonunda canlandırma ihtiyacı olan 26 (%51) hastanın, 25'ine (%96,1) pozitif basınçlı ventilasyon (PBV), 20'sine (%76,9) entübasyon, 3'üne (%11,5) ilaç uygulanmıştı (Tablo 6.2).

Tablo 6.2. Natal Özellikler

Değişkenler	Hasta sayısı, n= 51
Gebelik haftası (hafta)^a	28,2 (26,0-30,5)
Doğum ağırlığı (gr) ^a	990,0 (710,0-1320,0)
Doğum şekli, n (%)	
Sezaryen	36 (70,6)
NVY	15 (29,4)
5. dk APGAR skoru ^a	7,0 (6,0-9,0)
10. dk APGAR skoru ^a	9,0 (8,0-10,0)
Doğum salonunda canlandırma, n (%)	
PBV	26 (51,0)
Entübasyon	25 (96,1)
İlaç	20 (76,9)
	3 (11,5)

^aOrtanca (IQR)

NVY: normal vajinal yol; PBV: pozitif basınçlı ventilasyon

6.4. Postnatal Özellikler

Çalışmamızda hastaların %74,5'inde (n=38) erken neonatal sepsis (ENS; şüpheli/klinik/kanıtlanmış sepsis) öyküsü vardı. ENS tanısı düşünülen tüm hastalara antibiyotik tedavisi ortalama 7 gün (IQR: 6-11 gün) verilmişti. Prematürite ilişkili sorunlardan RDS sıklığı %51 (n=26), sürfaktan kullanımı %51 (n=26), PDA sıklığı %52,9 (n=27), İVK (evre ≥ 3) sıklığı %15,6 (n=8), BPD (herhangi evre) sıklığı %58,5, tedavi gerektiren ROP sıklığı %35,1 (n=13) idi. Tüm hastaların %86,3'ü (n=44) ortalama 18,5 gün (IQR:3,75-33,75 gün) invaziv veya noninvaziv solunum desteği almıştı. PDA ile izlenen hastaların %29,6'sına (n=8) konservatif izlem, %48,1'ine (n=13) medikal ve %22,2'sine (n=6) cerrahi ligasyon tedavisi uygulanmıştı. Çalışmada 10 hasta BPD açısından değerlendirilemeden kaybedilmiş, BPD'li hastaların %37,5'i (n=9) hafif, %16,7'si (n=4) orta ve %45,8'i (n=11) ağır BPD olarak tanımlanmıştı. Ondört hasta ROP açısından değerlendirilme zamanına ulaşmadan kaybedilmiş, değerlendirilen 37 hastanın 13'ünde (%35,1) ROP gelişmiş ve bunların 5'inin (%13,5) tedavi ihtiyacı olmuştu. (Tablo 6.3).

Hastaların %49'una (n=25) NEK tanısından önce kan ürünü transfüzyonu yapılmış, 24 hastaya (%47,1) eritrosit süspansiyonu, 14 hastaya (%27,5) taze donmuş plazma (TDP), 10 hastaya (%19,6) trombosit süspansiyonu verilmişti. NEK öncesinde 2 hasta PDA ligasyonu, 1 hasta spontan intestinal perforasyon nedeniyle opere edilmişti (Tablo 6.3).

Tablo 6.3. Postnatal Özellikler

Değişkenler	Hasta sayısı, n= 51
Erken neonatal sepsis, n (%)	38 (74,5)
Antibiyotik kullanımı, n (%)	38 (74,5)
Süresi ^a	7,0 (6,0-11,0)
RDS, n (%)	26 (51,0)
Sürfaktan kullanımı, n (%)	26 (51,0)
Solunum desteği, n (%)	44 (86,3)
Solunum desteği süresi (gün) ^a	18,5 (3,75-37,75)
PDA, n (%)	27 (52,9)
Konservatif	8 (29,6)
Medikal	13 (48,1)
Cerrahi	6 (22,2)
İVK, n (%)	23 (45,1)
Evre 1	9 (39,1)
Evre 2	6 (26,1)
Evre 3	4 (17,4)
PVHI	4 (17,4)
BPD n (%)	24/41 (58,5)
Hafif	9 (37,5)
Orta	4 (16,7)
Ağır	11 (45,8)
ROP, n (%)	13/37 (35,1)
Tedavi gerektiren ROP, n (%)	5/37 (13,5)
NEK öncesi kan ürünü transfüzyonu, n (%)	25 (49,0)
Eritrosit süspansiyonu	24 (47,1)
Taze donmuş plazma	14 (27,5)
Trombosit süspansiyonu	10 (19,6)
NEK öncesi cerrahi, n (%)	3 (5,9)
PDA ligasyonu	2 (66,7)
Spontan intestinal perforasyon	1 (33,3)

^aOrtanca (IQR)

BPD: bronkopulmoner displazi; İVK: intraventriküler kanama; PDA: patent duktus arteriyozus; RDS: respiratuvar distres sendromu; ROP: prematür retinopatisi.

6.5. Beslenme Özellikleri

Çalışmamızda hastaların ilk enteral beslenme saati ortancası 12 saat (IQR: 8,0-24,5 saat) idi. İlk enteral beslenme 48 hastada (%94,1) anne sütü ile, 1 (%2) hastada prematüre formülası ile başlanmıştı. İki hasta enteral beslenme başlanamadan NEK nedeniyle kaybedildi. Postnatal 1., 3., ve 7. Günlerinde beslenen bebeklerin oranı sırasıyla %66,7 (n=34), %86,3 (n=44) ve

%72,5 (n=37) idi. Beslenme miktarı ortancası sırasıyla 5,0 (IQR: 3,0-9,0), 14,0 (IQR: 9,25-23,75) ve 38,0 (IQR: 13,0-60,5) ml/kg/g idi. Hastaların %64,7'si (n=33) tam enteral beslenmeye geçebilmişti, 2 hasta TPB bağımlı olduğu için tam enteral beslenmeye geçemedi. Tam enteral beslenmeye geçme zamanı ortancası 26 gün (IQR: 18-41 gün) idi. Hastaların ilk dışkılama zamanı ortancası 18 saatti (IQR: 10,5-32 saat) (Tablo 6.4).

Tablo 6.4. Hastaların Beslenme Özellikleri

Değişkenler	Hasta sayısı=51
İlk enteral beslenme zamanı (s) ^a	12,0 (8,0-24,5)
İlk enteral beslenme, n (%)	
Anne sütü	48 (94,1)
Formüla	1 (2,0)
Yok	2 (4,0)
1.gün beslenme alan bebek, n (%)	34 (66,7)
Beslenme miktarı (ml/kg/g) ^a	5,0 (3,0-9,0)
3.gün beslenme alan bebek, n (%)	44 (86,3)
Beslenme miktarı (ml/kg/g) ^a	14,0 (9,25-23,75)
7.gün beslenme alan bebek, n (%)	37 (72,5)
Beslenme miktarı*(ml/kg/g) ^a	38,0 (13,0-60,5)
Tam enteral beslenmeye geçen bebek, n (%)	33 (64,7)
Tam enteral beslenmeye geçme zamanı (s) ^a	26,0 (18,0-41,0)
İlk dışkılama zamanı (s) ^a	18,0 (10,5-32,0)

^aOrtanca (IQR)

6.6. NEK Tanısı ile İlgili Bulgular

Hastalığın tanı zamanı ortancası 11 gün (IQR: 7-17 gün olarak saptandı. Tanı anında hastaların %51'i (n=26) evre Ia, %7,8'i (n=4) evre Ib, %21,6'sı (n=11) evre IIa, %9,8'i (n=5) evre IIb, %9,8'i (n=5) evre IIIa NEK idi. Tanı anında evre IIIb olan hasta yoktu. Hastaların %43,1'i evre 3 (%25,5'i evre IIIa, %17,6'sı evre IIIb) NEK'e , %27,4'ü evre 2 (%23,5'i evre IIa, %3,9'u evre IIb) NEK'e ilerledi. Hastaların %29,4'ü evre 1 NEK ile izlenmeye devam etti (Tablo 6.5).

Tanı aldığı anda hastaların %90,2'si (n:46) enteral beslenmekteydi. Tanı anında enteral beslenme miktarı ortalaması $73,39 \pm 48,04$ ml/kg/gün idi. Hastaların %68,6'sı tanı anında

ortalama $93,42 \pm 35,80$ ml/kg/gün TPB almaktaydı. Tanı anında 22 hastanın (%43,1) entübasyon ve 19 hastanın (%37,3) inotrop gereksinimi oldu (Tablo 6.5).

Tablo 6.5. NEK Tanısı ile İlgili Bulgular

Değişkenler	Hasta sayısı, n=51
Tanı alma günü ^a	11,0 (7,0-17,0)
Tanı anındaki evre, n (%)	
Ia	26 (51,0)
Ib	4 (7,8)
IIa	11 (21,6)
IIb	5 (9,8)
IIIa	5 (9,8)
Ulaştığı en ileri evre, n (%)	
Ia	12 (23,5)
Ib	3 (5,9)
IIa	12 (23,5)
IIb	2 (3,9)
IIIa	13 (25,5)
IIIb	9 (17,6)
Tanı aldığında enteral beslenen bebek, n (%)	46 (90,2)
Tanıda enteral beslenme miktarı (ml/kg/g) ^b	$73,39 \pm 48,04$
Tanıda TPB alan bebek, n (%)	35 (68,6)
Tanıda TPB miktarı (ml/kg/g) ^b	$93,42 \pm 35,80$
Tanıda entübasyon ihtiyacı, n (%)	22 (43,1)
Tanıda inotrop ihtiyacı, n (%)	19 (37,3)

^aOrtanca (IQR); ^bOrtalama $\pm$ Standart sapma

TPB: total parenteral beslenme

6.7. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları

Tanı anında tüm hastalarda (%100) abdominal distansiyon mevcuttu. Emme/beslenme güçlüğü (n=42, %82,4) ve beslenme intoleransı (n=39, %76,5) sık görülen diğer bulgular olup, karın duvarı renk değişikliği en az görülen (%19,6, n=10) bulgu idi. Klinik bulguların dağılımı Tablo 6.6'da verilmiştir.

Tablo 6.6. NEK Tanısında Klinik Bulgular

Değişkenler	Hasta sayısı, n=51
Abdominal distansiyon, n (%)	51 (100,0)
Emme/beslenme güçlüğü, n (%)	42 (82,4)
Beslenme intoleransı, n (%)	39 (76,5)
Midede rezidü, n (%)	38 (74,5)
Barsak motilitesi varlığı, n (%)	38 (74,5)
Abdominal duyarlılık, n (%)	29 (56,9)
Midede safralı içerik, n (%)	29 (56,9)
Kusma, n (%)	28 (54,9)
Desatürasyon, n (%)	26 (51,0)
Kapiller geri dolum uzaması, n (%)	20 (39,2)
Karın duvarı renk değişikliği, n (%)	10 (19,6)

6.8. Laboratuvar Bulguları

Hastaların laboratuvar bulguları incelendiğinde, beyaz küre sayısı ortalaması $14,80 \pm 11,57 \times 10^9/L$, hemoglobin düzeyi $12,21 \pm 2,56 \text{ g/dL}$, trombosit sayısı $231,6 \pm 157,6 \times 10^9/L$ olarak saptandı. Hastaların %19,6'sında lökositoz, %13,7'sinde lökopeni ve %43,1'inde trombositopeni bulunmaktaydı. CRP değeri ortalaması $40,08 \pm 51,42 \text{ mg/L}$ idi. Prokalsitonin düzeyi sadece 3 hastada bakılmıştı ve ortalama değeri $2,04 \pm 0,42 \text{ ng/mL}$ idi. Hastaların INR düzeyi ortalaması $1,56 \pm 0,51$ saptandı (Tablo 6.7).

Biyokimyasal parametreleri incelediğimizde hastaların %51'inde elektrolit bozukluğu mevcuttu. Sıklık sırasına göre hastaların %46,2'sinde hipomagnezemi, %26,9'unda hipofosfatemi, %26,9'unda hipokalemi, %23,1'inde hipokalsemi, %19,2'sinde hiponatremi, %11,5'inde hipernatremi, %7,7'sinde hiperfosfatemi, %7,7'sinde hipermagnezemi bulunmaktaydı. Hastaların %27,5'inde kan şekeri bozukluğu mevcut olup %78,6'sında hipoglisemi, %21,4'ünde hiperglisemi gelişmişti (Tablo 6.7).

Kan gazı parametrelerini incelediğimizde, pH değeri ortalaması $7,23 \pm 0,13$, HCO_3 değeri ortalaması $18,44 \pm 6,32$, BE ortalaması $-6,51 \pm 8,89$, laktat düzeyi ortalaması $4,49 \pm 4,35$ olarak bulundu. Hastaların %15,7'sinde makroskopik kanlı gayta mevcut, sadece 1 hastada gaytada gizli kan saptanmıştı (Tablo 6.7).

Tablo 6.7. Laboratuvar bulguları

Değişkenler	Hasta sayısı, n=51
Beyaz küre (x10⁹/L)^b	14,80 ± 11,57
Hemoglobin (g/dL)^b	12,21 ± 2,56
Trombosit (x10⁹/L)^b	231,6 ± 157,6
CRP (mg/L)^b	40,08 ± 51,42
Prokalsitonin (ng/mL)^b	2,04 ± 0,42
INR^b	1,56 ± 0,51
Elektrolit bozuklukları dağılımı, n (%)	
Hipomagnezemi	12 (46,2)
Hipokalemi	7 (26,9)
Hipofosfatemi	7 (26,9)
Hipokalsemi	6 (23,1)
Hiponatremi	5 (19,2)
Hipernatremi	3 (11,5)
Hiperfosfatemi	2 (7,7)
Hipermagnezemi	2 (7,7)
Kan şekeri bozukluğu, n (%)	14 (27,5)
Hipoglisemi	11 (78,6)
Hiperglisemi	3 (21,4)
Kan gazı^b	
pH	7,23 ± 0,13
HCO ₃ (mmol/L)	18,44 ± 6,32
BE (mmol/L)	-6,51 ± 8,89
Laktat (mmol/L)	4,49 ± 4,35
Makroskopik kanlı gayta, n (%)	8 (15,7)
Gaytada gizli kan, n (%)	1 (1,96)

^aOrtanca (IQR); ^bOrtalama ± Standart sapma

CRP: C-reaktif protein

6.9. Radyolojik Bulgular

Çalışmamızda tanısal radyolojik tetkik olarak ADBG tercih edilmiştir. En sık görülen radyolojik bulgu dilate barsak ansları (n=46, %90,2) olup, diğer bulgular sırasıyla barsak duvarında ödem, incelmış barsak ansları, pnömatozis intestinalis, barsak havalanmasında azalma, diyafram altı serbest hava, hava sıvı seviyeleri ve portal vende gaz varlığıdır. Radyolojik bulguların dağılımı Tablo 6.8’de sunulmuştur.

Tablo 6.8. Radyolojik bulgular

Değişkenler	Hasta sayısı n=51
Dilate barsak anısı, n (%)	46 (90,2)
Barsak duvarında ödem, n (%)	34 (66,7)
İncelmiş barsak anısı, n (%)	21 (41,2)
Barsaklarda pnömotozis intestinalis, n (%)	11 (21,6)
Barsak havalanmasında azalma, n (%)	9 (17,6)
Diyafram altı serbest hava, n (%)	9 (17,6)
Hava sıvı seviyeleri, n (%)	3 (5,9)
Portal vende gaz, n (%)	1 (2,0)

6.10. NEK Tanısı Sonrası Tedavi ve Sonuçlar

NEK tanısı aldıktan sonra hastaların %92,2'sine antibiyotik tedavisi başlanmıştı. En sık kullanılan antibiyotikler vankomisin (n=39, %76,5) ve meropenem (n=37, %72,5) idi. Sık uygulanan diğer antibiyotikler ise metronidazol (%35,3) ve amikasin (%31,4) idi (Tablo 6.9).

NEK tanısıyla birlikte hastaların %59,9'unun (n=29) eritrosit süspansiyonu, %39,2'sinin (n=20) TDP, %37,3'ünün (n=19) trombosit süspansiyonu ihtiyacı olmuştu (Tablo 6.9).

Çalışmamızdaki 51 hastanın 15'ine (%29,4) laparotomi ile cerrahi tedavi uygulanmış, 13 hastaya barsak rezeksiyonu + ileostomi yapılmıştı, 2 hastaya ise koruyucu ileostomi açılmıştı. Çalışmamızda PPD uygulanan hasta yoktu. Cerrahi gerektiren hastaların evreleri incelendiğinde %13,3'ünün evre IIa, %20'sinin evre IIIa, %66,7'sinin evre IIb NEK olduğu görüldü. Hastaların ameliyat bulgularını incelediğimizde 6 hastada (%40) perfore barsak segmenti, 6 hastada (%40) yer yer barsak nekrozu ve iskemi, 2 hastada (%13,3) total barsak nekrozu, 1 hastada (%6,7) konjesyon ve kanama bulguları, 1 (%6,7) hastada normal bulgular saptanmıştı.

Çalışmamızda 16 (%31,4) hasta kaybedildi. Kaybedilen hastaların hepsi NEK nedeni ile kaybedilmişti. Hastaların YYBÜ yatış günü ortancası 37 gün (IQR: 20-61 gün) idi (Tablo 6.9).

Tablo 6.9. NEK Tanısı Sonrası Tedavi ve Sonuçlar

NEK sonrası antibiyotik tedavisi n (%)	
Yok	4 (7,8)
Meropenem	39 (76,5)
Vankomisin	37 (72,5)
Metronidazol	18 (35,3)
Amikasin	16 (31,4)
Flukonazol	10 (19,6)
Kolistin	6 (11,8)
Siprofloksasin	5 (10,0)
Amfoterisin B	2 (4,0)
Levofloksasin	1 (2,0)
Linezolid	1 (2,0)
Piperasilin-tazobaktam	1 (2,0)
NEK sonrası kan ürünü transfüzyonu, n (%)	
Eritrosit süspansiyonu	29 (56,9)
TDP	20 (39,2)
Trombosit süspansiyonu	19 (37,3)
NEK sonrası cerrahi, n (%)	15 (29,4)
Cerrahi evre, n (%)	
IIa	2 (13,3)
IIIa	3 (20,0)
IIIb	10 (66,7)
Ameliyat bulguları, n (%)	
Perforasyon	6 (40,0)
Barsakta yer yer nekrotik segmentler	3 (20,0)
Mukozal iskemi	3 (20,0)
Total barsak nekroz	2 (13,3)
Barsak anslarında belirgin ödem	1 (6,7)
Konjesyon ve kanama bulguları	1 (6,7)
Dar rektum, geniş sigmoid ve inen kolon	1 (6,7)
Normal	1 (6,7)
Sonuç (Kaybedilen), n (%)	16 (31,4)
Yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatış süresi (gün)^a	37 (20-61)

^aOrtanca (IQR)

YDİP: yaygın damar içi pıhtılaşma, İVK: intraventriküler kanama, PDA: patent duktus arteriyozus

6.11. Hastaların NEK Evrelerine Göre Karşılaştırılması

Hastalar ulaşılan en ileri NEK evresine göre gruplandırılarak değerlendirildi.

Hastaların antenatal özelliklerinden anne yaşı, YÜT öyküsü, çoğul gebelik durumu, fetal Doppler USG bozukluğu, İUGG varlığı, antenatal girişim varlığı, annede hastalık varlığı, EMR ve antenatal steroid uygulanma oranları evreler arasında benzerdi (Tablo 6.10).

Tablo 6.10. NEK Evrelerine Göre Hastaların Antenatal Özellikleri

Değişkenler	Evre 1 (n=15)	Evre 2 (n=14)	Evre 3 (n=22)	P
Anne yaşı (yıl) ^a	27 (24-27)	31,5 (27,5-38,5)	28,5 (24,7-31,2)	0,171 ^c
Akrabalık, n (%)	2 (13,3)	0 (0)	2 (9,1)	N/A
YÜT öyküsü, n (%)	3 (20)	4 (28,6)	4 (18,2)	0,749 ^d
Çoğul gebelik, n (%)	5 (33,3)	3 (21,4)	9 (40,9)	0,482 ^d
İkiz	4 (80)	11 (78,6)	13 (59,1)	
Üçüz	1 (20)	3 (21,4)	9 (40,9)	
Fetal Doppler USG bozukluğu, n (%)	7 (46,7)	7 (50,0)	7 (31,8)	0,489 ^d
İUGG, n (%)	4 (26,7)	4 (28,6)	7 (31,8)	0,941 ^d
Antenatal girişim varlığı, n (%)	1 (6,7)	2 (14,3)	3 (13,6)	0,765 ^d
Annede hastalık varlığı, n (%)	9 (60)	10 (71,4)	10 (45,5)	0,232 ^d
EMR, n (%)	1 (6,7)	1 (7,1)	2 (9,1)	0,958 ^d
Antenatal steroid uygulaması, n (%)	11 (73,3)	13 (92,9)	15 (68,2)	
Tam kür	10 (90,9)	9 (69,2)	13 (86,7)	0,222 ^d
Eksik kür	1 (9,1)	4 (30,8)	2 (13,3)	

^aOrtanca(IQR), ^cKruskal-Wallis Testi, ^dKi-Kare Testi; N/A: not applicable-istatistiksel analiz yapılamadı

EMR: erken membran rüptürü; İUGG: intrauterin gelişme geriliği; YÜT: yardımcı üreme tekniği.

Hastaların evrelere göre natal özelliklerinden gebelik haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli, 5. Ve 10. Dakika APGAR skorları ve doğum salonu canlandırma gereksinimi açısından istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 6.11).

Tablo 6.11. Hastaların Evrelere Göre Natal Özellikleri

Değişkenler	Evre 1 (n=15)	Evre 2 (n=14)	Evre 3 (n=22)	P
Gebelik haftası (hafta) ^a	29,5 (26,6-30,4)	29,65 (27,1-31,0)	26,7 (25,1-31,2)	0,161 ^c
Doğum Ağırlığı (gr) ^a	1075,0 (725-1400)	1122,5 (845-1370)	825 (693,75-1183,7)	0,368 ^c
Doğum şekli, n (%)				
Sezaryen	13(86,7)	11(78,6)	12 (54,5)	0,081 ^d
NVY	2 (13,3)	3 (21,4)	10 (45,5)	
5. Dakika APGAR skoru ^a	8 (7-8)	8 (5-9)	7 (6-9)	0,853 ^c
10. Dakika APGAR skoru ^a	9 (9-10)	9 (8-10)	9 (8-10)	0,541 ^c
Doğum salonunda canlandırma, n (%)	6 (40)	5 (35,7)	15 (68,2)	0,099 ^d

^aOrtanca (IQR), ^cKruskal-Wallis Testi, ^d Ki-Kare Testi

NVY: normal vajinal yol

Hastaların postnatal özellikleri evrelere göre değerlendirildiğinde, ENS sıklığı, antibiyotik kullanımı ve süresi, RDS, sürfaktan kullanımı, PDA ve İVK sıklıkları ile solunum desteği oranı ve süresi benzerdi (Tablo 6.12).

Evre 1 NEK grubundaki hastalarda NEK tanısı öncesi transfüzyon oranı %46,7, evre 2 NEK grubundaki hastalarda NEK öncesi transfüzyon oranı %21,4 iken bu oran evre 3 NEK grubundaki hastalarda %68,2 saptanmış olup diğer evrelere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,023$). NEK tanısı öncesi eritrosit transfüzyonu oranı evre 1 NEK’li hastalarda %40, evre 2 NEK’li hastalarda %21,2 iken bu oran evre 3 NEK grubundaki hastalarda %68,2 saptanmış olup diğer evrelere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,019$). NEK tanısı öncesi TDP verilme oranı evreler arasında benzerdi ($p=0,133$) (Tablo 6.12).

Tablo 6.12. Hastaların Evrelere Göre Postnatal Özellikleri

Değişkenler	Evre 1 (n=15)	Evre 2 (n=14)	Evre 3 (n=22)	p
Erken neonatal sepsis, n (%)	10 (66,7)	10 (71,4)	18 (81,8)	0,556 ^d
Antibiyotik kullanımı, n (%)	10 (66,7)	10 (71,4)	(81,8)	0,556 ^d
Süre (gün) ^a	7 (4-11)	7 (6,25-10)	7 (6-14)	0,709 ^c
RDS, n (%)	7 (46,7)	6 (42,9)	13 (59,1)	0,558 ^d
Sürfaktan kullanımı, n (%)	7 (46,7)	6 (42,9)	13 (59,1)	0,558 ^d
Solunum desteği, n (%)	13 (86,7)	11 (78,6)	20 (90,9)	0,576 ^d
Solunum destek süresi (gün)^a	13 (1,5-50)	28 (3-46)	19 (9,2-34,2)	0,785 ^c
PDA, n (%)	8 (53,3)	6 (42,9)	13 (59,1)	0,636 ^d
PDA tedavi yöntemi, n (%)				
Konservatif	2 (25)	2 (33,3)	4 (30,8)	0,994 ^d
Medikal	4 (50)	3 (50)	6 (46,2)	
Cerrahi	2 (25)	1 (16,7)	3 (23,1)	
İVK, n (%)	4 (26,7)	6 (42,9)	13 (59,1)	0,148 ^d
NEK öncesi kan ürünü transfüzyon, n (%)	7 (46,7)	3 (21,4)	15 (68,2)	0,023 ^d
Eritrosit süspansiyonu	6 (40)	3 (21,4)	(68,2)	0,019 ^d
TDP	5 (33,3)	1 (7,1)	8 (36,4)	0,133 ^d
Trombosit süspansiyonu	3 (20)	0 (0)	7 (31,8)	N/A
NEK öncesi cerrahi, n (%)	1 (6,7)	0 (0)	2 (9,1)	N/A

^aOrtanca (IQR), ^cKruskal-Wallis Testi, ^dKi-Kare Testi, N/A: not applicable-istatistiksel analiz yapılamadı

İVK: intraventriküler kanama;NEK: nekrotizan enterokolit; PDA: patent duktus arteriyozus; RDS: respiratuvar distres sendromu; TDP: taze donmuş plazma.

İlk enteral beslenme zamanı ortancası evre 1 NEK grubunda 13 saat, evre 2 NEK grubunda 20 saat ve evre 3 NEK grubunda 9 saat olup, evre 3 NEK grubunda diğer evrelere göre enteral beslenme daha erken başlanmıştı ($p=0,010$). Postnatal 1. gün ve 3. gün enteral beslenen bebek sayısı ve beslenme miktarı ortancaları evreler arasında benzerdi. Postnatal 7. günde enteral beslenen bebek oranı evrelere göre sırasıyla %80, %92,9 ve %54,4 olup evre 3 NEK grubunda diğer evrelere göre daha düşüktü ($p=0,032$). Tam enteral beslenmeye geçen bebek sayısı yine evre 3 NEK grubunda daha düşüktü ($p<0,001$). Tam enteral beslenmeye geçebilme zamanı ve ilk dışkılama zamanı ortancaları evreler arasında benzerdi (Tablo 6.13).

Tablo 6.13. Hastaların Evrelere Göre Beslenme Özellikleri

Değişkenler	Evre 1 (n=15)	Evre 2 (n=14)	Evre 3 (n=22)	p
İlk enteral beslenme zamanı (saat)^a	13 (11-43)	20 (11-39,75)	9 (6-13)	0,010 ^c
1. gün beslenen bebek, n (%)	9 (60)	7 (50)	18 (81,8)	0,115 ^d
Beslenme miktarı (ml/kg/g) ^a	5 (2-10,5)	4 (2-5)	7 (3,75-13)	0,11 ^c
3. gün beslenen bebek, n (%)	11 (73,3)	14 (100)	19 (86,4)	0,114 ^d
Beslenme miktarı (ml/kg/g) ^a	15 (12-23)	12 (6-15,5)	17 (10-30)	0,163 ^c
7. gün beslenen bebek, n (%)	12 (80)	13 (92,9)	12 (54,5)	0,032 ^d
Beslenme miktarı (ml/kg/g) ^a	33,5 (12-48)	35 (12-60)	56,5 (15-80)	0,489 ^c
Tam enteral beslenmeye geçen bebek, n (%)	15 (100)	12 (85,7)	6 (27,3)	<0,001 ^d
Tam enteral beslenmeye geçme zamanı (g)^a	2 (13-40)	2 (22,25-46,75)	23,5 (17,7-61,25)	0,539 ^c
İlk dışkılama zamanı (s)^a	15 (8-32)	20 (11,75-30,5)	20 (8,5-37)	0,732 ^c

^aOrtanca (IQR), ^cKruskal-Wallis Testi, ^dKi-Kare Testi

NEK tanısı alma günü ortancası tüm evrelerde benzerdi ($p=0,534$). Tanı aldığında enteral beslenen bebek sayısı evre 3 NEK grubunda daha azdı ($p=0,026$). TPB alan bebek oranları evrelere göre benzerdi ($p=0,171$). Tanı anında entübasyon ve inotrop gereksinimi evre 3 NEK grubunda daha yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 6.14).

Tablo 6.14. NEK Tanısı ile İlgili Özellikler

Değişkenler	Evre 1 (n=15)	Evre 2 (n=14)	Evre 3 (n=22)	p
Tanı alma günü^a	12 (8-21)	12,5 (7,25-17,25)	11 (6-14,25)	0,534 ^c
Tanı aldığında enteral beslenen bebek, n (%)	15 (100)	14 (100)	17 (77,3)	0,026 ^d

Tanı aldığında TPB alan bebek, n (%)	8 (53,3)	9 (64,3)	18 (81,8)	0,171 ^d
Tanıda entübasyon gereksinimi, n (%)	2 (13,3)	2 (14,3)	18 (81,8)	<0,001 ^d
Tanıda inotrop gereksinimi, n (%)	0 (0)	2 (14,3)	17 (77,3)	<0,001 ^d

^aOrtanca (IQR); ^cKruskal-Wallis Testi, ^dKi-Kare Testi

TPB: total parenteral beslenme

Klinik bulgulardan abdominal distansiyon tüm evrelerdeki hastalarda görülen bir bulgu idi. Abdominal duyarlılık saptanma oranı evrelere göre sırasıyla %20, %71,4 ve %72,7 olup evre 3 NEK grubunda en yüksek sıklıkta saptanmıştı (p=0,003). Beslenme intoleransı gelişme oranı evrelere göre sırasıyla %53,3, %92,9 ve %81,8 olup, evre 3 NEK grubunda en yüksek sıklıkta saptanmıştı (p=0,032). Hastalarda kusma, emme/beslenme güçlüğü, midede safra ve rezidü varlığı, barsak motilitesi tüm evrelerde benzerdi. Kapiller geri dolum zamanı uzamasının oranı evrelere göre sırasıyla %6,7, %28,6 ve %68,2 olup, evre 3 NEK grubunda en yüksek sıklıkta saptanmıştı (p=0,001). Desatüre olan hasta oranı evre 3 NEK grubunda %86,4 olup istatistiksel anlamlı daha yüksekti (p <0,001) (Tablo 6.15).

Tablo 6.15. Hastaların Evrelere Göre Klinik Özellikleri

Değişkenler	Evre 1 (n=15)	Evre 2 (n=14)	Evre 3 (n=22)	p^d
Abdominal distansiyon, n (%)	15 (100)	14 (100)	22 (100)	N/A
Abdominal duyarlılık, n (%)	3 (20)	10 (71,4)	16 (72,7)	0,003
Kusma, n (%)	5 (33,3)	10 (71,4)	13 (59,1)	0,101
Emme/ beslenme güçlüğü, n (%)	10 (66,7)	13 (92,9)	19 (86,4)	0,146
Beslenme intoleransı, n (%)	8 (53,3)	13 (92,9)	8 (81,8)	0,032
Midede safra, n (%)	6 (40)	11 (78,6)	12 (54,5)	0,107
Midede rezidü, n (%)	10 (66,7)	13 (92,9)	15 (68,2)	0,180
Karın duvarı renk değişikliği, n(%)	0 (0)	2 (14,3)	8 (36,4)	N/A
Barsak motilitesinde azalma, n (%)	13 (86,7)	12 (85,7)	13 (59,1)	0,089
Kapiller geri dolum uzaması, n (%)	1 (6,7)	4 (28,6)	15 (68,2)	0,001
Desatürasyon, n (%)	3 (20)	4 (28,6)	19 (86,4)	<0,001

^dKi-Kare Testi, N/A: (not applicable- istatistiksel analiz yapılamadı)

Laboratuvar bulgularından tanı anında beyaz küre, hemoglobin, INR ve kan gazı BE değeri ortalamaları evreler arasında benzerdi. Tanı trombosit sayısı ortalaması evre 3 NEK grubunda en düşük ($p=0,002$), CRP değeri ortalaması evre 3 NEK grubunda en yüksek ($p=0,005$), kan gazı pH ve HCO_3 değeri ortalamaları evre 3 NEK grubunda en düşük ($p=0,001$) ve laktat değeri ortalamasının evre 3 NEK grubunda en yüksek olduğu saptandı ($p=0,006$) (Tablo 6.16.1)

Tablo 6.16. Hastaların evrelere göre laboratuvar bulguları

Değişkenler ^b	Evre 1 (n=15)	Evre 2 (n=14)	Evre 3 (n=22)	p ^c
Beyaz küre ($\times 10^9$ /L)	13,79 $\pm$ 7,5	11,51 $\pm$ 5,3	17,59 $\pm$ 15,72	0,288
Hemoglobin (g/dL)	12,7 $\pm$ 2,5	12,7 $\pm$ 2,3	11,6 $\pm$ 2,7	0,301
Trombosit ($\times 10^9$ /L)	284,0 $\pm$ 133,7	310,2 $\pm$ 197,0	145,9 $\pm$ 97,1	0,002
CRP (mg/L)	15,24 $\pm$ 16,02	24,90 $\pm$ 46,94	65,55 $\pm$ 58,33	0,005
INR (n=20)	1,02 $\pm$ 0,06	1,78 $\pm$ 0,41	1,68 $\pm$ 0,51	0,056
Kan gazı (n=36)				
pH	7,32 $\pm$ 0,06	7,31 $\pm$ 0,08	7,16 $\pm$ 0,12	0,001
HCO_3 (mmol/L)	24,95 $\pm$ 6,59	19,18 $\pm$ 2,23	15,54 $\pm$ 5,37	0,001
BE (mmol/L)	-0,62 $\pm$ 6,97	-5,92 $\pm$ 3,32	-8,80 $\pm$ 10,17	0,107
Laktat(mmol/L)	2,11 $\pm$ 0,57	1,91 $\pm$ 1,33	6,48 $\pm$ 4,99	0,006

^bOrtalama $\pm$ Standart Sapma, ^cTek Yönlü ANOVA Analizi.

CRP: C-reaktif protein

Hastalarda evrelere göre elektrolit ve kan şekeri bozukluğu ile makroskopik kanlı gayta oranları benzerdi.

Evrelere göre hastalarda görülen analiz yapılabilen radyolojik bulgular benzerdi, bazı evrelerde hiç görülmemesi nedeniyle bir kısım radyolojik bulgular için istatistiksel analiz yapılamadı.

NEK tanısı sonrasında eritrosit, TDP ve trombosit transfüzyonu alma oranı evre 3 NEK grubunda en yüksekti (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,001$ ve $p<0,001$) (Tablo 6.17).

Çalışmamızda evre 1 NEK grubunda kaybedilen hasta olmamıştı, evre 2 ve evre 3 NEK grubunda sağkalım oranları sırasıyla %85,7 ve %36,4 idi ($p<0,001$). Hastaların YYBÜ yatış süresi ortancası evre 3 NEK grubunda diğer evrelere göre daha düşüktü (Tablo 6.17).

Tablo 6.17. NEK tanısı sonrası tedaviler ve sonuç

Değişkenler	Evre 1 (n=15)	Evre 2 (n=14)	Evre 3 (n=22)	p
NEK tanısı sonrası kan ürünü transfüzyonu, n (%)				
Eritrosit süspansiyonu	4 (26,7)	7 (50)	18 (81,8)	0,003 ^d
TDP	2 (13,3)	3 (21,4)	15 (68,2)	0,001 ^d
Trombosit süspansiyonu	1 (6,7)	2 (14,3)	16 (72,7)	<0,001 ^d
NEK sonrası cerrahi, n (%)	0 (0)	2 (14,3)	13 (59,1)	N/A
Sonuç, n (%)				
Sağ kalanlar	15 (100)	12 (85,7)	8 (36,4)	<0,001 ^d
Kaybedilenler	0 (0)	2 (14,3)	14 (63,6)	
Yenidoğan yoğun bakım yatış süresi^c				
	47 (35-87)	44 (32,75-70)	21 (13,5-37,25)	0,015 ^c

^cKruskal-Wallis Testi, ^dKi-Kare Testi, N/A: not applicable-istatistiksel analiz yapılamadı

6.12. Sağ Kalan ve Kaybedilen Hastaların Karşılaştırılması

Sağ kalan ve kaybedilen hastaların antenatal özellikleri benzerdi. Antenatal steroid uygulamasının yapılmamış olması veya eksik kür yapılmış olmasının mortaliteyi etkilemediğini saptadık.

Çalışmamızda kaybedilen hastaların gebelik haftası ortancası [25,75 hafta (IQR: 25,10-27,82 hafta)] sağ kalan hastaların gebelik haftasına ortancasına [29,5 hafta (IQR: 27,4-31,2 hafta)] göre daha düşüktü ($p=0,001$). Kaybedilen hastalarda doğum ağırlığı ortancası, sağ kalan hastalara göre daha düşük bulundu [765,0 gr (IQR: 667,5-945,0) gr vs. 1095,0 gr (830,0-1550,0 gr), $p=0,008$). Kaybedilen hastaların 5. dk ve 10. dk APGAR skoru ortancaları ile doğum salonunda canlandırma oranı sağ kalan gruba göre daha düşüktü (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$ ve $p=0,001$) (Tablo 6.18).

Tablo 6.18. Sağ kalan ve Kaybedilen Hastaların Natal Özellikleri

Değişkenler	Sağ kalan (n=35)	Kaybedilen (n=16)	p ^f
Gebelik haftası (hafta)^a	29,5 (27,4-31,2)	25,75 (25,10-27,82)	0,001
Doğum ağırlığı (gr)^a	1095,0 (830,0-1550,0)	765,0 (667,5-945,0)	0,008
Doğum şekli, n (%)			
C/S	27 (77,1)	9 (56,3)	0,187
NVY	8 (22,9)	7 (43,8)	
5.dk APGAR skoru^a	8,0 (7,0-9,0)	6,0 (5,0-7,0)	0,001
10.dk APGAR skoru^a	10,0 (9,0-10,0)	8,0 (7,25-9,0)	0,001
Doğum salonunda canlandırma, n (%)	12 (34,3)	14 (87,5)	0,001

^aOrtanca (IQR), ^fMann-Whitney U testi.

NVY: normal vajinal yol

hastaların postnatal özellikleri incelendiğinde, sağ kalan grubun %67,7'sinde ENS ve antibiyotik kullanımı görülürken, kaybedilen hasta grubunun bu oran %93,8 ile daha yüksekti ($p=0,041$). Kaybedilen hastalarda RDS sıklığı ve sürfaktan kullanım oranı (%81,3 vs. %37,1, $p=0,009$) ile PDA sıklığı sağ kalan hastalara göre daha yüksekti (%81,3 vs. %40, $p=0,015$).

Kaybedilen hastaların NEK tanısı öncesi kan ürünü transfüzyonu oranı daha yüksekti (%81,3 vs. %34,3, $p=0,005$). Aynı zamanda kaybedilen hastalar daha fazla oranda eritrosit süspansiyonu ve TDP almıştı (sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,021$) (Tablo 6.19).

Tablo 6.19. Sağ Kalan ve Kaybedilen Hastaların Postnatal özellikleri

Değişkenler	Sağ kalan (n=35)	Kaybedilen (n=16)	p
Erken neonatal sepsis, n (%)	23 (65,7)	15 (93,8)	0,041 ^d
Antibiyotik kullanımı, n (%)	23 (65,7)	15 (93,8)	0,041 ^d
Süre (gün) ^a	7,0 (4,0-10,0)	7,0 (6,0-14,0)	0,340 ^f
RDS, n (%)	13 (37,1)	13 (81,3)	0,009 ^d
Sürfaktan kullanımı, n (%)	13 (37,1)	13 (81,3)	0,009 ^d
Solunum desteği, n (%)	28 (80,0)	16 (100,0)	0,054 ^d
Solunum destek süresi (gün)^a	18,0 (2,25-48,25)	18,5 (9,25-27,5)	0,826 ^f
PDA, n (%)	14 (40,0)	13 (81,3)	0,015 ^d
PDA tedavi yöntemi, n (%)			
Medikal	7 (50,0)	6 (46,2)	0,980 ^d
Cerrahi	3 (21,4)	3 (23,1)	
Konservatif	4 (28,6)	4 (30,8)	
İVK, n (%)	13 (37,1)	10 (62,5)	0,166 ^d
NEK öncesi kan ürünü transfüzyon, n (%)	12 (34,3)	13 (81,3)	0,005 ^d
Eritrosit süspansiyonu	11 (31,4)	13 (81,3)	0,003 ^d
TDP	6 (17,1)	8 (50,0)	0,021 ^d
Trombosit süspansiyonu	4 (11,4)	6 (37,5)	0,054 ^d
NEK öncesi cerrahi, n (%)	1 (2,9)	2 (12,5)	0,229 ^d

^aOrtanca (IQR), ^dKi-kare testi, ^fMann-Whitney U testi

Sağ kalan ve kaybedilen hastaların ilk enteral beslenme zamanı, günlere göre beslenen bebek sayısı ve beslenme miktarları benzerdi. Kaybedilen hastaların hiçbirisi tam enteral beslenmeye geçememişti.

NEK tanı alma günü benzer olup, kaybedilen hastaların çoğu (%87,5) evre 3 NEK tanısı ile izlenmekteydi. Kaybedilen hastaların tanı anında daha yüksek oranda entübasyon ve inotrop gereksinimi olduğu görüldü sırasıyla ($p < 0,001$ ve $p = 0,004$) (Tablo 6.20).

Tablo 6.20. Sağ Kalan ve Kaybedilen Hastaların NEK Tanısı ile İlgili Özellikleri

Değişkenler	Sağ kalan (n=35)	Kaybedilen (n=16)	p
NEK tanı alma günü ^a	12,0 (7,0-18,0)	10,0 (5,25-11,75)	0,143 ^f
En ileri evre, n (%)			
Evre 1	15 (42,9)	0 (0)	<0,001 ^c
Evre 2	12 (34,3)	2 (12,5)	
Evre 3	8 (22,9)	14 (87,5)	
Tanı alındığında enteral beslenen bebek, n (%)	32 (91,4)	14 (87,5)	0,643 ^c
Tanıda enteral beslenme miktarı (ml/kg/g) ^b	80,59±50,85	56,92±37,46	0,126 ^g
Tanıda TPB alan bebek, n (%)	21 (60,0)	14 (87,5)	0,101 ^c
Tanıda TPB alma miktarı (ml/kg/g) ^b	88,57 ± 36,78	100,71 ± 34,29	0,333 ^g
Tanıda entübasyon ihtiyacı, n (%)	8 (22,9)	14 (87,5)	<0,001 ^c
Tanıda inotrop ihtiyacı, n (%)	8 (22,9)	11 (68,8)	0,004 ^c

^aOrtanca(IQR), ^bOrtalama ±standart sapma, ^fMann-Whitney U testi, ^cKi-kare Testi, ^gStudent t-Testi

Klinik bulguların dağılımına bakıldığında kaybedilen hastalarda kapiller geri dolum zamanında uzama ve desatürasyon daha sık görülmüştü (sırasıyla $p = 0,009$ ve $p = 0,001$). Diğer klinik bulguların dağılımı sağ kalan ve kaybedilen hastalarda benzerdi. Çalışmamızda kaybedilen hastalarda trombosit sayısı ve kan gazı HCO_3 ortalaması sağ kalan hastalara göre daha düşük (sırasıyla ve $p = 0,037$), laktat değeri ortalaması daha yüksekti ($p = 0,032$) (Tablo 6.21).

Tablo 6.21. Sağ Kalan ve Ölen Hastaların Laboratuvar Bulguları

Değişkenler	Sağ kalan (n=35)	Kaybedilen (n=16)	p
-------------	---------------------	----------------------	---

Beyaz küre (x10⁹/L)^b	13,13 ± 8,32	18,47 ± 16,37	0,232 ^g
Hemoglobin (g/dL)^b	12,50 ± 2,84	11,59 ± 1,74	0,245 ^g
Trombosit sayısı (x10⁹/L) ^b	262,8 ± 167,6	163,3 ± 109,1	0,035 ^g
CRP (mg/L)^b	38,31±56,33	43,85±40,42	0,726 ^g
INR^b	1,55±0,65	1,57±0,33	0,930 ^g
Elektrolit bozukluğu, n (%)	14 (42,4)	12 (75,0)	0,066 ^c
Kan şekeri bozukluğu, n (%)	7 (20,0)	7 (43,8)	0,099 ^c
Kan gazı^b			
pH	7,27±0,13	7,18±0,11	0,052 ^g
HCO ₃ mmol/L	20,39±6,14	16,0±5,84	0,037 ^g
Laktat mmol/L	3,04±3,10	6,31±5,06	0,032 ^g
BE mmol/L	-5.18±7.24	-8.08±10.54	0,343 ^g
Makroskopik kanlı gayta, n (%)	6 (17.1)	2 (12.5)	>0,999 ^c

^gStudent t- testi, ^cKi-kare testi

Sağ kalan ve kaybedilen hastaların radyolojik bulguları her iki grupta da benzer oranda olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı

NEK tanısı sonrası kaybedilen hastaların daha fazla oranda eritrosit süspansiyonu, TDP ve trombosit süspansiyonu transfüzyonu aldığı saptandı (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,046$ ve $p=0,001$). Kaybedilen hastaların YYBÜ yatış süresi ortancası daha kısa idi ($p<0,001$) (Tablo 6.22).

Tablo 6.22. Sağ Kalan ve Kaybedilen Hastaların NEK Tanısı Sonrası Tedavileri

	Sağ kalan (n=35)	Kaybedilen (n=16)	p
NEK tanısı sonrası kan ürünü transfüzyonu, n (%)			
Eritrosit süspansiyonu	14 (40,0)	15 (93,8)	0,001 ^c
TDP	10 (28,6)	10 (62,5)	0,046 ^c
Trombosit süspansiyonu	7 (20,0)	12 (75,0)	0,001 ^c
NEK sonrası cerrahi, n (%)	8 (22,9)	7 (43,8)	0,187 ^c
Cerrahi evre, n (%)			
IIa	2 (25,0)	0 (0)	N/A
IIIa	1 (12,5)	2 (28,6)	
IIIb	5 (62,5)	5 (71,4)	
Yenidoğan yoğun bakım yatış süresi (gün)^a	47,0 (34,0-92,0)	18,0 (9,75-31,25)	<0,001 ^f

^aOrtanca(IQR), ^cKi- kare testi, ^fMann-Whitney U testi, N/A:(Not Applicable) İstatistiksel analiz yapılamadı

Sağ kalan ve kaybedilen hastaların sonuçları arasında anlamlı farklılıkları bulunan bazı değişkenlerin sağ kalım üzerine etkilerinin değerlendirilmesi için çoklu lojistik regresyon analizi yapıldı. Kategorik değişkenlerin referans değerlerinin risk oranı 1.000 olarak alınmıştır. Tüm değişkenlerin anlamlılık derecesi $p>0,05$, %95 GA değerleri de 1.000 değerini içerdiğinden dolayı bu değişkenlerin sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir riski bulunmamıştır (Tablo 6.23). Bu sonucun anlamlı çıkmamasının nedeni çalışmamızda kontrol grubunun olmaması olabilir.

Tablo 6.23. Anlamlı Çıkan Bazı Değişkenlerin Hastaların Sağ Kalımı Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi

	OR	%95 GA	p
Doğum haftası	0,625	0,362-1,081	0,093
Doğum ağırlığı	1,003	0,999-1,007	0,124
Doğum salonunda canlandırma	5,401	0,634-46,007	0,123
Erken neonatal sepsis	1,997	0,128-31,254	0,622
RDS	1,977	0,162-24,055	0,593
Süpfaktan kullanımı	1,977	0,162-24,055	0,593
PDA	2,273	0,336-15,353	0,400
NEK öncesi kan transfüzyonu	1,649	0,201-13,506	0,641
Trombosit sayısı	1,000	1,000-1,000	0,089
Kan gazı HCO₃	0,924	0,784-1,089	0,346
Kan gazı laktat	1,147	0,913-1,441	0,238

OR: Risk Oranı, %95 GA: %95 Güven Aralığı

Sağ kalan ve kaybedilen hastaların sonuçları arasında anlamlı farklılıkları bulunan bazı değişkenlerin hastaların sağ kalımı üzerine etkileri Cox sağkalım regresyon analizi değerlendirildi. Doğum salonunda canlandırma işleminin olması, olmama durumuna göre

mortalite üzerindeki riski 8.967 kat arttırdığı bulunmuştur (%95 GA: 1.354-59.360, p:0.023). Hastaların kan gazındaki laktat değerinin ölçümündeki bir birim artışın mortalite üzerindeki riski 1.137 kat arttırdığı bulunmuştur (%95 GA: 1.021-1.265, p:0.019) (Tablo 6.24).

Tablo 6.24. Anlamlı Çıkan Bazı Değişkenlerin Hastaların Sağ Kalımı Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi (Cox sağ kalım regresyon analizi)

	HR	%95 GA	p
Doğum haftası	0.753	0.518-1.093	0.093
Doğum ağırlığı	1.003	1.000-1.006	0.098
Doğum salonunda canlandırma	8.967	1.354-59.360	0.023
Erken neonatal sepsis	1.117	0.062-20.268	0.940
RDS	0.372	0.066-2.092	0.262
Süpfaktan kullanımı	0.372	0.066-2.092	0.262
PDA	1.540	0.397-5.981	0.533
NEK öncesi kan transfüzyonu	0.933	0.167-5.203	0.937
İlk enteral beslenme saati	0.945	0.882-1.012	0.107
NEK öncesi ES	1.632	0.361-7.379	0.524
NEK öncesi TDP	2.040	0.698-5.963	0.193
Kan gazı HCO₃	0.974	0.826-1.150	0.760
Kan gazı laktat	1.137	1.021-1.265	0.019

HR: Hazard Ratio (Risk Oranı), %95 GA: %95 Güven Aralığı

7.TARTIŞMA

Prematürite ilişkili önemli sorunlardan olan NEK multifaktöriyel etiyolojiye sahip, intestinal iskemi ve nekroz ile seyreden, şiddetli hastalıkta sağ kalımın düşük olduğu, sağ kalan bebeklerde ise kısa ve uzun dönem morbiditelerine neden olan gastrointestinal sistem hastalığıdır. Etiyolojinin multifaktöriyel olması, tanı ve tedavideki zorluklar ve yüksek mortalite oranları NEK gelişimini önlemek için öncelikle koruyucu stratejilerin geliştirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmış bebeklerde NEK sıklığı, risk faktörleri, klinik bulgular ve tedavi yaklaşımları incelenerek, evrelere göre farklılıklar ve mortalite üzerine etkili faktörler ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen toplam 51 hasta antenatal, natal ve postnatal özellikleri, beslenme özellikleri, NEK tanısı ile ilgili özellikler, hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları, NEK sonrası uygulanan tedaviler ve mortalite açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

7.1. Sıklık

Çalışma döneminde YYBÜ'ne yatan hasta sayısına göre NEK sıklığı tüm hasta grubunda %1,07; <32 gebelik haftasında doğan bebeklerde %8 (45/560); <37 gebelik haftasında doğan bebeklerde %2,9 (49/1675); term bebeklerde (≥ 37 hafta) ise %0,08 (2/2498) olarak bulundu. Türk Neonatoloji Derneği'nin verilerine göre ÇDDA bebeklerde görülme sıklığı % 9,1'dir. Literatürde ÇDDA bebeklerde NEK sıklığı %7, <32 gebelik haftasında doğan prematüre bebeklerde %8,8 olarak bildirilmiştir (132).

7.2. Antenatal Özellikler

Çalışmamızda anne yaşı ortancası 29,0 yıl olarak bulunmuştur. Ahle ve ark.nın çalışmasında anne yaşının NEK gelişimi ile ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir (133). Boo ve ark. ise artmış anne yaşının NEK riskini artırdığını belirtmişlerdir (134). Çalışmamızda anne yaşının hastalık evresi ve mortalite ile ilişkisi olmadığını saptadık.

Çalışmamızda hastaların %7,8'inde anne-baba akrabalığı mevcuttu. Hastaların %21,6'sında gebelik YÜT ile oluşmuştu. Tüm gebeliklerin %33,3'ü çoğul gebelik, bunların %76,5'i ikiz gebelik, %24,5'i üçüz gebelikti. Çalışmamızda YÜT ile oluşan gebelikten doğmuş olmanın hastalık evresine anlamlı etkisi bulunmadı. Ongun ve ark. tarafından yapılan çalışmada NEK tanısı alan grup ile kontrol grubu ve NEK evreleri karşılaştırıldığında, YÜT ile oluşan gebelik oranı NEK gelişen hastalarda %23, NEK gelişmeyen hastalarda %6,9 bulunmuş, evre 2 ve evre 3 NEK grubunda, evre 1 NEK'e göre bu oranın anlamlı yüksek bulunduğu

belirtilmiştir. Aynı çalışmada evre 3 NEK grubunda üçüz gebelik oranının kontrol grubuna göre ve diğer NEK evrelerine göre daha fazla olduğu ($p=0,01$), ikiz gebelik oranının iki grup arasında benzer olduğu saptanmıştır ($p=0,291$) (135). Hack ve ark.nın monokoryonik ve dikoryonik ikizlerde konsepsiyon şeklinin perinatal sonuçlarını inceledikleri çalışmada, YÜT ile oluşan gebeliğin dikoryonik ikizlerde NEK riskini artırmadığı ancak monokoryonik ikizlerde NEK riskini artırdığı gösterilmiştir (136). Çalışmamızın evre 3 NEK grubunda ikiz ve üçüz gebelik oranları benzerdi.

Garite ve ark. nın İUGG'nin prematürite ilişkili morbidite ve mortalite oranları üzerine etkisini inceledikleri retrospektif çalışmasında, 29916 prematüre bebek çalışmaya dahil edilmiş, %4,8'inin İUGG, %9,8'inin gebelik haftasına göre küçük (SGA), %12,3'ünün İUGG ve/veya SGA, %76'sının ise normal gelişime sahip bebekler olduğu; NEK ile İUGG ilişkisini değerlendirdiklerinde; NEK görülme oranının normal gelişime sahip grupta %2,5, İUGG olan grupta %3,9, SGA olan grupta %4,6, İUGG ve/veya SGA olan grupta %4,1 olduğunu saptanmış ve bu oranların normal gelişen gruba göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğunu görmüşlerdir (137). Çalışmamızda tüm hasta grubunda İUGG oranı %29,4 idi. NEK evrelerine göre İUGG oranları benzerdi. İUGG'nin mortalite oranı üzerine etkisi olmadığı saptandı.

Fetal Doppler USG bozukluğu ile İUGG arasında güçlü bir ilişki vardır. Çalışmamızda fetal Doppler USG bozukluğu %47,6 oranında İUGG ile birliktelik gösteriyordu. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %41,2'sinde fetal Doppler USG bozukluğu bulunmaktaydı. Evrelere ve sağ kalım durumuna göre fetal Doppler USG bozukluğu oranları benzerdi. Hartung ve ark. nın, Doppler USG bozukluğu olan ve bu nedenle 24 ile 34 gebelik haftası arasında doğan bebekleri incelediği vaka kontrollü retrospektif çalışmasında, Doppler akım bozukluğu olan grupta NEK görülme oranı %18,2 iken, aynı gebelik haftasında doğan ve gebelik haftasına göre uygun gelişen bebeklerden oluşan kontrol grubunda hiç NEK görülmediği bildirilmiştir (73).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %56,9'unun annesinde hastalık öyküsü bulunmaktaydı. En sık %37,8 preeklampsi, ardından sırasıyla %20,4'ünde hipotiroidi, %20,4'ünde enfeksiyon, %13,6'sında hipertansiyon, %3,4'ünde pulmoner emboli, %3,4'ünde gestasyonel diyabet mevcuttu. Literatürde preeklampsi ve NEK arasındaki ilişki ile ilgili çelişkili bulgular mevcuttur. Çetinkaya ve ark. nın maternal preeklampsinin NEK gelişimi üzerine etkisini inceledikleri retrospektif çalışmada normotansif anneden ve preeklampitik anneden doğan bebekler karşılaştırıldığında, normotansif anne bebeklerinde NEK sıklığı %14,6 iken, preeklampitik anne bebeklerinde bu oran %22,9 ile anlamlı yüksek bulunmuştur (60).

Bossung ve ark. nın Almanya’da yaptığı çok merkezli prospektif çalışmada preeklampitik anne bebeklerinde cerrahi tedavi gerektiren NEK riskinin azaldığı bulunmuştur (138). Yang ve ark. nın çalışmasında ise preeklampitik anne bebeklerinde NEK sıklığında artış bildirilmiştir (139). March ve ark. nın retrospektif vaka kontrol çalışmasında kontrol grubuna göre NEK grubunda maternal hipertansif hastalık 2 kat daha sık görülmesine rağmen, maternal hipertansif hastalık ile NEK riskinin anlamlı bir ilişkisinin olmadığı sonucuna varmışlardır (140). Çalışmamızda annede preeklampsi varlığının mortalite oranını değiştirmedeğini saptadık ($p=0,780$).

Literatürde klinik veya histopatolojik koryoamniyonitin NEK riskini artırdığına dair veriler mevcuttur. Been ve ark. nın 2013 yılında yayınladığı meta-analizde histolojik koryoamniyotinin fetal etkilenim ile birlikte olduğunda NEK riskini üç kat artırdığı, klinik koryoamniyonitin NEK riskinde hafif artışa neden olduğu belirtilmiştir. Ancak histolojik koryoamniyonitin fetal etkilenim olmaması durumunda NEK riski ile ilişkisinin bulunmadığını vurgulamışlardır (69). Çalışmamızdaki hastaların sadece ikisinde koryoamniyonit ve 4 hastada EMR öyküsü bulunmaktaydı. Bu iki hastada koryoamniyonit ile mortalite arasında ilişki bulunamadı. Lee ve ark. nın çalışmasında ise koryoamniyonit ile NEK arasında ilişki bulunmamıştı (141). Literatürdeki çelişkili sonuçların nedeni NEK patogenezinin multifaktöryel olması, anne ve bebek bakımının üniteler arasında fark göstermesinden kaynaklanabilir. Faksh ve ark. nın çalışmasında EMR gelişiminin NEK risk faktörü olmadığı gösterilmiştir (142). Drenckpohl ve ark. nın retrospektif çalışmasında NEK gelişen 78 hastanın %35’inde EMR öyküsü varken, %21’inde EMR öyküsünün olmadığını ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu bildirilmiştir (143). Berkhout ve ark. nın çalışmasında ise EMR’nin NEK riskini artırmadığı bulunmuştur (144).

Fetal akciğer matürasyonunu hızlandırmak için erken doğum riski olan gebeliklerde antenatal kortikosteroid uygulamasının prematürite ilişkili ciddi sorunların görülme sıklığını azalttığı bilinmektedir. Çalışmamızda gebelerin %76,5’ine antenatal steroid (tam kür/eksik) uygulanmıştı. Evrelere göre antenatal steroid uygulama oranları benzerdi ($p=0,222$). 2017 yılında yapılan, 10 randomize kontrollü çalışmada 4702 katılımcının dahil edildiği Cochrane meta-analizinde, antenatal kortikosteroidlerin NEK riskini azalttığı sonucuna varılmıştır (68). Lu ve ark. nın hayvan modeli çalışmasında antenatal steroidin sistemik enflamasyonu azalttığı ve barsak bariyer bütünlüğünü koruduğu bulunmuştur (145). Ancak Guthrie ve ark. nın çalışmasında, çalışmaya dahil edilen 15072 hastadan 390’ında NEK gelişmiş, NEK grubunda antenatal steroid uygulanma oranı %76 iken, NEK gelişmeyen grupta bu oran %58 ve bu farkın anlamlı olduğu bulunmuştur (146). Çalışmamızda antenatal steroid uygulanan hastaların

%82,1'ine tam kür uygulanmıştı, %17,9'una ise 2.doz yapılamadan doğum gerçekleşmişti. Sağ kalan ve kaybedilen hastalar arasında antenatal steroid uygulama oranları benzerdi. Wang ve ark. tarafından yapılan çalışmada tek doz uygulanan antenatal steroid ile çoklu doz antenatal steroid uygulanan grup arasında NEK açısından farklılık saptanmamıştır (147).

7.3. Natal Özellikler

Çalışmamıza dahil edilen hastalar gebelik haftasına göre incelendiğinde, 51 hastanın 45'i <32 haftalık prematüre, 4 hasta geç prematüre (34-36,6 hafta) 2 hasta ise term idi. Evre 1 NEK olgularında gebelik haftası ortancası 29,5 hafta, evre 2 NEK olgularında 29,5 hafta, evre 3 NEK olgularında ise 26,7 hafta olarak saptandı, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sharma ve ark.nın 1991-2003 yılları arasında NEK gelişen 202 bebeği prospektif olarak inceledikleri çalışmasında, hastaları gebelik haftalarına göre aşırı prematüre (23-26 hafta), çok prematüre (27-29 hafta), hafif prematüre (30-34 hafta), terme yakın (34-37 hafta), term (37-42 hafta) olarak 5 gruba ayırmışlardır. Bu bebeklerin %24'ünün aşırı prematüre, %33'ünün çok prematüre, %28'inin hafif prematüre, %6'sının terme yakın, %9'unun ise term bebeklerden oluştuğunu bildirmişlerdir (148). Bu çalışmaya göre çalışmamızdaki bebeklerin büyük bir kısmı 'çok prematüre bebek' grubunda yer almaktadır. Clark ve ark. NEK tanısı ile izledikleri 9121 bebeğin gebelik haftasını incelediklerinde, %77'sinin <32 hafta olduğunu ve bu gruptaki mortalite oranlarının >32 hafta doğan bebeklere göre daha yüksek olduğunu görmüşlerdir (22). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak kaybedilen bebeklerin gebelik haftası ortalaması sağ kalan bebeklere göre daha düşük bulundu ($p=0,001$).

Düşük doğum ağırlığı, NEK riskini artıran önemli faktörlerden biridir. Çalışmamızda hastaların doğum ağırlığı ortancası 990 gr (IQR: 710-1320 gr) idi. Yee ve ark. nın <33 haftada doğan 16699 bebekte NEK insidansını araştırdığı kohort çalışmasında, NEK gelişen grubun ortalama doğum ağırlığının 1059 ± 384 gr olduğu, NEK gelişmeyen grubun ortalama doğum ağırlığının 1324 ± 457 gr ile daha fazla olduğu belirtilmiştir (3). Fitzgibbons ve ark. nın çalışmasında doğum ağırlıkları 501 ile 1500 gr arasında olan 71808 bebek incelenmiş, doğum ağırlığına göre hastalar 4 gruba (grup 1, 501-750 gr; grup 2, 751-1000 gr; grup 3, 1001-1250 gr; grup 4, 1251-1500 g) ayrılmıştır. Grup 1 de NEK riski %12 ve mortalite oranı %42 olarak bulunmuş, diğer gruplarda, artan doğum ağırlığı ile NEK riskinin ve mortalite oranının azaldığı saptanmıştır (20). Çalışmamızda hastaları doğum ağırlıklarına göre kategorize etmedik ancak kaybedilen hastaların doğum ağırlığı ortancası 765 gr (IQR: 667,5- 945 gr) olup sağ kalan hastaların doğum ağırlığı ortancasından [1095 gr (IQR: 830-1550 gr)] daha düşüktü ($p=0,008$). Çalışmamızda doğum ağırlığının hastalık evrelerine göre farklılığı istatistiksel olarak anlamlı

olmamakla birlikte evre 3 NEK grubunun doğum ağırlığı ortancasının evre 1 ve evre 2 NEK grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur.

Literatürde doğum şeklinin NEK gelişimine etkisini inceleyen çalışmalar birbiriyle çelişkilidir. Guthrie ve ark. sezaryen doğumun NEK riskini azalttığını (146), Bertino ve ark. ise doğum şekli ile NEK arasında ilişki olmadığını belirtmişlerdi (149). Ahle ve ark. nın 720 hastadan oluşan NEK grubu ile 3656 bebekten oluşan kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada, sezaryen doğum oranının NEK grubunda %57, kontrol grubunda %43 olduğu bildirilmiştir ($p<0,001$) (133). Çalışmamıza dahil edilen hastaların %70,6'sı sezaryen doğum ile, %29,4'ü NVY ile doğmuştur. Doğum şekli oranları NEK evrelerine ve sağ kalım durumuna göre benzerdi.

Ongun ve ark. nın NEK gelişen bebeklerin risk faktörlerini araştırdıkları retrospektif kohort çalışmasında, 1428 prematüre bebeğin %18,28'inde NEK geliştiği, NEK gelişenlerin %18'inde intestinal perforasyon meydana geldiği bildirilmiştir. Evre 1 NEK'i şüpheli NEK, evre 2 ve 3'ü ileri NEK olarak tanımladıkları çalışmada, 5. dk APGAR skoru şüpheli NEK grubunda %10,7 oranında, ileri NEK grubunda %33,1 oranında düşük saptanmış ($p<0,001$). İntestinal perforasyon gelişen grupta bu oran %46,8 iken, perforasyon gelişmeyen grupta %15,4 olduğunu ve 5. dk APGAR skorunun düşük olmasının intestinal perforasyon için tek bağımsız prediktör olduğunu bildirmişlerdir (135). Çalışmamızda hastaların 5. dk APGAR skoru ortancasının 7 (IQR: 6-9), 10. dk APGAR skoru ortancasının 9 (IQR: 9-10) olduğu, 5. dk ve 10. dk APGAR skorlarının evrelere göre benzer olduğu, ancak kaybedilen hastalarda 5. dk ve 10. dk APGAR skorlarının daha düşük olduğu saptandı ($p=0,001$). NEK patogenezinde hipoksi ve iskeminin önemli bir yeri olmasından dolayı düşük APGAR skoru intestinal iskemiye yol açarak NEK riskini, hastalık şiddetini ve mortaliteyi artırmaktadır.

Çalışmamızda hastaların %51'inin doğum salonunda canlandırma gereksinimi olmuş, %96,1'ine PBV, %76,9'una endotrakeal entübasyon, %11,5'ine ilaç uygulanmıştı. Evrelere göre doğum salonunda canlandırma gereksinimi oranları benzerdi. Cho ve ark. nın ÇDDA bebeklerde doğum salonunda canlandırma uygulanmasının kısa dönem sonuçlarını incelediği çalışmada, doğum salonunda hastaların %91,7'sinin oksijen desteği, %88,3'ünün PBV, %77,7'sinin entübasyon, %5,4'ünün göğüs kompresyonu, %4,1'inin ilaç uygulanması gerektiği saptanmış, hastalar sadece PBV uygulanan ve kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan hastalar olarak iki ayrı grupta incelendiğinde, NEK riskinin resüsitasyon uygulanan hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu sonucuna varmışlardır (150). Literatür ile uyumlu olarak

çalışmamızda doğum salonunda canlandırma uygulanmış olmasının mortalite üzerine anlamlı etkisinin olduğu saptandı.

7.4. Postnatal Özellikler

Çalışmamızda NEK tanısı ile hastaların %74,5'inde ENS ve antibiyotik kullanım öyküsü vardı, evrelere göre bu oranların dağılımı benzerdi. Yee ve ark. nın prematüre bebeklerde NEK risk faktörlerini araştırdıkları kohort çalışmasında, 16669 prematüre bebek çalışmaya dahil edilmiş ve çalışma süresince 858 bebek NEK tanısı almıştır. NEK tanısı alan 858 bebekten 6'sında (%0,6) ENS görülürken, kontrol grubunda %1 oranında görülmüş, ENS ve NEK gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (3). Stafford ve ark. nın grup B streptokok (GBS)'a bağlı ENS ile NEK ilişkisini araştırdıkları çalışmada, NEK tanısı alan 131 bebek değerlendirildiğinde GBS'ye bağlı ENS gelişiminin NEK riskini 5 kat artırdığını, ancak GBS pozitif ve negatif anneler arasında NEK evresi açısından fark gözlenmediği saptanmıştır (151). Çalışmamızda ise kaybedilen hastalarda ENS ve antibiyotik kullanım oranları sağ kalan hastalara göre daha yüksek bulundu ($p=0,041$).

Cotten ve ark. nın yaşamın ilk 3 gününde başlanan ampirik antibiyotik tedavisinin uzamasının (≥ 5 gün) NEK gelişimi ve mortalite üzerine etkisini inceledikleri retrospektif kohort çalışmasında, NEK grubunda ortalama antibiyotik tedavi süresinin 6 gün olduğu ve %58'inin antibiyotik tedavisinin uzadığı, kontrol grubunda ise bu sürenin 5 gün olduğu ve %53'nün antibiyotik tedavisinin uzadığını saptanmıştır. Antibiyotik tedavi süresindeki her bir gün artışın NEK sıklığını ve mortaliteyi yaklaşık %4 oranında artırdığını bildirmişlerdir (152). Çalışmamızda ENS tanısı olan tüm hastalara ortalama 7 gün (IQR: 6-11 gün) antibiyotik tedavisi verilmişti. Çalışmamızda NEK olmayan bir karşılaştırma grubu olmadığı için antibiyotik süresinin NEK gelişimi üzerine etkisini değerlendiremedik, ancak antibiyotik kullanım süresi NEK evreleri ile sağ kalan ve kaybedilen hastalar arasında benzerdi.

Çalışmamızda hastaları eşlik eden prematüre sorunları (RDS, İVK, BPD, ROP) açısından inceledik. Hastaların %51'inde RDS gelişmişti ve RDS gelişen tüm hastalara sürfaktan tedavisi verilmişti. Luig ve ark. nın çalışmasında gebelik haftası 24 ile 31 hafta arasında olan bebeklerde, NEK gelişen grupta sürfaktan uygulaması %71, NEK gelişmeyen grupta %52 oranında bulunmuş ve sürfaktan tedavisinin NEK için bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır. Sürfaktan riskli prematüre bebeklerin erken neonatal dönemde hayatta kalmasını sağlayarak ilerleyen dönemde NEK gelişmesine imkân verdiği belirtilmiştir (62). Guthrie ve ark. nın çalışmasında da benzer bulgular mevcuttur (146). Buna karşın Corbet ve ark. tarafından

yapılan çift kör, randomize çalışmada, doğum ağırlığı 700 ile 1100 gr arasında olan 826 yenidoğanda tek doz ile üç doz sürfaktan uygulamasının mortalite üzerindeki etkileri incelenmiş; üç doz sürfaktan verilen grupta NEK insidansının azaldığı ve NEK'e bağlı ölüm görülmediği belirtilmiştir (153). Çalışmamızda evre 1, evre 2 ve evre 3 NEK gruplarında RDS sıklıkları benzer ($p=0,558$), kaybedilen hastalarda ise RDS sıklığı ve sürfaktan kullanımı sağ kalanlara göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,009$). Ahle ve ark. tarafından yapılan çalışmada NEK grubunda RDS görülme oranı %43, kontrol grubunda ise %32 bulunmuştur ($p<0,001$) (133). Ongun ve ark. tarafından yapılan çalışmada NEK gelişen bebeklerde RDS sıklığının, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, evre 1 NEK'te bu oranın %35, evre 2 ve evre 3 NEK'te %70,2 olduğu belirtilmiştir (135). Boo ve ark. nın 3601 çok düşük doğum ağırlıklı bebekte NEK riskini artıran faktörleri retrospektif inceledikleri çalışmasında, 222 NEK olgusunun %82,4'ünde RDS geliştiği ve NEK gelişmeyen 3379 bebekte ise RDS sıklığının %71,5 olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (134).

Çalışmamızda hastaların %86,3'ünün solunum desteği aldığı ve toplam solunum destek süresi ortancasının 18,5 gün olduğu bulundu. Carter ve ark. nın çalışmasında hastaların mekanik ventilatör destek ihtiyacı arttıkça NEK riskinin de arttığı, ventilatör destek süresinin NEK grubunda ortalama 21,4 gün iken, NEK gelişmeyen grupta 8,9 gün olduğu bildirilmiştir (153). Diğer yandan NEK ilerledikçe mekanik solunum destek ihtiyacında da artış olmaktadır. Çalışmamızda evrelere göre solunum destek gereksinimi olan hasta sayısı ve solunum destek süresi ortancaları benzerdi. Gane ve ark. tarafından yapılan çalışmada ventilasyon desteğinin NEK grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada yapılan çok değişkenli regresyon analizinde mekanik ventilasyon desteğinin NEK için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (79). Samuels ve ark. ventilasyon desteğinin NEK riskini artırdığını, ancak mekanik ventilasyon ihtiyacı olacak kadar hasta bebeklerin NEK'e yatkın olduklarının mı yoksa mekanik ventilasyonun kendisinin mi NEK riskini artırdığını anlamamanın güç olduğunu belirtmişlerdir (154). Boo ve ark. nın çalışmasında, NEK grubunda, kontrol grubuna göre ventilatör desteği ve ventilasyon süresinin mortaliteyi artıran bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (134). Çalışmamızda kaybedilen olguların tümü, sağ kalan hastaların %80'i solunum desteği almıştı ($p=0,054$), solunum destek süresi ortancaları benzerdi ($p=0,826$).

Diğer bir prematürite ilişkili sorun olan PDA, çalışmamızdaki hastaların %52,9'unda saptanmıştı. Çalışmamızda PDA sıklığının ve yaklaşım oranlarının evrelere göre benzer olduğu saptandı. Kaybedilen hastalarda PDA oranı anlamlı daha yüksek ($p=0,015$), yaklaşım oranları

benzerdi ($p=0,980$), ancak çoklu regresyon analizinde PDA varlığının mortalite üzerine etkisi olmadığı saptandı. Zvizdic ve ark. nın YYBÜ’de yatan prematüre bebeklerde PDA varlığı ile NEK gelişimi ve NEK ciddiyeti arasındaki ilişkiyi araştırdıkları kohort çalışmasında, NEK tanısı alan 51 bebek ile, 71 prematüre bebekten oluşan kontrol grubu karşılaştırılmış, NEK grubunun %27,5’inde, evre 2 NEK grubunun %30’unda ve evre 3 NEK grubunun %23,8’inde, kontrol grubunun %4,2’sinde PDA saptanmış, evre 2 NEK grubu ile kontrol grubu ve evre 3 NEK grubu ile kontrol grubu arasında PDA sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Yapılan lojistik regresyon analizi sonucunda PDA’nın NEK gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olduğu doğrulanmıştır (155). Kordasz ve ark. tarafından yapılan çok merkezli retrospektif çalışmada, 2007 ve 2018 yılları arasında NEK tanısı alan 157 bebek incelenmiş ve PDA varlığının ileri NEK ve mortalite için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (156).

NEK’e benzer şekilde İVK, çeşitli sitokinlerin aracılık ettiği serebral kan akışı, anjiyogenez ve enflamasyondaki değişiklikleri içeren karmaşık bir süreç sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle NEK ile İVK arasında pozitif bir ilişki olduğu düşünülmektedir (80). Boo ve ark., İVK sıklığının NEK grubunda %41,9, NEK gelişmeyen grupta %22,7 oranında olduğunu ($p<0,001$), İVK evresinin NEK’e bağlı mortalite üzerine önemli bir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir (134). Çalışmamızda hastaların %45,1’inde herhangi evre İVK, %15,6’sında evre 3 ve üzeri İVK saptandı. Evrelere ve sağ kalım durumuna göre İVK oranları benzerdi. Yee ve ark. tarafından yapılan çalışmada evre 3 ve evre 4 İVK’ nın NEK gelişen grupta kontrol grubuna göre daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (3).

Çalışmamızda postmenstrüel 36. Haftaya ulaşabilen 41 hastada herhangi evre BPD oranı %58,5 idi. Postmenstrüel 36. Haftaya ulaşamadan kaybedilen hastalarımız olduğu için BPD’nin NEK evresi ve mortalitesi üzerine etkisi incelenemedi. Lee ve ark. nın çalışmasında NEK olan grupta BPD görülme oranı %34,6 iken, NEK gelişmeyen grupta bu oranın %25,3 olduğu ancak bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (141).

Çalışmamızda hastaların 37’si en az bir kez ROP açısından değerlendirilmiş, ROP sıklığı %35,1, tedavi gerektiren ROP sıklığı ise %13,5 bulundu. Yucel ve ark. nın ROP risk faktörlerini araştırdıkları çalışmada, çok değişkenli regresyon analiz sonucuna göre NEK varlığının ROP gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (157).

Kan transfüzyonu ile NEK ilişkisini incelediğimizde, hastaların %49’u NEK tanısı öncesi kan ürünü transfüzyonu almıştı (%47,1 eritrosit süspansiyonu, %27,5 TDP, %19,6’sı trombosit

süspansiyonu). Evre 3 NEK grubundaki hastalar, NEK tanısı öncesi daha fazla oranda kan transfüzyonu ($p=0,023$) ve daha fazla eritrosit süspansiyonu ($p=0,019$) almıştı. NEK tanısı öncesi eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu ve TDP almanın mortalite üzerine etkisi olmadığı saptandı. Amelie ve ark. nın 58193 bebeği izledikleri kohort çalışmasında, NEK tanısı alan bebeklerde tanı öncesindeki 48 saat içerisinde kan transfüzyonu yapılmasının NEK gelişimine etkisi araştırılmış, NEK tanısı alan 927 hasta ve 2781 bebeğin dahil olduğu kontrol grubunun verileri karşılaştırılmış, NEK olgularında tanı öncesi 48 saat içerisinde transfüzyon oranı %15,5, kontrol grubunda ise %7,7 ile istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır. Aynı çalışmada NEK hastaları transfüzyon ilişkili NEK ve transfüzyon ilişkili olmayan NEK gruplarına ayrılarak sonuçları karşılaştırılmış, transfüzyon ilişkili NEK grubundaki 144 bebeğin %42,3'üne, transfüzyon ilişkili olmayan NEK grubundaki 783 bebeğin %26,3'üne cerrahi tedavi uygulanmış, transfüzyon ilişkili NEK grubunda hastalık ciddiyeti ve mortalite oranı anlamlı yüksek bulunmuştur (158).

Çalışmamızda hastaların üçü NEK öncesi cerrahi operasyon geçirmişti. SİP nedeniyle opere olan bir hasta ve PDA ligasyonu yapılan iki hastadan birisi kaybedildi. Kaybedilen bu iki hastada evre 3 NEK, PDA ligasyonu yapılan diğer hastada ise evre 1 NEK gelişmişti. Reese ve ark. nın PDA ligasyonu yapılan hastaları operasyon sonrası dönemde inceleyen çalışmasında, 59933 çok düşük doğum ağırlıklı bebekten 2817'sine PDA ligasyonu yapılmış, tüm hastalar içinde NEK görülme oranı %37,5 iken, ligasyon yapılan grupta ise %59,2 ile anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (159).

7.5. Beslenme Özellikleri

Hastaların beslenme özellikleri incelendiğinde, ilk enteral beslenme zamanı ortancasının 12 saat (IQR: 8-24,5 saat) olduğu saptandı. Ongun ve ark. nın çalışmasında, ilk enteral beslenme zamanının kontrol grubunda 1 gün, şüpheli ve ileri NEK (evre 2 ve evre 3 NEK) grubunda 3 gün olduğu ve enteral beslenmeye daha geç başlamanın NEK riskini artırdığı, enteral beslenmedeki her 1 gün gecikmenin NEK riskini 6,51 kat artırdığını vurgulanmıştır (135). Adams ve ark. nın 8 ülkenin verilerini içeren retrospektif kohort çalışmasında, gebelik haftası <28 hafta ve doğum ağırlığı <1500 gr olan 9792 bebeği incelenmiş, ilk enteral beslenme zamanının tüm bebeklerde 0-1 gün olduğu, çalışmaya katılan ülkelerin çoğunun erken enteral beslenme ve günlük beslenme miktarında hızlı artış yaklaşımını benimsediği, bunun NEK riskini artırmadığı ve cerrahi gerektiren NEK ile beslenme başlangıcı arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (160). Çelik ve ark. nın 297 ÇDDA bebeğin erken ve geç enteral beslenmenin NEK riski ile ilişkisini inceledikleri retrospektif çalışmasında, erken enteral beslenen grubun

ilk enteral başlama zamanının ortalama 4.4 ± 4.6 gün, geç enteral beslenen grubun ise 9.0 ± 10.0 gün olduğu, erken beslenen grupta NEK sıklığının %6,2 iken, geç beklenen grupta %7,2 olduğu, erken beslenen grupta evre 3 NEK'in daha sık görüldüğü ancak NEK'e bağlı ölüm oranlarının erken grupta %25, geç grupta %58,3 olduğu bulunmuştur ($p>0,005$) (161). Çalışmamızda evre 3 NEK grubunda ilk enteral beslenme zamanı ortancasının diğer evrelere göre daha erken olduğu ($p=0,010$) ve kaybedilen hastalarda enteral beslenmeye daha erken başlanmış olduğu görüldü ($p=0,031$). Ancak ilk enteral beslenmenin erken başlanmasının mortalite üzerine etkisi bulunmadı. Çalışmamızdaki hastaların %72,5'ine ilk enteral beslenme yaşamın ilk 24 saatinde başlanmıştı. Hamilton ve ark. nın çalışmasında tüm hastalara 1-5 gün arası minimal enteral beslenme başlanması, enteral beslenme 120 ml/kg/g olana kadar TPB desteğinin devam edilmesi, enteral beslenme miktarını günlük 15-30 ml/kg/gün artırarak 160 ml/kg/g hedef miktara ulaşılması planlanmıştır. Hastaları grup 1 (geç enteral beslenen bebekler) ve grup 2 (erken enteral beslenen bebekler) olarak ayırdıklarında, ilk enteral beslenme başlama saatinin grup 1'de 33 saat (17-52), grup 2'de 14 saat (8-24) olduğu, grup 1'de TPB alma süresinin daha uzun ve sepsis sıklığının daha fazla olduğu, ilk 24 saatte enteral beslenmenin başlatılmasının NEK sıklığını ve NEK'e bağlı mortaliteyi azalttığı belirtilmiştir (162). Çalışmamızda Türk Neonatoloji Derneği'nin önerileri doğrultusunda tüm hastalarda ilk enteral beslenme, anne sütü temin edildiğinde hemen başlanmıştı. Ancak anne sütü olmaması durumunda enteral beslenme başlatılmamıştı. Bu nedenle literatürdeki çalışmalarla benzer sonuçlar ortaya çıkmamış olabilir. NEK riski açısından ilk enteral beslenmenin anne sütü gelene kadar ertelenenip ertelenmeyeceği ile ilgili ve geniş retrospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Randomize çalışmalardan elde edilen mevcut kanıtlar, klinik olarak iyi, prematüre ve/veya ÇDDA bebeklerde, ilk 48 saatte minimal enteral beslenmenin ardından, yaşamın 4. gününden önce progresif beslenmeye başlandığını ve ardından besleme miktarının 24 ml/kg/g'den daha yüksek bir oranda ilerletildiğini ve bu uygulamanın NEK sıklığını ve mortaliteyi etkilemediğini göstermektedir. Enteral beslenmeye anne sütüyle başlamanın NEK insidansını azalttığı belirtilmiştir (163). Çalışmamızda hastaların %94,1'ünde ilk enteral beslenmeye anne sütü ile başlanmıştı, iki hasta enteral beslenme başlanamadan evre 3 NEK sonrası kaybedilmişti. Doğum haftası 35,4 hafta olan bir bebeğe prematüre formülası verilmiş, bu hastada evre 1 NEK gelişmişti.

Çalışmamızda yaşamın ilk gününde enteral beslenen bebekler tüm hastaların %66,7'sini, 3. gün enteral beslenenler %86,3'ünü, 7. gün enteral beslenenler ise %72,5'ini oluşturmaktaydı. Hastaların enteral beslenme miktarı ortancaları 1. gün 5 ml/kg/g, 3. gün 14

ml/kg/g ve 7. gün 38 ml/kg/g olarak bulundu. Evrelere ve sağ kalım durumuna göre 1., 3. Ve 7. günlerde beslenen bebek sayısı ve beslenme miktarı ortancaları benzerdi.

Çalışmamızda hastaların %64,7'si tam enteral beslenemeye geçebilmişti. Tam enteral beslenmeye geçiş zamanı ortancası 26 gün idi. Jajoo ve ark. nın 60 ÇDDA bebeği inceledikleri çalışmasında, hastalar enteral beslenmeye 80 ml/kg/gün olarak başlanan grup (grup 1) ve 30 ml/kg/g olarak başlanan grup (grup 2) olarak ikiye ayrılmış, tam enteral beslenmeye geçiş sürelerinin sırasıyla $13,4 \pm 8,0$ gün ve $19,0 \pm 9,7$ gün olduğu, grup 1'de grup 2'ye göre intravenöz sıvı ve antibiyotik tedavi süresinin daha kısa olduğu belirtilmiştir. Tam enteral beslenmeye geçiş süresi azaldıkça hastane yatış süresinin azalacağını ve uzun yatış ilişkili sepsis, NEK ve ölüm gibi komplikasyonların gelişebileceğini vurgulamışlardır (164). Berkhout ve ark. nın çok merkezli vaka kontrol çalışmasında, gebelik haftası <30 hafta olan 829 bebeğin 56'sında evre 2 ve evre 3 NEK gelişmiş, tam enteral beslenmeye geçiş süresinin NEK grubunda 13 gün iken, kontrol grubunda 10 gün olduğu ($p < 0,001$), TPB alma süresinin NEK grubunda 20 gün, kontrol grubunda ise 10 gün olduğunu ($p < 0,001$) bildirilmiştir (144).

Çalışmamızda hastaların ilk dışkılama zamanı ortancası 18 saat olup, evrelere ve sağ kalım durumuna göre benzerdi. Zampiere ve ark. nın tekil ve çoğul gebeliklerde NEK sıklığı ve risk faktörlerini karşılaştırdıkları çalışmasında, NEK sıklığının çoğul gebeliklerde daha sık olduğu ve NEK gelişen bebeklerde ilk dışkılama zamanı ortancasının 5 gün iken, NEK gelişmeyen grupta 2 gün olduğu ve bu farkın anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır (165).

7.6. NEK Tanısı ile İlgili Özellikler

Çalışmamızda hastalığın tanı alma günü ortancası 11 gün olup, evrelere göre ve kaybedilen hastalar ile sağ kalan hastalar arasında benzerdi. Yee ve ark. nın çalışmasında, doğum ağırlığı >1000 gr olan bebeklerde NEK, ortalama 7 günde (erken başlangıçlı NEK) ortaya çıkarken, doğum ağırlığı <1000 gr olan bebeklerde 32 güne (geç başlangıçlı NEK) kadar uzayabileceği, NEK'in ortaya çıkış süresine doğum ağırlığı, doğum haftası, 5. dk APGAR skoru ve ventilasyon süresinin etkili olduğu bulunmuştur (3). Ongun ve ark. nın çalışmasında semptomların başlangıç zamanının NEK evresiyle ilişkili olduğu belirtilmiş, evre 1 NEK'in ortalama 13 gün, evre 2 ve evre 3 (ileri NEK) NEK'in ortalama 18 gün, perforasyonun ortalama 19 günde ortaya çıktığı bulunmuştur (135).

Çalışmamızda tanı anında hastaların yarısı (%51) evre 1 NEK grubunu oluşturmaktaydı. Hastaların %43,1'i evre 3 (%25,5'i evre IIIa, %17,6'sı evre IIIb) NEK'e, %27,4'ü evre 2 (%23,5'i evre IIa, %3,9'u evre IIb) NEK'e ilerlerken, %29,4'ü evre 1 NEK ile izlenmeye devam

edildi. Juhl ve ark. tarafından yapılan çalışmada, NEK veya abdominal cerrahi tanı kodu girilen 651 hastadan 158'i NEK ve SİP olarak çalışmaya dahil edildiğinde, hastaların %32,9'unun evre 1, %20,8'i evre 2, %39,2'sinin evre 3 NEK, %6,9'unun SİP olduğunu, NEK nedeniyle kaybedilen hastaların tümünün evre 3 NEK ile olduğunu bulunmuştur (166). Çalışmamızda ise kaybedilen hastaların tümü NEK ilişkili kaybedilmiş olup %87,5'i evre 3 NEK, %12,5'ini evre 2 NEK tanılı idi, evre 1 NEK tanısı ile kaybedilen hasta olmadı.

Çalışmamızda tanı aldığı anda hastaların %90,2'si enteral beslenmekteydi ve enteral beslenme miktarı ortalaması 73.39 ± 48.04 ml/kg/gün idi. Hastaların %68,6'sı tanı anında ortalama 93.42 ± 35.80 ml/kg/gün miktarında TPB almaktaydı. Tanı anında enteral beslenen hasta sayısı evre 3 NEK grubunda en düşüktü ($p=0,026$). Moss ve ark. nın çalışmasında 455 NEK olgusunun 263'ü tam enteral beslenmeye ulaşırken, 192'sinde hastalık ilerlemiş, ilerleyen 180 hastaya cerrahi tedavi uygulanmış ve 12 hasta kaybedilmişti. Beslenme özellikleri incelendiğinde tanı öncesinde hastaların %81'i enteral beslenirken, %92'sinin TPB aldığı, hiç enteral beslenme almayan bebeklerin %66'sının ağır hastalığa ilerlerken, enteral beslenme alanların %38'inin ağır hastalığa ilerlediği görülmüş, sonuç olarak NEK tanısı öncesi hiç enteral beslenme almayan bebeklerde hastalığın progresyon ve mortalite oranının daha fazla olduğu bildirilmiştir (167).

Çalışmamızda hastaların tanı anında %43,1'nin entübasyon, %37,3'ünün ise inotrop gereksinimi olmuştu. Entübe edilen hastaların çoğunluğu (%81,8) evre 3 NEK grubundaydı ($p=0,001$), kaybedilen hastaların entübasyon ve inotrop gereksinimi daha fazlaydı ($p<0,001$ ve $p=0,004$). Çalışmamızdaki bu bulgular literatürle benzerlik göstermektedir (22).

7.7. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları

Çalışmamızda en sık görülen klinik bulgu abdominal distansiyondu ve tüm hastalarda mevcuttu. Emme/beslenme güçlüğü hastaların %82,4'ünde, beslenme intoleransı %76,5'inde, midede rezidü ve barsak motilitesinde azalma %74,5'inde, abdominal duyarlılık ve midede safralı içerik %56,9'unda, kusma %54,9'unda, desatürasyon %51'inde, kapiller geri dolum zamanında uzama %39,2'sinde, karın duvarı renk değişikliği %19,6'sında görülmüştü. Sharma ve ark. nın 202 NEK tanılı bebeğin gebelik haftalarına göre klinik ve fizik muayenelerini inceledikleri çalışmasında, gebelik haftası <26 hafta olan bebeklerde, en sık bulgunun %77 oranıyla ileus olduğu, takiben %71 oranında abdominal distansiyon, %58 oranında kusma görüldüğü, bu bulguların gebelik haftası ilerledikçe azaldığı saptanmıştır (148). Battersby ve ark. nın çalışmasında NEK gelişen 888 bebekte abdominal distansiyonun %83,3, abdominal

duyarlılığın %41,6, midede safralı içerik varlığının %41,7, karın duvarı renk değişikliğinin %20,5, kanlı dışkılamamanın %21,1 oranında görüldüğü, NEK gelişmeyen grupta abdominal distansiyon ve midede safralı içeriğinin daha sık görüldüğü, ancak tüm bu bulguların NEK grubunda anlamlı oranda yüksek saptandığı sonucuna varılmıştır (169). Khalak ve ark. tarafından yapılan, 95 NEK'li bebeğin fizik muayene bulgularının cerrahi tedavi gereksinimini öngörmedeki etkisini inceledikleri çok merkezli prospektif çalışmada, karın çevresinde artış, barsak seslerinin duyulmaması, karın duvarı renk değişikliği, abdominal hassasiyet ve kapiller dolum uzaması bulgularının cerrahi tedavi gerektiren NEK grubunda daha fazla görüldüğü saptanmıştır (170). Çalışmamızda abdominal duyarlılık, beslenme intoleransı, kapiller geri dolum zammında uzama ve desatürasyon bulguları evre 3 NEK grubunda diğer evrelere göre daha sıktı. Sağ kalan ve kaybedilen hastalarda klinik bulguların dağılımı benzerdi. Lawrence ve ark. nın gebelik haftası 24 ile 35,6 hafta arasında olan ve NEK nedeniyle ölen 22 hastanın otopsi bulgularını inceledikleri çalışmada, NEK tanısı alan ancak patolojik incelemede nekroz bulgusu olmayan 5 hastanın tümünde tanı anında abdominal distansiyon, ileus ve/veya kanlı dışkılama görülürken, karın duvarı renk değişikliği ve abdominal duyarlılığın iki hastada görüldüğü, karın duvarı renk değişikliği ve abdominal hassasiyetin NEK tanısından ölüme kadar olan süreyi kısalttığı ve bu nedenle patolojik bulgu ortaya çıkmamış olabileceği belirtilmiştir (171).

7.7. Laboratuvar Bulguları

Çalışmamızda hastaların tanı anındaki laboratuvar bulgularını incelediğimizde, ortalama beyaz küre sayısı $14,80 \pm 11,57 \times 10^9 /L$, hemoglobin düzeyi $12,21 \pm 2,56 \text{ g/dL}$, trombosit sayısı $231,6 \pm 157,6 \times 10^9 /L$ olarak bulundu. Beyaz küre ve hemoglobin düzeyi ortalamaları evreler arasında benzerdi. Evre 3 NEK grubunda diğer evrelere göre trombosit sayısı ortalaması daha düşük ($p=0,002$) ve CRP değeri ortalaması daha yüksekti ($p=0,005$). Kaybedilen hastaların trombosit sayısı ortalaması sağ kalan hastalara göre daha düşük ($p=0,035$), diğer parametreler ise benzerdi. Çalışmamızda hastaların kan gazı pH değeri ortalaması $7,23 \pm 0,13$, HCO_3 değeri ortalaması $18,44 \pm 6,32 \text{ mmol/L}$, BE ortalaması $-6,51 \pm 8,89 \text{ mmol/L}$ ve laktat değeri ortalaması $4,49 \pm 4,35 \text{ mmol/L}$ olarak bulundu. Evre 3 NEK grubunda kan gazı pH ve HCO_3 değeri ortalamaları diğer evrelere göre daha düşük ($p=0,001$ ve $p=0,001$), laktat düzeyi ortalaması ise daha yüksek bulundu ($p=0,006$). Kaybedilen hastalar ile sağ kalan hastalar arasında pH değeri ortalaması benzer iken ($p=0,052$), kaybedilen hastalarda HCO_3 ortalaması daha düşük ($p=0,037$) ve laktat düzeyi ortalaması daha yüksekti ($p=0,032$). Sağ kalım üzerine etkisi

değerlendirildiğinde kan gazındaki laktat değerinin bir birim artışının mortalite üzerindeki riski 1.137 kat arttırdığı bulunmuştur (%95 GA: 1.021-1.265, p:0.019).

Ongun ve ark. nın çalışmasında, NEK olgularında evreler arasında hemoglobin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamış, evre 1 NEK grubunda lökositoz %9,3, lökopeni %1,4, trombositopeni %2,9 oranlarında görülürken, evre 2 ve evre 3 NEK grubunda lökositoz %38, lökopeni %3,3, trombositopeni %15,7 oranlarında görülmüştür. Lökositoz ve trombositopeni varlığının, şüpheli NEK ile kontrol grubu arasında, kontrol grubu ile evre 2-3 NEK arasında, evre 1 ile evre 2-3 NEK arasında anlamlı farklılık göstermediği, metabolik asidoz oranının tüm NEK evrelerinde kontrol grubuna kıyasla daha sık, evre 2-3 NEK'te ise evre 1 NEK'e kıyasla daha sık olduğu, CRP değerinin evreler arasında ve NEK ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermediği bildirilmiştir (135). Hallstrom ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise, hemoglobin değeri, NEK grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuş, lökositoz, trombositopeni ve asidoz görülme sıklığının tüm NEK evrelerinde, NEK gelişmeyen hastalara göre anlamlı yüksek olduğu belirtilmiş, evre 1-2 NEK ve kontrol grubu arasında BE değeri açısından anlamlı fark yokken, evre 3 NEK grubunda BE diğer tüm gruplara göre anlamlı yüksek bulunmuş, CRP değeri açısından anlamlı farklılık bulunmadığı belirtilmiştir (76). Gordon ve ark. nın tam kan sayımı parametrelerinin NEK'e bağlı mortalite ile ilişkisini inceledikleri çalışmada, NEK sonrası 4059 hasta (79%) sağ kalırken, 1107 hasta (21%) kaybedilmiş, kaybedilen hastalarda hemoglobin düzeyinin daha düşük, lökosit sayısının daha yüksek, trombositopeninin daha sık olduğu bildirilmiştir ($p < 0,001$). Tüm gebelik haftalarında trombositopeni varlığının NEK riski ve ölümle ilişkili olduğu, tanı anında ağır anemi varlığının mortalite için yüksek risk yarattığı vurgulanmıştır (172).

Kordasz ve ark. nın çalışmasında NEK tanısı ile izlenen hastalarda mortalite risk faktörleri araştırılmış, kan gazında BE ve laktat düzeyi kaybedilen hastalarda anlamlı yüksek bulunmuş, tanı anında laktatın 3,8 mmol/L'nin üzerinde olmasının mortalite ile ilişkili olduğu ve CRP değerinin ise mortalite açısından risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (156).

Çalışmamızda tüm hastaların %51'inde elektrolit bozukluğu mevcut olup bu oran evre 3 NEK grubunda istatistiksel anlamlı olmayan düzeyde fazlaydı. Palleri ve ark. nın, hiponatreminin hastalık şiddetine etkisini inceledikleri çalışmada, normal plazma sodyum düzeyine sahip hastalara kıyasla, hiponatremisi olan hastalarda daha yüksek oranda ileri NEK görüldüğü bildirilmiştir (177). Hallstrom ve ark. nın çalışmasında sodyum ve potasyum düzeyleri ile NEK riski açısından anlamlı etki bulunamamıştır (76). Diğer biyokimyasal parametrelerle ilgili literatürde herhangi bir veri bulunamadı. Çalışmamızda hastaların

%27,5'inde kan şekeri bozukluğu mevcuttu, bunların %78,6'sında hipoglisemi, %21,4'ünde hiperglisemi gelişmişti. Evrelere ve sağ kalım durumuna göre bu oranlar benzerdi. Linder ve ark. nın, NEK gelişen bebeklerde intestinal perforasyon için risk faktörlerini incelediği çalışmada, perforasyon gelişen grupta, perfore olmayan NEK grubu ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hiperglisemi görülme oranı anlamlı yüksek bulunmuştur (178).

7.9. Radyolojik Bulgular

Çalışmamızda tüm hastalara en az bir kez ADBG çekilmiştir. NEK tanısı koymak için abdominal USG'den yararlanılmamıştır. NEK gelişen bebeklerde en sık görülen radyolojik bulgu dilate barsak anslarının varlığıdır (%90,2). Moss ve ark. nın NEK progresyonu açısından yüksek riskli bebekleri tanımlayabilmek için model geliştirmeyi amaçladıkları ve NEK tanısı almış 455 yenidoğan bebeği izledikleri kohort çalışmasında, olguların %37'sinde pnömatozis intestinalis, %12'sinde portal venöz gaz ve %9'unda ileus saptanmış, pnömatozis intestinalis saptanan olguların %52'si, portal venöz gaz saptanan olguların %81'i, ileus saptanan olguların %34'ü ve anormal barsak gazı saptanan olguların %34'ünde hastalık progresyonu görülmüş, yapılan çok değişkenli analizlerin sonucunda pnömatozis intestinalis ve portal venöz gaz bulgularının, hastalık progresyonu ve mortalite için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (167). Çalışmamızda mortalite ile radyolojik bulgular arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Lei ve ark. nın NEK hastalarında uygun cerrahi zamanlaması için belirteç bulmayı amaçladıkları ve 184 bebeği dahil ettikleri tanımlayıcı çalışmada, 143 bebeğe konservatif tedavi, 41 bebeğe cerrahi tedavi uygulanmış, konservatif tedavi grubu ve cerrahi grubu karşılaştırıldığında, intestinal duvar kalınlaşması ve pnömoperitonyum iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı radyografik bulgular olarak bulunmuştur (179).

7.9. NEK Sonrası Tedaviler ve Sonuç

Çalışmamızda hastalar NEK tanısı aldıktan sonra, dört hastaya (Evre 1 NEK tanılı) klinik ve laboratuvar bulguları stabil olduğu için tedavi verilmemiş, diğer hastalara antibiyotik tedavisi verilmişti. En sık kullanılan ilk üç antibiyotik meropenem (%76,5), vankomisin (%72,5) ve metronidazol (%35,3) idi. Clark ve ark. tarafından yapılan çalışmada, NEK tanısı alan bebeklerin antibiyotik tedavisi ve kombinasyonlarının mortalite üzerine etkilerini incelediklerinde, en sık seçilen antibiyotiğin amikasin, en az seçilen antibiyotiğin ise

karbapenem grubu antibiyotikler olduğu görülmüş, mortaliteyi anlamlı derecede artıran tek antibiyotiğin klindamisin olduğu ve tanı sonrası sadece ampisilin ve gentamisin alan hastaların mortalitesinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (22).

NEK gelişikten sonra hastalığın şiddetine göre hastaların kan ürünü transfüzyonu ihtiyacı olmaktadır. Çalışmamızda hastaların %56,9'una eritrosit süspansiyonu, %39,2'sine TDP, %37,3'üne trombosit süspansiyonu verilmişti. Evre 3 NEK grubundaki hastalar diğer gruplara göre tanı sonrası daha fazla oranda eritrosit süspansiyonu ($p=0,003$), TDP ($p=0,001$) ve trombosit süspansiyonu ($p<0,001$) almıştı. Ayrıca kaybedilen hastaların tanı sonrası daha fazla oranda eritrosit ve trombosit süspansiyonu ile TDP aldığı saptandı ($p<0,05$). Patel ve ark. nın 598 ÇDDA bebeği izledikleri ve NEK tanısı alan 44 bebeğin bulunduğu kohort çalışmasında, NEK tanısı sonrasındaki transfüzyon oranları incelenmiş, NEK tanısı sonrasındaki ilk 24 saatlik zaman diliminde eritrosit süspansiyonu verilme oranı %67, trombosit süspansiyonu verilme oranı %12, TDP verilme oranı %19 bulunmuş, NEK tanısı sonrasındaki ilk 48 saatlik zaman diliminde ise bu oranlar sırasıyla %79, %26 ve %26 olarak saptanmış, medikal tedavi grubu ve cerrahi tedavi grubu karşılaştırıldığında cerrahi tedavi grubunda tüm kan ürünlerinin transfüzyon oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (180).

Çalışmamızda NEK gelişikten sonra 15 (%29) hastaya laparotomi ile cerrahi tedavi uygulanmıştı. Cerrahi gerektiren hastaların evrelerini incelendiğinde %13,3'ünün evre IIa, %20'sinin evre IIIa, %66,7'sinin evre IIIB NEK olduğu görüldü. Kaybedilen hastaların %43'üne cerrahi tedavi uygulanmışken, sağ kalan hastalarda bu oran %22,9 idi ($p=0,187$). Thyoka ve ark. nın çalışmasında evre 2 ve evre 3 NEK tanısı alan 205 bebeğin %17'sine medikal tedavi, %83'üne cerrahi tedavi uygulanmış, genel mortalite oranının %32, ölen tüm hastaların cerrahi tedavi alanlar olduğu ve cerrahi tedavi alanlarda mortalite oranının anlamlı yüksek olduğu belirtilmiştir (181). Gonzalez ve ark. nın 2003-2015 yılları arasındaki 124 NEK tanısı alan bebeği inceledikleri retrospektif çalışmada, cerrahi tedavi uygulama oranı %37,8, mortalite oranı ise %11,44 olarak bulunmuş, cerrahi tedavi uygulanan hastaların ameliyat bulguları dağılımında %2,1'inde normal, %27'sinde düzeltilebilir barsak iskemisi, %11,6'sında kalıcı barsak iskemisi, %60,4'üne barsak nekrozu, %31,2'sinde tek segment perforasyonu, %25'inde multifokal barsak perforasyonu görülmüştür (182). Maksod ve ark. tarafından yapılan çalışmada, NEK ile izlenen 127 hastanın 73'üne (%57,5) cerrahi tedavi uygulandığı, ameliyat bulguları açısından 14 hastada (%19,2) total barsak nekrozu, 10 hastada (%13,7) uzun segment barsak nekrozu, 17 hastada (%23,3) birden çok segmentte perforasyon, 8 hastada (%11) tek segment perforasyonu, 12 hastada (%16,4) yaygın peritonit saptanmıştır (183).

Çalışmamızdaki cerrahi tedavi uygulama oranı literatüre göre düşük bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların ameliyat bulguları incelendiğinde, %20'sinde segment belirtilmeyen perforasyon, %26,6'sında barsakta bazı segmentlerde nekroz, %13,3'ünde çekumda perforasyon, %6,7'sinde terminal ileumda perforasyon, %13,3'ünde total barsak nekrozu, %20'sinde mukozal iskemi, %6,7'sinde konjesyon ve kanama bulguları, %6,7'sinde barsak anslarında belirgin ödem, %6,7'sinde ise normal bulgular olduğu görüldü.

Çalışmamızda 16 hasta (%31,3) kaybedildi. Kaybedilen hastaların tümü NEK nedeni ile kaybedilmişti. Jones ve ark. nın 2010-2018 yılları arasındaki geniş kohort çalışmasında, genel mortalite oranı %23,5, cerrahi tedavi uygulananlarda %34,5, doğum ağırlığı <1000 gr olanlarda %40,5 bulunmuştur (109). Zozaya ve ark. nın 2005-2017 yılları arasında İspanya'da yaptıkları çalışmada, hastaları yıllara göre 4 ayrı grupta incelediklerinde, NEK insidansının %9,1 (2005-2008), %9 (2009- 2011), %8,5 (2012- 2014), ve 8,6 (2015- 2017) ile benzer oranlarda kaldığını ancak NEK'e bağlı mortalite oranının % 36,7 (2005- 2008), % 29,3 (2009- 2011), % 26 (2012- 2014) ve %26,6 (2015- 2017) ile yıllar içinde azaldığı belirtilmiştir (184).

Çalışmamızda hastaların YYBÜ yatış süresi ortancası 37 gün olarak bulundu. Bisquera ve ark. nın 2002 yılında yayınladıkları vaka-kontrol çalışmasında, medikal tedavi verilen NEK grubunda YYBÜ yatış süresi ortancası 22 gün, cerrahi tedavi gerektiren NEK grubunda ise 60 gün olarak bulunmuştur (185). Abdullah ve ark. nın NEK tanısı alan 20822 bebeği inceledikleri kohort çalışmasında, YYBÜ yatış süresi ortancası 40 gün bulunmuş, medikal tedavi grubunda 36 gün, cerrahi tedavi grubunda 62 gün olarak bulunmuştur. Medikal tedavi grubunda yer alıp sağ kalan hastaların yatış süresi ortancası 37 gün, kaybedilen hastaların ise 21 gün olarak bulunmuştur. Cerrahi tedavi grubunda yer alıp sağ kalan hastaların yatış süresi ortancası 81 gün, kaybedilen hastaların ise 20 gün olarak bulunmuştur (133). Çalışmamızda evre 3 NEK grubunda yatış süresi ortancası diğer evrelere göre ve kaybedilen hastaların yatış süresi ortancası sağ kalan hastalara göre daha kısa idi ($p=0,015$ ve $p <0,001$). Kaybedilen hastaların çoğunluğu evre 3 NEK grubunda olduğu için yatış süresinin ölüm nedeniyle daha kısa olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında, NEK risk faktörlerinin tanımlanması amacıyla hastaların antenatal, natal ve postnatal özellikleri, beslenme özellikleri, NEK tanısı öncesindeki ve tanı anındaki özellikleri ile ilgili birçok verinin değerlendirilmiş olması yer almaktadır. Bu özellikler aynı zamanda NEK evreleri arasında karşılaştırılmış olup, ileri evre hastalık açısından da risk faktörleri ortaya konulmaya çalışılmıştır. Çalışmamız, NEK gelişikten sonra uygulanan tedavilerin ve diğer özelliklerin mortalite üzerine etkisini de incelediğinden NEK başlangıcı,

hastalık süreci ve kısa dönem sonuçları açısından çok yönlü bir çalışmadır. Farklı olarak şüpheli NEK olarak sınıflandırılan evre 1 NEK hastalarını da çalışmaya dahil etmemiz şüpheli ve kanıtlanmış NEK olgularının karşılaştırılmasına imkân vermiştir. Evre 1 NEK ile sık karışan beslenme intoleransı kliniği olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. 2015 ile 2019 yılları arasında sadece hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde doğan hastalar dahil edildiği için hastaların antenatal ve natal bakım stratejileri standart ve ortaktır.

Çalışmamızda hastaların laboratuvar bulgularının analizi hem NEK evresi hem de hastalık mortalitesi açısından çok önemli katkılar sağlamıştır. Ancak NEK tanısı için kesin belirteçlerin geliştirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında hasta sayımızın az olması ve NEK gelişmeyen kontrol grubunun olmaması yer almaktadır. Bağımsız risk faktörlerini tanımlayabilmek için geniş vaka kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

NEK'e bağlı mortaliteyi azaltmanın en önemli yolu NEK gelişimini önlemektir. Çalışmamızda değerlendirilen risk faktörleri göz önüne alınarak, antenatal, natal ve postnatal bakım ile ilgili önlemler almak, ünitelerin NEK riskini önlemek için özellikle ÇDDA bebeklerin beslenme stratejilerini gözden geçirmek ve geliştirmek, NEK gelişmesi durumunda uygun tedavi yaklaşımları ile hastalığın ilerlemesini önlemek, barsak nekrozu geliştiği düşünülen hastalarda zaman kaybetmeden yeterli barsak uzunluğunu sağlamak için operasyon açısından değerlendirmek gibi önlemler alınabilir.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi YYBÜ’de 1 Ocak 2015 ile 31 Aralık 2019 tarihleri arasında, NEK tanısı ile izlenen 51 hasta retrospektif olarak incelenmiş, çalışma dönemindeki NEK sıklığı, NEK için risk faktörleri, klinik özellikleri, tedavi ve kısa dönem sonuçları açısından değerlendirilmiştir.

Çalışmamız sonucunda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Çalışma döneminde NEK sıklığı tüm hasta grubunda %1,07; <32 gebelik haftasında doğan bebeklerde %8 (45/560); <37 gebelik haftasında doğan bebeklerde %2,9 (49/1675); term bebeklerde (≥ 37 hafta) ise %0,08 (2/2498) olarak bulundu.
2. Hastaların antenatal özelliklerinin (anne yaşı, YÜT, çoğul gebelik, fetal Doppler USG bozukluğu, EMR, koryoamniyonit, antenatal steroid uygulaması) NEK evresi ve mortalite açısından etkisinin olmadığı saptandı.
3. Hastaların doğum haftası ortancası 28,2 hafta, doğum ağırlığı ortancası 990 gr idi. Kaybedilen hastaların gebelik haftası ve doğum ağırlığı ortancaları daha düşüktü ($p=0,001$ ve $p=0,008$), ancak bu parametrelerin mortaliteye etkisinin olmadığı saptandı.
4. Hastaların 5. Dk ve 10. Dk APGAR skoru ortancaları NEK evrelerine göre benzer, kaybedilen hastalarda ise daha düşüktü ($p=0,001$).
5. Doğum salonu canlandırma gereksinimi NEK evrelerine göre benzer, kaybedilen hastalarda ise daha fazla idi ($p=0,001$). Doğum salonunda canlandırma uygulanmış olmasının mortalite riskini 8.967 kat arttırdığı bulunmuştur (%95 GA: 1.354-59.360, $p=0.023$)
6. Kaybedilen hastalarda ENS ve antibiyotik kullanım oranı daha fazla idi ($p=0,041$).
7. RDS, sürfaktan kullanımı, PDA ve İVK sıklıkları NEK evrelerine göre benzer ($p > 0,05$), kaybedilen hastalarda ise RDS, sürfaktan kullanımı ve PDA sıklıkları daha fazla idi. ($p < 0,05$), ancak bunların mortalite üzerine etkisinin olmadığı saptandı.
8. NEK tanısı öncesi hastaların %49’u kan ürünü transfüzyonu almıştı. Evre 3 NEK hastalarının tanı öncesi daha fazla eritrosit süspansiyonu ($p=0,023$) ve TDP ($p=0,019$) transfüzyonu; kaybedilen hastaların tanı öncesi daha fazla eritrosit süspansiyonu ($p=0,003$) ve TDP ($p=0,021$) aldığı saptandı. Kan ürünü transfüzyonunun mortalite üzerine etkisinin olmadığı saptandı.

9. Tüm hasta grubunda ilk enteral beslenme zamanı ortancası 12 saat idi. Evre 3 NEK grubunda ve kaybedilen hastalarda daha erken saatte enteral beslenme başlandığı saptandı ($p=0.010$ ve $p=0.031$). Tam enteral beslenmeye geçen hasta sayısı evre 3 NEK grubunda en düşüktü ($p < 0,001$).
10. Tanı anında hastaların yarısından fazlasını (%58,8) evre 1 NEK grubu oluşturmaktaydı. Hastaların %43,1'i evre 3 (%25,5'i evre IIIa, %17,6'sı evre IIb) NEK'e, %27,4'ü evre 2 (%23,5'i evre IIa, %3,9'u evre IIb) NEK'e ilerledi, %29,4'ü evre 1 NEK ile izlenmeye devam etti.
11. Tanı anında hastaların %90,2'si enteral beslenmekte ve %68,6'sı tanı anında TPB almakta idi. Evre 3 NEK grubunda diğer evrelere kıyasla enteral beslenen bebek sayısı daha az idi ($p=0,026$).
12. Tanı anında entübasyon ve inotrop gereksinimi olan hasta sayısı evre 3 NEK grubunda ve kaybedilen hastalarda daha fazla idi ($p < 0,001$, $p < 0,001$ ve $p < 0,001$, $p=0,004$).
13. Klinik bulgulardan tanı anında abdominal duyarlılık, kapiller geri dolum zamanında uzama ve desatürasyon oranları evre 3 NEK grubunda diğer evrelere oranla daha yüksekti ($p=0,003$, $p=0,001$ ve $p < 0,001$). Kaybedilen ve sağ kalan hastalarda tanı anında klinik bulguların dağılımı benzerdi.
14. Evre 3 NEK grubu hastalarının tanı anında trombosit sayısı, kan gazı pH ve HCO_3 değeri ortalamaları daha düşük ($p=0,002$, $p=0,001$ ve $p=0,001$), CRP ve kan gazı laktat değeri ortalamaları daha yüksek bulundu ($p=0,005$ ve $p=0,006$). Kaybedilen hastaların tanı anındaki trombosit sayısı ve kan gazı HCO_3 ortalamaları daha düşük ($p=0,035$ ve $p=0,037$), kan gazı laktat değeri ortalaması daha yüksek bulundu ($p=0,032$). Kan gazındaki laktat değerinin bir birim artışın, mortalite üzerindeki riski 1.137 kat arttırdığı bulunmuştur (%95 GA: 1.021-1.265, $p=0.019$).
15. NEK tanısı sonrası hastaların %90,1'ine antibiyotik tedavisi başlanmıştı. En sık kullanılan ilk üç antibiyotiğin meropenem, vankomisin ve metronidazol olduğu görüldü.
16. NEK tanısı sonrası kan ürünü transfüzyonu oranları evre 3 NEK grubunda ve kaybedilen hastalarda daha fazla idi ($p < 0,05$).
17. Hastaların %29'una ($n=15$) laparotomi ile cerrahi tedavi uygulanmıştı. Tüm hastalara laparotomi yapılmıştı. Kaybedilen hastaların %43'üne cerrahi tedavi uygulanmışken, sağ kalan hastalarda bu oran %22,9 idi ($p=0,187$).
18. Çalışmamızda 16 hasta (%31,3) kaybedildi. Kaybedilen hastaların tümünde ölüm nedeni NEK idi. Evre 1 NEK tanısı olan hastalardan kaybedilen olmadı, evre 3 NEK grubunda mortalite oranı %63,6 idi ($p < 0,001$).

19. Hastaların YYBÜ yatış süresi ortancası 37 gün olup, evre 3 NEK grubunda ve kaybedilen hastalarda bu süre daha kısa idi ($p=0,015$ ve $p <0,001$).

ÖNERİLER

1. Antenatal, natal ve postnatal dönemdeki risk faktörleri dikkate alınarak NEK gelişimi önemli ölçüde önlenebilir. Özellikle prematüre ve/veya ÇDDA'lı bebeklerde uygun beslenme stratejileri gerekmektedir.
2. Çalışmamızda NEK için ileri evre risk faktörleri tanımlanmış olup, bu faktörler göz önüne alınarak evre 1 ve evre 2 NEK'in evre 3 NEK'e ilerlemesi önlenebilir. Evre 3 NEK gelişmesi durumunda erken tanı imkânı vererek yeterli barsak uzunluğunu sağlayacak şekilde hastalara cerrahi tedavi uygulanabilir.
3. Özellikle ileri evre NEK hastalarında, çalışmamızda tanımlanmış risk faktörleri ile mortalite oranları öngörülebilir.

9. KAYNAKLAR

1. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, Yorita KL, Steiner CA, Schonberger LB. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2006;20(6):498-506.
2. Alganabi M, Lee C, Bindi E, Li B, Pierro A. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. *F1000Res*. 2019;8.
3. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics*. 2012;129(2):e298-304.
4. Cole CR, Hansen NI, Higgins RD, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, et al. Bloodstream infections in very low birth weight infants with intestinal failure. *J Pediatr*. 2012;160(1):54-9 e2.
5. Kinstlinger N, Fink A, Gordon S, Levin TL, Friedmann P, Nafday S, et al. Is necrotizing enterocolitis the same disease in term and preterm infants? *J Pediatr Surg*. 2021;56(8):1370-4.
6. Neu J. Necrotizing Enterocolitis: The Future. *Neonatology*. 2020;117(2):240-4.
7. Gordon PV, Swanson JR, MacQueen BC, Christensen RD. A critical question for NEC researchers: Can we create a consensus definition of NEC that facilitates research progress? *Semin Perinatol*. 2017;41(1):7-14.
8. Pumberger W, Mayr M, Kohlhauser C, Weninger M. Spontaneous localized intestinal perforation in very-low-birth-weight infants: a distinct clinical entity different from necrotizing enterocolitis. *J Am Coll Surg*. 2002;195(6):796-803.
9. Surmeli Onay O, Korkmaz A, Yigit S, Yurdakok M. Hypoxic-ischemic enterocolitis: a proposal of a new terminology for early NEC or NEC-like disease in preterm infants, a single-center prospective observational study. *Eur J Pediatr*. 2020;179(4):561-70.
10. Song J, Dong H, Xu F, Wang Y, Li W, Jue Z, et al. The association of severe anemia, red blood cell transfusion and necrotizing enterocolitis in neonates. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254810.
11. Wallenstein MB, Arain YH, Birnie KL, Andrews J, Palma JP, Benitz WE, et al. Red blood cell transfusion is not associated with necrotizing enterocolitis: a review of consecutive transfusions in a tertiary neonatal intensive care unit. *J Pediatr*. 2014;165(4):678-82.
12. Cordova J, Sriram S, Patton T, Jericho H, Gokhale R, Weinstein D, et al. Manifestations of Cow's-Milk Protein Intolerance in Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(1):140-4.

13. Horbar JD, Wright EC, Onstad L. Decreasing mortality associated with the introduction of surfactant therapy: an observational study of neonates weighing 601 to 1300 grams at birth. The Members of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 1993;92(2):191-6.
14. Battersby C, Santhalingam T, Costeloe K, Modi N. Incidence of neonatal necrotising enterocolitis in high-income countries: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(2):F182-F9.
15. Koc E, Demirel N, Bas AY, Ulubas Isik D, Hirfanoglu IM, Tunc T, et al. Early neonatal outcomes of very-low-birth-weight infants in Turkey: A prospective multicenter study of the Turkish Neonatal Society. *PLoS One*. 2019;14(12):e0226679.
16. Patel BK, Shah JS. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a systemic review. *ISRN Gastroenterol*. 2012;2012:562594.
17. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56.
18. Gephart SM, McGrath JM, Effken JA, Halpern MD. Necrotizing enterocolitis risk: state of the science. *Adv Neonatal Care*. 2012;12(2):77-87; quiz 8-9.
19. Silverman MA, Konnikova L, Gerber JS. Impact of Antibiotics on Necrotizing Enterocolitis and Antibiotic-Associated Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(1):61-76.
20. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg*. 2009;44(6):1072-5; discussion 5-6.
21. Holman RC, Stoll BJ, Clarke MJ, Glass RI. The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. *Am J Public Health*. 1997;87(12):2026-31.
22. Clark RH, Gordon P, Walker WM, Laughon M, Smith PB, Spitzer AR. Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2012;32(3):199-204.
23. Meister AL, Doheny KK, Travagli RA. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2020;245(2):85-95.
24. Butler T, Dahms B, Lindpaintner K, Islam M, Azad MA, Anton P. Segmental necrotising enterocolitis: pathological and clinical features of 22 cases in Bangladesh. *Gut*. 1987;28(11):1433-8.
25. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet*. 2006;368(9543):1271-83.

26. Van Belkum M, Mendoza Alvarez L, Neu J. Preterm neonatal immunology at the intestinal interface. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77(7):1209-27.
27. Hodzic Z, Bolock AM, Good M. The Role of Mucosal Immunity in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. *Front Pediatr.* 2017;5:40.
28. Clark JA, Doelle SM, Halpern MD, Saunders TA, Holubec H, Dvorak K, et al. Intestinal barrier failure during experimental necrotizing enterocolitis: protective effect of EGF treatment. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;291(5):G938-49.
29. Gopalakrishna KP, Macadangang BR, Rogers MB, Tometich JT, Firek BA, Baker R, et al. Maternal IgA protects against the development of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Nat Med.* 2019;25(7):1110-5.
30. Lueschow SR, McElroy SJ. The Paneth Cell: The Curator and Defender of the Immature Small Intestine. *Front Immunol.* 2020;11:587.
31. Halpern MD, Denning PW. The role of intestinal epithelial barrier function in the development of NEC. *Tissue Barriers.* 2015;3(1-2):e1000707.
32. Sase M, Miwa I, Sumie M, Nakata M, Sugino N, Okada K, et al. Gastric emptying cycles in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 2):1000-4.
33. Lin J. Too much short chain fatty acids cause neonatal necrotizing enterocolitis. *Med Hypotheses.* 2004;62(2):291-3.
34. Claud EC, Walker WA. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *FASEB J.* 2001;15(8):1398-403.
35. Warner BB, Deych E, Zhou Y, Hall-Moore C, Weinstock GM, Sodergren E, et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. *Lancet.* 2016;387(10031):1928-36.
36. Mai V, Young CM, Ukhanova M, Wang X, Sun Y, Casella G, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One.* 2011;6(6):e20647.
37. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med.* 2016;22(7):713-22.
38. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science.* 2005;307(5717):1915-20.
39. Laval L, Martin R, Natividad JN, Chain F, Miquel S, Desclee de Maredsous C, et al. *Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-3690 and the commensal bacterium *Faecalibacterium prausnitzii* A2-165 exhibit similar protective effects to induced barrier hyper-permeability in mice. *Gut Microbes.* 2015;6(1):1-9.

40. Davis EC, Wang M, Donovan SM. The role of early life nutrition in the establishment of gastrointestinal microbial composition and function. *Gut Microbes*. 2017;8(2):143-71.
41. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut*. 2014;63(4):559-66.
42. Di Gioia D, Aloisio I, Mazzola G, Biavati B. Bifidobacteria: their impact on gut microbiota composition and their applications as probiotics in infants. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2014;98(2):563-77.
43. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006;118(2):511-21.
44. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2011;159(3):392-7.
45. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
46. Nolan LS, Rimer JM, Good M. The Role of Human Milk Oligosaccharides and Probiotics on the Neonatal Microbiome and Risk of Necrotizing Enterocolitis: A Narrative Review. *Nutrients*. 2020;12(10).
47. Korpela K, Blakstad EW, Moltu SJ, Strommen K, Nakstad B, Ronnestad AE, et al. Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. *Sci Rep*. 2018;8(1):2453.
48. Hackam D, Caplan M. Necrotizing enterocolitis: Pathophysiology from a historical context. *Semin Pediatr Surg*. 2018;27(1):11-8.
49. Pitt J, Barlow B, Heird WC. Protection against experimental necrotizing enterocolitis by maternal milk. I. Role of milk leukocytes. *Pediatr Res*. 1977;11(8):906-9.
50. Good M, Sodhi CP, Egan CE, Afrazi A, Jia H, Yamaguchi Y, et al. Breast milk protects against the development of necrotizing enterocolitis through inhibition of Toll-like receptor 4 in the intestinal epithelium via activation of the epidermal growth factor receptor. *Mucosal Immunol*. 2015;8(5):1166-79.
51. Bering SB. Human Milk Oligosaccharides to Prevent Gut Dysfunction and Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates. *Nutrients*. 2018;10(10).
52. Canizo Vazquez D, Salas Garcia S, Izquierdo Renau M, Iglesias-Platas I. Availability of Donor Milk for Very Preterm Infants Decreased the Risk of Necrotizing Enterocolitis without Adversely Impacting Growth or Rates of Breastfeeding. *Nutrients*. 2019;11(8).

53. de Waard M, Li Y, Zhu Y, Ayede AI, Berrington J, Bloomfield FH, et al. Time to Full Enteral Feeding for Very Low-Birth-Weight Infants Varies Markedly Among Hospitals Worldwide But May Not Be Associated With Incidence of Necrotizing Enterocolitis: The NEOMUNE-NeoNutriNet Cohort Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019;43(5):658-67.
54. Watkins DJ, Besner GE. The role of the intestinal microcirculation in necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2013;22(2):83-7.
55. Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Probl Pediatr.* 1987;17(4):213-88.
56. Nowicki PT. Effects of sustained low-flow perfusion on the response to vasoconstrictor agents in postnatal intestine. *Am J Physiol.* 1999;276(6):G1408-16.
57. Alward CT, Hook JB, Helmrath TA, Mattson JC, Bailie MD. Effects of asphyxia on cardiac output and organ blood flow in the newborn piglet. *Pediatr Res.* 1978;12(8):824-7.
58. Stoll BJ, Kanto WP, Jr., Glass RI, Nahmias AJ, Brann AW, Jr. Epidemiology of necrotizing enterocolitis: a case control study. *J Pediatr.* 1980;96(3 Pt 1):447-51.
59. Bashiri A, Zmora E, Sheiner E, HersHKovitz R, Shoham-Vardi I, Mazor M. Maternal hypertensive disorders are an independent risk factor for the development of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Fetal Diagn Ther.* 2003;18(6):404-7.
60. Cetinkaya M, Ozkan H, Koksai N. Maternal preeclampsia is associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2012;88(11):893-8.
61. Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, Porras D, Shelton EL, Reese J, et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics.* 2020;146(5).
62. Luig M, Lui K, Nsw, Group AN. Epidemiology of necrotizing enterocolitis--Part II: Risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era: a regional study. *J Paediatr Child Health.* 2005;41(4):174-9.
63. Nino DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(10):590-600.
64. Hackam DJ, Sodhi CP. Toll-Like Receptor-Mediated Intestinal Inflammatory Imbalance in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2018;6(2):229-38 e1.
65. Cuna A, Sampath V. Genetic alterations in necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol.* 2017;41(1):61-9.
66. Sampath V, Menden H, Helbling D, Li K, Gastonguay A, Ramchandran R, et al. SIGIRR genetic variants in premature infants with necrotizing enterocolitis. *Pediatrics.* 2015;135(6):e1530-4.

67. Wertheimer F, Arcinue R, Niklas V. Necrotizing Enterocolitis: Enhancing Awareness for the General Practitioner. *Pediatr Rev.* 2019;40(10):517-27.
68. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD004454.
69. Been JV, Lievense S, Zimmermann LJ, Kramer BW, Wolfs TG. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr.* 2013;162(2):236-42 e2.
70. Reed BD, Schibler KR, Deshmukh H, Ambalavanan N, Morrow AL. The Impact of Maternal Antibiotics on Neonatal Disease. *J Pediatr.* 2018;197:97-103 e3.
71. Czyrko C, Del Pin CA, O'Neill JA, Jr., Peckham GJ, Ross AJ, 3rd. Maternal cocaine abuse and necrotizing enterocolitis: outcome and survival. *J Pediatr Surg.* 1991;26(4):414-8; discussion 9-21.
72. Che L, Thymann T, Bering SB, I LEH-L, D'Inca R, Zhang K, et al. IUGR does not predispose to necrotizing enterocolitis or compromise postnatal intestinal adaptation in preterm pigs. *Pediatr Res.* 2010;67(1):54-9.
73. Hartung J, Kalache KD, Heyna C, Heling KS, Kuhlig M, Wauer R, et al. Outcome of 60 neonates who had ARED flow prenatally compared with a matched control group of appropriate-for-gestational age preterm neonates. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(6):566-72.
74. Singh R, Shah B, Allred EN, Grzybowski M, Martin CR, Leviton A, et al. The antecedents and correlates of necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation among infants born before the 28th week of gestation. *J Neonatal Perinatal Med.* 2016;9(2):159-70.
75. Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev.* 2010;86 Suppl 1:13-5.
76. Hallstrom M, Koivisto AM, Janas M, Tammela O. Laboratory parameters predictive of developing necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation. *J Pediatr Surg.* 2006;41(4):792-8.
77. Gephart SM, Spitzer AR, Effken JA, Dodd E, Halpern M, McGrath JM. Discrimination of GutCheck(NEC): a clinical risk index for necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2014;34(6):468-75.

78. Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes M, Keene S, Roback JD, et al. Association of Red Blood Cell Transfusion, Anemia, and Necrotizing Enterocolitis in Very Low-Birth-Weight Infants. *JAMA*. 2016;315(9):889-97.
79. Gane B, Bhat BV, Adhisivam B, Joy R, Prasadkumar P, Femitha P, et al. Risk factors and outcome in neonatal necrotising enterocolitis. *Indian J Pediatr*. 2014;81(5):425-8.
80. Szpecht D, Wiak K, Braszak A, Szymankiewicz M, Gadzinowski J. Role of selected cytokines in the etiopathogenesis of intraventricular hemorrhage in preterm newborns. *Childs Nerv Syst*. 2016;32(11):2097-103.
81. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, et al. Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen With Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(12):1221-38.
82. Grosfeld JL, Cheu H, Schlatter M, West KW, Rescorla FJ. Changing trends in necrotizing enterocolitis. Experience with 302 cases in two decades. *Ann Surg*. 1991;214(3):300-6; discussion 6-7.
83. Feldens L, Souza JCK, Fraga JC. There is an association between disease location and gestational age at birth in newborns submitted to surgery due to necrotizing enterocolitis. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(3):320-4.
84. Pammi M, De Plaen IG, Maheshwari A. Recent Advances in Necrotizing Enterocolitis Research: Strategies for Implementation in Clinical Practice. *Clin Perinatol*. 2020;47(2):383-97.
85. Sharma R, Tepas JJ, 3rd, Hudak ML, Wludyka PS, Mollitt DL, Garrison RD, et al. Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2005;40(2):371-6.
86. Sharma R, Hudak ML. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future. *Clin Perinatol*. 2013;40(1):27-51.
87. Hall NJ, Peters M, Eaton S, Pierro A. Hyperglycemia is associated with increased morbidity and mortality rates in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2004;39(6):898-901; discussion 898-901.
88. Abramo TJ, Evans JS, Kokomoor FW, Kantak AD. Occult blood in stools and necrotizing enterocolitis. Is there a relationship? *Am J Dis Child*. 1988;142(4):451-2.
89. Daneman A, Woodward S, de Silva M. The radiology of neonatal necrotizing enterocolitis (NEC). A review of 47 cases and the literature. *Pediatr Radiol*. 1978;7(2):70-7.

90. Santulli TV, Schullinger JN, Heird WC, Gongaware RD, Wigger J, Barlow B, et al. Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases. *Pediatrics*. 1975;55(3):376-87.
91. Morrison SC, Jacobson JM. The radiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 1994;21(2):347-63.
92. Leonidas JC, Hall RT, Amoury RA. [Critical evaluation of the roentgen signs of neonatal necrotizing enterocolitis]. *Ann Radiol (Paris)*. 1976;19(1):123-32.
93. Silva CT, Daneman A, Navarro OM, Moore AM, Moineddin R, Gerstle JT, et al. Correlation of sonographic findings and outcome in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Radiol*. 2007;37(3):274-82.
94. Chen S, Hu Y, Liu Q, Li X, Wang H, Wang K. Comparison of abdominal radiographs and sonography in prognostic prediction of infants with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int*. 2018;34(5):535-41.
95. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187(1):1-7.
96. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33(1):179-201.
97. Christian VJ, Polzin E, Welak S. Nutrition Management of Necrotizing Enterocolitis. *Nutr Clin Pract*. 2018;33(4):476-82.
98. Bohnhorst B, Muller S, Dordelmann M, Peter CS, Petersen C, Poets CF. Early feeding after necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Pediatr*. 2003;143(4):484-7.
99. Gupta A, Paria A. Etiology and medical management of NEC. *Early Hum Dev*. 2016;97:17-23.
100. Faix RG, Polley TZ, Grasela TH. A randomized, controlled trial of parenteral clindamycin in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 1988;112(2):271-7.
101. Tam AL, Camberos A, Applebaum H. Surgical decision making in necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation: predictive value of radiologic findings. *J Pediatr Surg*. 2002;37(12):1688-91.
102. Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, Sylvester KG, Brown RL, Powell DM, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med*. 2006;354(21):2225-34.
103. Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, Jones BA, Kang KH, Kenny M, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg*. 2014;218(6):1148-55.

104. Ein SH, Marshall DG, Girvan D. Peritoneal drainage under local anesthesia for perforations from necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 1977;12(6):963-7.
105. Henry MC, Lawrence Moss R. Surgical therapy for necrotizing enterocolitis: bringing evidence to the bedside. *Semin Pediatr Surg.* 2005;14(3):181-90.
106. Thakkar HS, Lakhoo K. The surgical management of necrotising enterocolitis (NEC). *Early Hum Dev.* 2016;97:25-8.
107. Carr BD, Gadepalli SK. Does Surgical Management Alter Outcome in Necrotizing Enterocolitis? *Clin Perinatol.* 2019;46(1):89-100.
108. Jones IH, Hall NJ. Contemporary Outcomes for Infants with Necrotizing Enterocolitis- A Systematic Review. *J Pediatr.* 2020;220:86-92 e3.
109. Losty P, Calvert W, all a. Necrotising enterocolitis - A 15-year outcome report from a UK specialist centre. Author Response. *Acta Paediatr.* 2021;110(2):727.
110. Sheng Q, Lv Z, Xu W, Liu J, Wu Y, Shi J, et al. Short-term surgical outcomes of preterm infants with necrotizing enterocolitis: A single-center experience. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(30):e4379.
111. Mutanen A, Pierro A, Zani A. Perioperative Complications Following Surgery for Necrotizing Enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg.* 2018;28(2):148-51.
112. Lim JC, Golden JM, Ford HR. Pathogenesis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int.* 2015;31(6):509-18.
113. Zhang H, Chen J, Wang Y, Deng C, Li L, Guo C. Predictive factors and clinical practice profile for strictures post-necrotising enterocolitis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(10):e6273.
114. Elfvin A, Dinsdale E, Wales PW, Moore AM. Low birthweight, gestational age, need for surgical intervention and gram-negative bacteraemia predict intestinal failure following necrotising enterocolitis. *Acta Paediatr.* 2015;104(8):771-6.
115. Lakshminarayanan B, Hughes-Thomas AO, Grant HW. Epidemiology of adhesions in infants and children following open surgery. *Semin Pediatr Surg.* 2014;23(6):344-8.
116. Teresa C, Antonella D, de Ville de Goyet J. New Nutritional and Therapeutical Strategies of NEC. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15(2):92-105.
117. Matei A, Montalva L, Goodbaum A, Lauriti G, Zani A. Neurodevelopmental impairment in necrotising enterocolitis survivors: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105(4):432-9.
118. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(3):CD004454.

119. Chawla S, Natarajan G, Shankaran S, Pappas A, Stoll BJ, Carlo WA, et al. Association of Neurodevelopmental Outcomes and Neonatal Morbidities of Extremely Premature Infants With Differential Exposure to Antenatal Steroids. *JAMA Pediatr.* 2016;170(12):1164-72.
120. Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(8):CD003248.
121. Dang D, Zhang C, Shi S, Mu X, Lv X, Wu H. Umbilical cord milking reduces need for red cell transfusions and improves neonatal adaptation in preterm infants: Meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(6):890-5.
122. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet.* 1990;336(8730):1519-23.
123. Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(3):CD001241.
124. Wu G, Jaeger LA, Bazer FW, Rhoads JM. Arginine deficiency in preterm infants: biochemical mechanisms and nutritional implications. *J Nutr Biochem.* 2004;15(8):442-51.
125. Polycarpou E, Zachaki S, Tsolia M, Papaevangelou V, Polycarpou N, Briana DD, et al. Enteral L-arginine supplementation for prevention of necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a double-blind randomized pilot study of efficacy and safety. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(5):617-22.
126. Mohamad Ikram I, Quah BS, Noraida R, Djokomuljanto S, Faris Irfan CY, Van Rostenberghe H. A randomised controlled trial of glutamine-enriched neonatal parenteral nutrition in Malaysia. *Singapore Med J.* 2011;52(5):356-60.
127. Martin CR, Dasilva DA, Cluette-Brown JE, Dimonda C, Hamill A, Bhutta AQ, et al. Decreased postnatal docosahexaenoic and arachidonic acid blood levels in premature infants are associated with neonatal morbidities. *J Pediatr.* 2011;159(5):743-9 e1-2.
128. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(4):CD005496.
129. Bi LW, Yan BL, Yang QY, Li MM, Cui HL. Which is the best probiotic treatment strategy to prevent the necrotizing enterocolitis in premature infants: A network meta-analysis revealing the efficacy and safety. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(41):e17521.
130. Chi C, Buys N, Li C, Sun J, Yin C. Effects of prebiotics on sepsis, necrotizing enterocolitis, mortality, feeding intolerance, time to full enteral feeding, length of hospital stay, and stool frequency in preterm infants: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73(5):657-70.

131. Manzoni P, Stolfi I, Messner H, Cattani S, Laforgia N, Romeo MG, et al. Bovine lactoferrin prevents invasive fungal infections in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2012;129(1):116-23.
132. Alsaied A, Islam N, Thalib L. Global incidence of Necrotizing Enterocolitis: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):344.
133. Abdullah F, Zhang Y, Camp M, Mukherjee D, Gabre-Kidan A, Colombani PM, et al. Necrotizing enterocolitis in 20,822 infants: analysis of medical and surgical treatments. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010;49(2):166-71.
133. Ahle M, Drott P, Elfvin A, Andersson RE. Maternal, fetal and perinatal factors associated with necrotizing enterocolitis in Sweden. A national case-control study. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194352.
134. Boo NY, Cheah IG. Risk factors associated with necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Malaysian neonatal intensive care units. *Singapore Med J*. 2012;53(12):826-31.
135. Ongun H, Demirezen S, Demir M. Developing necrotizing enterocolitis: retrospective analysis of 1428 preterm infants at a level-III neonatal intensive care unit over a four years period. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(6):405-10.
136. Hack KEA, Vereycken M, Torrance HL, Koopman-Esseboom C, Derks JB. Perinatal outcome of monochorionic and dichorionic twins after spontaneous and assisted conception: a retrospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(6):717-26.
137. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(2):481-7.
138. Bossung V, Fortmann MI, Fusch C, Rausch T, Herting E, Swoboda I, et al. Neonatal Outcome After Preeclampsia and HELLP Syndrome: A Population-Based Cohort Study in Germany. *Front Pediatr*. 2020;8:579293.
139. Yang CC, Tang PL, Liu PY, Huang WC, Chen YY, Wang HP, et al. Maternal pregnancy-induced hypertension increases subsequent neonatal necrotizing enterocolitis risk: A nationwide population-based retrospective cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(31):e11739.

140. March MI, Gupta M, Modest AM, Wu L, Hacker MR, Martin CR, et al. Maternal risk factors for neonatal necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(11):1285-90.
141. Lee JY, Park KH, Kim A, Yang HR, Jung EY, Cho SH. Maternal and Placental Risk Factors for Developing Necrotizing Enterocolitis in Very Preterm Infants. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(1):57-62.
142. Faksh A, Wax JR, Lucas FL, Cartin A, Pinette MG. Preterm premature rupture of membranes $\geq$ 32 weeks' gestation: impact of revised practice guidelines. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(4):340 e1-5.
143. Drenckpohl D, Knaub L, Schneider C, McConnell C, Huaping W, Macwan K. Risk Factors That May Predispose Premature Infants to Increased Incidence of Necrotizing Enterocolitis. *ICAN: Infant, Child, & Adolescent Nutrition.* 2010;2(1):37-44.
144. Berkhout DJC, Klaassen P, Niemarkt HJ, de Boode WP, Cossey V, van Goudoever JB, et al. Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis: A Prospective Multicenter Case-Control Study. *Neonatology.* 2018;114(3):277-84.
145. Lu CY, Liu KF, Qiao GX, Luo Y, Cheng HQ, Du SZ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in preterm infants: a Meta analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2022;24(8):908-16.
146. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol.* 2003;23(4):278-85.
147. Wang YC, Tseng HI, Yang SN, Lu CC, Wu JR, Dai ZK, et al. Effects of antenatal corticosteroids on neonatal outcomes in very-low-birth-weight preterm newborns: a 10-year retrospective study in a medical center. *Pediatr Neonatol.* 2012;53(3):178-83.
148. Sharma R, Hudak ML, Tepas JJ, 3rd, Wludyka PS, Marvin WJ, Bradshaw JA, et al. Impact of gestational age on the clinical presentation and surgical outcome of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2006;26(6):342-7.
149. Bertino E, Giuliani F, Prandi G, Coscia A, Martano C, Fabris C. Necrotizing enterocolitis: risk factor analysis and role of gastric residuals in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(4):437-42.

150. Cho SJ, Shin J, Namgung R. Initial Resuscitation at Delivery and Short Term Neonatal Outcomes in Very-Low-Birth-Weight Infants. *J Korean Med Sci.* 2015;30 Suppl 1(Suppl 1):S45-51.
151. Stafford IA, Rodrigue E, Berra A, Adams W, Heard AJ, Hagan JL, et al. The strong correlation between neonatal early-onset Group B Streptococcal disease and necrotizing enterocolitis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;223:93-7.
152. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2009;123(1):58-66.
153. Corbet A, Gerdes J, Long W, Avila E, Puri A, Rosenberg A, et al. Double-blind, randomized trial of one versus three prophylactic doses of synthetic surfactant in 826 neonates weighing 700 to 1100 grams: effects on mortality rate. American Exosurf Neonatal Study Groups I and IIa. *J Pediatr.* 1995;126(6):969-78.
154. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):105.
155. Zvizdic Z, Heljić S, Zvizdic D, Kalkan IB, Terzic S, Spahovic R, et al. Significant patent ductus arteriosus as independent risk factor for necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Folia Medica Facultatis Medicinae Universitatis Saraeviensis.* 2015.
156. Kordasz M, Racine M, Szavay P, Lehner M, Krebs T, Luckert C, et al. Risk factors for mortality in preterm infants with necrotizing enterocolitis: a retrospective multicenter analysis. *Eur J Pediatr.* 2022;181(3):933-9.
157. Yucel OE, Eraydin B, Niyaz L, Terzi O. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in premature, extremely low birth weight and extremely low gestational age infants. *BMC Ophthalmol.* 2022;22(1):367.
158. Stritzke AI, Smyth J, Synnes A, Lee SK, Shah PS. Transfusion-associated necrotising enterocolitis in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(1):F10-4.
159. Reese J, Scott TA, Patrick SW. Changing patterns of patent ductus arteriosus surgical ligation in the United States. *Semin Perinatol.* 2018;42(4):253-61.

160. Adams M, Bassler D, Darlow BA, Lui K, Reichman B, Hakansson S, et al. Preventive strategies and factors associated with surgically treated necrotising enterocolitis in extremely preterm infants: an international unit survey linked with retrospective cohort data analysis. *BMJ Open*. 2019;9(10):e031086.
161. Cakmak Celik F, Aygun C, Cetinoglu E. Does early enteral feeding of very low birth weight infants increase the risk of necrotizing enterocolitis? *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(4):580-4
162. Hamilton E, Massey C, Ross J, Taylor S. Early enteral feeding in very low birth weight infants. *Early Hum Dev*. 2014;90(5):227-30.
163. Kwok TC, Dorling J, Gale C. Early enteral feeding in preterm infants. *Semin Perinatol*. 2019;43(7):151159.
164. Jajoo M, Singh A, Arora N, Bhaskar V, Mandal A. Early Total Versus Gradually Advanced Enteral Nutrition in Stable Very-Low-Birth-Weight Preterm Neonates: A Randomized, Controlled Trial. *Indian J Pediatr*. 2022;89(1):25-30.
165. Zampieri N, Zamboni C, Camoglio FS. Necrotizing enterocolitis in multiple gestations: comparison with singletons. *Minerva Pediatr*. 2012;64(1):1-6.
166. Juhl SM, Hansen ML, Gormsen M, Skov T, Greisen G. Staging of necrotising enterocolitis by Bell's criteria is supported by a statistical pattern analysis of clinical and radiological variables. *Acta Paediatr*. 2019;108(5):842-8.
167. Moss RL, Kalish LA, Duggan C, Johnston P, Brandt ML, Dunn JC, et al. Clinical parameters do not adequately predict outcome in necrotizing enterocolitis: a multi-institutional study. *J Perinatol*. 2008;28(10):665-74.
168. Raba AA, O'Sullivan A, Semberova J, Martin A, Miletin J. Are antibiotics a risk factor for the development of necrotizing enterocolitis-case-control retrospective study. *Eur J Pediatr*. 2019;178(6):923-8.
169. Battersby C, Longford N, Costeloe K, Modi N, Group UKNCNES. Development of a Gestational Age-Specific Case Definition for Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(3):256-63.
170. Khalak R, D'Angio C, Mathew B, Wang H, Guilford S, Thomas E, et al. Physical examination score predicts need for surgery in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2018;38(12):1644-50.

171. Lawrence SL, Grynspan D, Chan M, Hurteau J, Nizalik CLE, Momoli F, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: a case series examining clinical diagnosis with discrepant versus concordant autopsy results. *J Perinatol*. 2020;40(6):928-34.
172. Gordon PV, Swanson JR, Clark R, Spitzer A. The complete blood cell count in a refined cohort of preterm NEC: the importance of gestational age and day of diagnosis when using the CBC to estimate mortality. *J Perinatol*. 2016;36(2):121-5.
173. Wang L, Ni SW, Zhu KR, Zhou DY, Wang Y, Wang LL. [Changes in C-reactive protein and procalcitonin levels in neonates with necrotizing enterocolitis and their clinical significance]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2018;20(10):825-30.
174. Cetinkaya M, Ozkan H, Koksall N, Akaci O, Ozgur T. Comparison of the efficacy of serum amyloid A, C-reactive protein, and procalcitonin in the diagnosis and follow-up of necrotizing enterocolitis in premature infants. *J Pediatr Surg*. 2011;46(8):1482-9.
175. Turner D, Hammerman C, Rudensky B, Schlesinger Y, Wine E, Muise A, et al. Low levels of procalcitonin during episodes of necrotizing enterocolitis. *Dig Dis Sci*. 2007;52(11):2972-6.
176. Feng W, Hou J, Die X, Sun J, Guo Z, Liu W, et al. Application of coagulation parameters at the time of necrotizing enterocolitis diagnosis in surgical intervention and prognosis. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):259.
177. Palleri E, Frimmel V, Flaring U, Bartocci M, Wester T. Hyponatremia at the onset of necrotizing enterocolitis is associated with intestinal surgery and higher mortality. *Eur J Pediatr*. 2022;181(4):1557-65.
178. Linder N, Hammel N, Hernandez A, Fridman E, Dlugy E, Herscovici T, et al. Intestinal perforation in very-low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2013;48(3):562-7.
179. Yu L, Liu C, Du Q, Ma L. Predictive Factors for Surgical Intervention in Neonates with Necrotizing Enterocolitis: A Retrospective Study. *Front Surg*. 2022;9:889321.
180. Patel RM, Josephson CD, Shenvi N, Maheshwari A, Easley KA, Stowell S, et al. Platelet transfusions and mortality in necrotizing enterocolitis. *Transfusion*. 2019;59(3):981-8.
181. Thyoka M, de Coppi P, Eaton S, Khoo K, Hall NJ, Curry J, et al. Advanced necrotizing enterocolitis part 1: mortality. *Eur J Pediatr Surg*. 2012;22(1):8-12.

182. García-González M, Pita-Fernández S, Caramés-Bouzán J. Analysis of population characteristics of infants affected by necrotising enterocolitis in a tertiary centre in the last 12 years. *Cirugía y Cirujanos (English Edition)*. 2017;85(5):411-8.
183. Maksod Yh A, Am S, H A, Mb A. Stepwise Management of Necrotizing Enterocolitis Could Improve Outcome of this Life-Threatening Disease. *Medical Reports & Case Studies*. 2016;01(02).
184. Zozaya C, Garcia Gonzalez I, Avila-Alvarez A, Oikonomopoulou N, Sanchez Tamayo T, Salguero E, et al. Incidence, Treatment, and Outcome Trends of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Multicenter Cohort Study. *Front Pediatr*. 2020;8:188.
185. Bisquera JA, Cooper TR, Berseth CL. Impact of necrotizing enterocolitis on length of stay and hospital charges in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2002;109(3):423-8.

10. EKLER

Ek-1: Olgu Rapor Formu

Antenatal özellikler:

Anne yaşı:

Akrabalık durumu:

Yardımcı üreme tekniği varlığı:

Tekil gebelik:

Çoğul gebelik:

Çoğul ise ikiz/üçüz:

Fetal Doppler USG bozukluğu:

İUGG:

Antenatal girişim:

Antenatal girişim var ise nedir?

Annede hastalık varlığı (diyabet, hipertansiyon, preeklampsi/eklampsi, hipotiroidi, kalp hastalığı, enfeksiyon, HIV/HBsAg pozitifliği, romatolojik hastalık, malignite):

EMR varlığı:

Koryoamniyonit varlığı:

Antenatal steroid uygulanması (tam kür/eksik kür):

Natal özellikler:

Gebelik haftası:

Doğum ağırlığı:

Doğum Şekli (NVY/ Sezaryen):

APGAR skoru 5. Dk :

APGAR skoru 10. Dk:

Doğumda salonunda canlandırma (PBV, entübasyon, ilaç):

Postnatal özellikler:

ENS varlığı:

Antibiyotik kullanımı:

Tedavi süresi:

RDS varlığı:

Süpfaktan kullanımı:

Solunum desteği (invaziv, noninvaziv):

Solunum desteği süresi:

PDA varlığı:

Tedavi yöntemi:

İVK varlığı:

İVK evresi:

BPD varlığı:

BPD evresi:

ROP varlığı:

ROP tedavisi:

NEK öncesi transfüzyon:

Eritrosit:

TDP:

Trombosit:

NEK öncesi cerrahi öyküsü:

Hastaların beslenme özellikleri:

İlk enteral beslenme zamanı (saat):

İlk enteral beslenme (Anne sütü / Formüla):

1. gün enteral beslenme miktarı (ml/kg/g):

3. gün enteral beslenme miktarı (ml/kg/g):

7. gün enteral beslenme miktarı (ml/kg/g):

Tam enteral beslenmeye geçiş günü:

Toplam TPN aldığı süre:

İlk dışkılama zamanı:

1. gün TPB miktarı (ml/kg/g):

3. gün TPB miktarı (ml/kg/g):

7. gün TPB miktarı (ml/kg/g):

Tanı özellikleri:

NEK tanı alma günü:

Tanı anındaki evre:

Ulaştığı en ileri evre:

Tanı aldığı anda enteral beslenme miktarı (ml/kg/g):

Tanı aldığı anda TPB miktarı (ml/kg/g):

Klinik ve fizik muayene bulguları:

Abdominal distansiyon:

Abdominal duyarlılık:

Kusma:

Emme/beslenme güçlüğü:

Beslenme intoleransı:

Midede safralı içerik:

Midede rezidü:

Karın duvarı renk değişikliği:

Barsak motilitesi varlığı:

Kapiller geri dolum uzaması:

Desatürasyon:

Entübasyon gereksinimi:

İnotrop gereksinimi:

Laboratuvar bulguları:

Beyaz küre sayısı ($\times 10^9/L$):

Hemoglobin (g/dL):

Trombosit ($\times 10^9/L$)

CRP (mg/dL):

Prokalsitonin (ng/mL)

Kan şekeri bozukluğu:

Hipoglisemi:

Hiperglisemi:

Elektrolit bozukluğu (Hipo-hipernatremi/hipo-hiperpotasemi/hipo-hiperkalsemi

/hipo hipermagnezemi):

Kan gazı pH: HCO_3 (mmol/L): BE (mmol/L):

Laktat (mmol/L):

Makroskopik kanlı gayta:

Gaytada gizli kan:

Radyolojik Bulgular:

Dilate barsak ansı:

Barsak duvarında ödem:

İncelmiş barsak ansı:

Barsak havalanmasında azalma:

Hava sıvı seviyeleri:

Barsaklarda pnömatozis intestinalis:

Portal vende gaz:

Diyafram altı serbest hava:

NEK tanısı sonrası tedavi ve sonuçlar:

Antibiyotik tedavisi:

Kan transfüzyonu:

ES:

Trombosit:

TDP:

Cerrahi tedavi:

Cerrahi evre:

Ameliyat bulguları:

Sonuç (sağ/exitus):

Ölüm nedeni:

YYBÜ yatış süresi: