

Prematüre Bebeklerde Önemli Bir Morbidite Nedeni; Nekrotizan Enterokolit: İki Yıllık Değerlendirim

An Important Cause of Morbidity in Preterm Babies; Necrotizing enterocolitis: A Two-Year Evaluation

Hülya Özdemir

Hülya Bilgen

Kıvılcım Karadeniz Cerit

Pakize Cennetoğlu

Ilgın Cebeci

Aslı Memişoğlu

Eren Özek

Öz

Amaç: Çalışmamızda, yenidoğan yoğun bakım ünitemizde izlenen 32 gebelik haftasından küçük prematüre bebeklerde nekrotizan enterokolit (NEK) gelişiminde etkili olan risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Hastanemizde, 32 gebelik haftası altında doğan bebeklerde, NEK gelişimi açısından perinatal (maternal hipertansiyon/preeklampsi, antenatal Doppler ultrasonografi anormalliği, intrauterin büyüme kısıtlılığı, uzamış/erken membran rüptürü) ve postnatal risk faktörleri değerlendirildi. Bebeğe ait demografik özellikler ve hastanede izlem süresi, solunum sıkıntısı varlığı, perinatal asfiksi, NEK tanısı almadan önce hemodinamik anlamlı patent duktus arteriosus varlığı, inotrop desteği, ventilatör desteği, kafein tedavisi, santral kateter varlığı, eritrosit transfüzyonu, kanıtlı/klinik sepsis ve beslenme durumları kaydedildi. İstatistiksel değerlendirmede IBM SPSS Statistics 21.0 programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 85 prematüre bebek alındı. Olguların doğum ağırlıkları ve gebelik haftaları sırasıyla 1190 (380-1650) g ve 29 (21-31) hafta bulundu. Olgu grubumuzda NEK sıklığı %11.7 (n: 10) saptandı. Nekrotizan enterokolit gelişen olguların doğum ağırlığı ve gebelik haftası NEK gelişmeyen olgulara göre anlamlı oranda daha düşük bulundu (p:0.005; p:0,035). Nekrotizan enterokolit gelişen olguların beşinde (%50), gelişmeyenlerin ise 12 (%16)'sinde Doppler USG anormal saptanmış olup, bu fark anlamlı idi (p:0.002). Beş olguya cerrahi laparotomi ve rezeksiyon uygulanırken, bir bebeğe yatak başı "penroz" dren takıldı. Bu olguların ortalama doğum ağırlığı ve gebelik haftası cerrahi gerekmeyenlere göre anlamlı ölçüde daha düşük saptandı (p:0.015; p:0.042). Bebeklerin %3,5'inde transfüzyon ilişkili NEK saptandı. NEK gelişen bebeklerde mortalite oranı %40 olarak bulundu.

Sonuç: Özellikle daha düşük gestasyon haftası ve çok düşük doğum ağırlığı olan prematüre bebeklerden, minimal enteral beslenmeyi tolere edemeyen, anormal Doppler bulguları olan ve kan transfüzyonu uygulanan prematüreler daha dikkatli izlenmelidir.

Anahtar kelimeler: Nekrotizan enterokolit, prematüre, risk faktörü, sıklık

ABSTRACT

Objective: In our study, we aimed to evaluate the risk factors that influenced development of necrotizing enterocolitis (NEC) in preterm babies born at a gestational age below 32 weeks who were being followed up in our neonatal intensive care unit.

Method: Babies who were born at a gestational age below 32 weeks in our hospital were evaluated in terms of perinatal (maternal hypertension/preeclampsia, antenatal Doppler US abnormality, intrauterine growth restriction, delayed/premature membrane rupture) and postnatal risk factors for the development of NEC. Demographic and clinical characteristics of the babies, in-hospital follow-up period, presence of respiratory distress, perinatal asphyxia, presence of hemodynamically patent ductus arteriosus, inotropic support, ventilator support, caffeine treatment, presence of central catheter, erythrocyte suspension, nevidenced/clinical sepsis, and nutritional status were recorded. IBM SPSS Statistics 21,0 program was used for statistical evaluation.

Results: Eighty-five preterm babies were included in our study. The birth weight and gestational weeks of the subjects were found to be 1190 (380-1650) gs and 29 (21-31) weeks, respectively. The birth weight and gestational week were found to be significantly lower in the subjects who developed necrotizing enterocolitis compared to the subjects who did not (p:0.005; p:0.035). The incidence of NEC was found to be 11.7% (n:10) in preterm babies. Doppler ultrasonography revealed abnormal findings in five of the subjects who developed NEC and in 12 of the subjects who did not develop NEC; this difference was statistically significant (p:0.002). Surgical laparotomy, and surgical resection were performed in five infants. Penrose drain was inserted in one infant at bedside. The mean birth weight and gestational week of these cases were found to be significantly lower compared to the ones who did not require surgery (p:0.015; p:0.042). In 3.5% of the babies transfusion-related NEC was detected. The mortality rate in infants who developed NEC was 40 percent.

Conclusion: Especially premature babies with lower gestational week and very low birth weight, whom cannot tolerate minimal enteral feeding, and have abnormal Doppler ultrasound findings or blood transfusion history should be monitored more carefully.

Keywords: Necrotizing enterocolitis, preterm, risk factors, incidence



© Telif hakkı İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing. Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

Alındığı tarih: 15.10.2018

Kabul tarihi: 16.10.2018

Online Yayın tarihi: 14.03.2019

Hülya Özdemir

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,

Neonatoloji Bilim Dalı,

İstanbul - Türkiye

✉ hulyazeynep@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-4867-2514

H. Bilgen 0000-0002-5698-8930

A. Memişoğlu 0000-0003-2579-9480

E. Özek 0000-0002-6419-5068

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim

Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı,

İstanbul, Türkiye

K. K. Cerit 0000-0002-1433-6993

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı,

İstanbul, Türkiye

P. Cennetoğlu 0000-0001-8963-6870

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı,

İstanbul, Türkiye

I. Cebeci 0000-0002-6982-2366

Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri

Enstitüsü, Biyoistatistik Anabilim Dalı,

İstanbul, Türkiye

GİRİŞ

Nekrotizan enterokolit (NEK) prematüre bebeklerin en sık ve en önemli gastrointestinal acillerinden biri olup, yenidoğan döneminde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir ⁽¹⁾. Nekrotizan enterokolit gelişiminde prematürelilik en önemli risk faktörü olarak görülmekle birlikte, doğum öncesi ve sonrası çeşitli nedenlerin eşlik ettiği bir durum olarak kabul edilmektedir ^(2,3). Obstetrik ve neonatal bakımdaki ilerlemelere paralel olarak aşırı düşük doğum ağırlıklı (<1,000 g) ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin (<1,500 g) yaşam şanslarının artması, NEK riski taşıyan bebeklerin artmasına neden olmaktadır ⁽¹⁻³⁾. Nekrotizan enterokolit sıklığı 1,500 g'ın altındaki bebeklerde %5-14 arasında değişmekte ve bu bebeklerin de yaklaşık %25-40'ı kaybedilmektedir ⁽⁴⁾.

Nekrotizan enterokolit gelişiminde en önemli risk faktörleri prematürelilik, düşük doğum ağırlığı, enfeksiyonlar ve formula ile beslenme olarak bildirilmektedir. Nekrotizan enterokolit ile ilgili doğum öncesi risk faktörleri arasında ise maternal hipertansif hastalıklar, maternal enfeksiyon, maternal antibiyotik ve/veya antenatal steroid kullanımı ve plasental kan akımını olumsuz etkileyen durumlar bildirilmektedir ⁽⁵⁾.

Çalışmamızda, geriye dönük olarak yenidoğan yoğun bakım ünitemizde izlenen 32 gebelik haftasından küçük prematüre bebeklerde, NEK gelişiminde etkili olan risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Hastanesinde 32 gebelik haftasının altında doğan bebeklerde, geriye dönük olarak NEK sıklığı ve NEK gelişimi açısından doğum öncesi ve doğum sonrası dönemdeki risk faktörleri değerlendirildi. Hastalık etiolojisinde başlıca perinatal risk faktörlerinden maternal hipertansiyon/preeklampsi, antenatal Doppler ultrasonografi anormallığı (ters akım, diyastol sonu akım kaybı, umbilikal arter akımında çentiklenme), intrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK), uzamış erken membran rüptürü (EMR) ve perinatal asfiksi

kaydedildi. Membranların 18 saatten uzun süre yırtılması uzamış EMR olarak kabul edildi. Bebeklere ait demografik ve klinik özellikler (doğum ağırlığı, gebelik yaşı, doğum şekli, cinsiyet, solunum sıkıntısı varlığı, NEK tanısı almadan önce hemodinamik anlamlı patent duktus arteriosus (PDA) varlığı, inotrop desteği, ventilatör desteği, kafein tedavisi, eritrosit transfüzyonu, santral kateter varlığı, kanıtli/klinik sepsis ve beslenme durumu, yoğun bakım ünitesinde izlem süresi) kaydedildi. Olgular eritrosit transfüzyonu ilişkili NEK (TİNEK) açısından da değerlendirildi. Transfüzyon ilişkili NEK, eritrosit transfüzyonu sonrası 48 saat içerisinde gelişen Evre 2a ve daha ileri NEK olarak tanımlandı ⁽⁶⁾. Ekokardiyografide LA/Ao (sol atriyum/aort kökü) $\geq 1,5$ veya duktus çapının $\geq 1,5$ mm olması hemodinamik olarak anlamlı PDA kabul edildi ⁽⁷⁾. Klinik veya laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ve etkenin gösterildiği hastalar kanıtli sepsis, klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ancak etkenin gösterilemediği hastalar klinik sepsis olarak tanımlandı ⁽⁸⁾. Nekrotizan enterokolit tanısı modifiye Bell kriterlerine göre konuldu ⁽⁹⁾.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede IBM SPSS Statistics 21,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov Testi yapılarak belirlendi. İstatistiksel değerlendirmede normal dağılıma sahip olan değişkenler için ortalama \pm standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için medyan (en düşük-en yüksek) değerleri verildi. Değişkenlerin "NEK olma durumu" ile ilişkisini incelemek amacıyla bağımsız gruplarda "t-testi, Mann-Whitney U testi, Pearson ki-kare testi, Yates Düzeltmesi ve Fisher Kesin Olasılık Testi" uygulandı İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak alındı.

BULGULAR

Değerlendirmeye 32 gebelik haftasının altındaki 85 prematüre bebek alındı. Olguların doğum ağırlıkları ve gebelik haftaları sırasıyla 1190 (380-1650) g ve 29 (21-31) hafta bulundu. Tüm olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Evre 2

Tablo 1. Tüm olguların demografik özellikleri.

	Çalışma grubu (n:85)
Gebelik haftası	29 (21-31)
Doğum ağırlığı (g)	1190 (380-1650)
Cinsiyet (K) n (%)	42 (50)
Doğum şekli (NVY) n (%)	17 (20,2)
Apgar 1. dk.	6 (0-9)
Apgar 5. dk.	7 (2-10)
Anne yaşı (yıl)	29,14±6,47
Parite	2,5 (1-11)
Çoğul gebelik n (%)	14 (16,6)
Preeklampsi n (%)	28 (33,33)
Antenatal steroid n (%)	57 (67,85)
Erken membran rüptürü n (%)	20 (23,80)
Koryoamniyonit n (%)	7 (8,33)
Antenatal Doppler usg anormallığı n (%)	17 (20,00)
İntrauterin büyüme kısıtlılığı n (%)	15 (17,85)

ve üzeri NEK 10 (%11,7) olguda gelişti. Nekrotizan enterokolit gelişen olguların doğum ağırlığı ve gebelik haftaları sırasıyla 760 (510-1540) g ve 26 (24-31) hafta olup, NEK gelişmeyen olgulara göre gebelik haftaları ve doğum ağırlıkları anlamlı ölçüde düşük bulundu (p:0,005; p:0,035) (Tablo 2). Nekrotizan enterokolit gelişen ve gelişmeyen olguların diğer risk faktörleri karşılaştırıldığında mekanik ventilatörde kalma süresi daha uzun ve minimal enteral beslenmeye başlama zamanının daha geç olduğu saptandı (p:0,031, p:0,001) (Tablo 2). Antenatal Doppler USG NEK gelişen olguların %50 (5/10)'sinde, NEK gelişmeyen olguların %16 (12/75)'sında anormal saptanmış olup, aralarında istatistiksel anlamlılık bulundu (p:0,002). Nekrotizan enterokolit gelişen olguların

Tablo 2. Nekrotizan enterokolit gelişen ve gelişmeyen olguların maternal ve klinik özellikleri.

	NEK gelişen olgular n: 10	NEK gelişmeyen olgular n: 75	p
Gebelik haftası	26 (24-31)	30 (23-31)	0,035
Doğum ağırlığı (g)	760 (510-1540)	1315 (380-1650)	0,005
Cinsiyet (K) n (%)	4 (40,00)	38 (50,66)	0,518
Doğum şekli (C/S) n (%)	9 (90,00)	58 (77,33)	1,000
Apgar 1. dk.	4 (0-8)	6 (0-9)	0,880
Apgar 5. dk.	7 (3-8)	8 (3-10)	0,349
Anne yaşı (yıl)	30,00± 6,61	28,48±6,43	0,676
Parite	4 (1-11)	2 (1-8)	0,053
Çoğul gebelik n (%)	3 (30,00)	12 (16,00)	0,744
Preeklampsi/maternal hipertansiyon n (%)	4 (40,00)	24 (32,00)	1,000
Uzamış erken membran rüptürü n (%)	5 (50,00)	15 (20,00)	0,121
Antenatal antibiyotik kullanımı	4 (40,00)	28 (37,33)	1,000
Koryoamniyonit n (%)	1 (10,00)	6 (8,00)	0,491
Antenatal steroid alımı n (%)	6 (60,00)	51 (68,00)	0,320
Antenatal Doppler USG anormallığı n (%)	5 (50,00)	12 (16,00)	0,002
Geç kord klempleme	3 (30,00)	7 (9,33)	0,228
Kord kan gazı pH	7,29 (7,17-7,4)	7,3 (6,90-7,39)	0,322
Perinatal asfiksi	0	2 (2,66)	0,754
İntrauterin büyüme kısıtlılığı n (%)	3 (30,00)	12 (16,00)	0,405
Kanıtli sepsis n (%)	1 (10,00)	10 (13,33)	0,835
Klinik sepsis n (%)	3 (30,00)	19 (25,33)	0,543
Göbek kateterizasyonu n (%)	10 (100,00)	58 (77,33)	0,241
Respiratuvar distres sendromu n (%)	9 (90,00)	43 (57,33)	0,950
Ventilatör desteği n (%)	9 (90,00)	43 (57,33)	0,095
Mekanik ventilasyon günü	11 (0-90)	1 (0-70)	0,031
İnotrop desteği	4 (40,00)	17 (22,66)	0,455
Patent duktus arteriozus n (%)	6 (60,00)	28 (37,33)	0,308
İntraventriküler kanama n (%)	2 (20,00)	12 (16,00)	1,000
Kafein n (%)	3 (30,00)	32 (42,66)	0,388
Bronkopulmoner displazi n (%)	2 (20,00)	8 (10,66)	0,862
Minimal enteral beslenmeye başlama zamanı (gün)	2 (1-23)	1 (1-12)	0,001
Tam enteral beslenmeye geçiş zamanı (gün)	24 (0-103)	14 (4-68)	0,112
Yatış süresi (gün)	67 (13-182)	41 (9-210)	0,092
Mortalite	4 (40,00)	12 (16,00)	0,208

beşinde uzamış EMR, birinde ise koryoamniyonit saptanmış olup, NEK gelişmeyen olgularla aralarında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,121; p:0,491). Respiratuvar distres sendromu, hemodinamik anlamlı PDA, kanıtlı/klinik sepsis gelişimi, kateter uygulaması, anne sütü ile beslenme ve kafein tedavisi açısından iki grup karşılaştırıldığında yine anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Nekrotizan enterokolit gelişen olguların altısı 28 gebelik haftasının, sekizi 1000 g'ın altındaydı. Bu olguların etiyolojisi değerlendirildiğinde, beşinde antenatal Doppler USG anormalliği, birinde koryoamniyonit, birinde kanıtlı sepsis (*Acinetobacter baumannii*), üçünde transfüzyon ilişkili NEK ve klinik sepsis saptandı.

Modifiye Bell kriterlerine göre olgularımızın altısına Evre 3, dördüne ise Evre 2a NEK tanısı konuldu. Evre 3 NEK geliştiren beş olguya cerrahi laparotomi ve rezeksiyon uygulanırken, bir bebeğe yatak başı "penröz" dren takıldı. Evre 3 NEK gelişen olguların ortalama doğum ağırlığı ve gebelik haftaları sırasıyla 662,1±95,3 g ve 26 (24-29) hafta olup, cerrahi gerekemeyenlere göre istatistiksel anlamlılıkta daha düşüktü (p:0,015; p:0,042). Nekrotizan enterokolit gelişen on bebeğin dördü kaybedildi (Evre 3 n:3; Evre 2a n:1). Cerrahi uygulanan olgulardan ikisi çoklu organ yetmezliği, biri sepsis, cerrahi uygulanmayan bir olgumuz yine sepsis nedeniyle kaybedildi. Kliniğimizde 1500 g'ın altında prematürelere NEK'e bağlı mortalite oranı %40 olarak saptandı.

TARTIŞMA

Nekrotizan enterokolit yenidoğanda en sık görülen gastrointestinal acillerden biri olup, genellikle çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde görülmektedir⁽¹⁰⁾. Sıklığı merkezden merkeze farklılık göstermekle birlikte, 1,500 g'ın altındaki prematüre bebeklerde %5-14 aralığında değişen oranlar bildirilmektedir⁽¹¹⁻¹³⁾. Ülkemizde 1,500 g'ın altındaki bebeklerde NEK sıklığı %11 olarak bildirilmiştir^(14,15). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 1,500 g'ın altındaki prematüre bebeklerde NEK sıklığı %11,7 olarak bulunmuştur. Nekrotizan enterokolitin 1,000 g ve 28 gebelik haftasının altındaki bebeklerdeki sıklığının ise

%5-22 arasında değiştiği ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerden yaklaşık beş kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir^(16,17). Çalışmamızda, 1,000 g'ın altındaki bebeklerde ise sıklık benzer şekilde %22,8 (8/35) olarak saptanmıştır.

Nekrotizan enterokolit tek bir hastalık olmayıp, intestinal hasar ile sonuçlanan patogenezi tam olarak aydınlatılamamış bir ortak son yol hastalığıdır⁽¹⁰⁾. Bu kompleks sendromun etiyolojisinde prematürelilik, perinatal asfiksi ve antenatal umbilikal arter Doppler USG'sinde anormallik, intestinal iskemi, immatür intestinal sistem, bakteriyel kolonizasyon ve sepsis gibi birçok durum risk faktörü olarak kabul edilmektedir⁽¹⁸⁾.

Antenatal Doppler USG'de anormalliği olan prematürelere NEK için özel risk grubunu oluşturmaktadır. Çalışmalar NEK ve umbilikal arterde ters akım veya diastol sonu akımın yokluğu arasında ilişki olduğunu göstermiştir⁽¹⁸⁾. Çalışmamızda da, anormal antenatal Doppler USG, NEK gelişen olgularda anlamlı ölçüde daha yüksek oranda (%50) saptandı. Preeklampsi ve gebeliğe bağlı gelişen hipertansiyonun, prematüre bebeklerde NEK için önemli bir risk faktörü olabileceği bildirilmektedir⁽¹⁹⁻²¹⁾. Nekrotizan enterokolit gelişen ve gelişmeyen olgularımızda maternal hipertansiyon/preeklampsi sıklığı açısından anlamlı fark saptamadık.

Nekrotizan enterokolit patogenezinde postnatal sistemik infeksiyon veya inflamasyonun rolü olduğu bilinmektedir⁽¹⁸⁾. Ancak prenatal dönemde gelişen histolojik veya klinik koryoamniyonitin katkısı net olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda, NEK ve koryoamniyonit arasında ilişki bildirilirken, bazılarında klinik koryoamniyonit ve hatta funisitle dahi ilişki olmadığı rapor edilmiştir^(5,22). Çalışmamızda, NEK gelişen olgularımızın yalnızca birinde koryoamniyonit saptanmış olup, gruplar arasında fark bulunmamıştır.

Postnatal dönemde gelişen infeksiyon açısından NEK gelişen olgularımızı değerlendirdiğimizde, NEK öncesinde bir bebekte kanıtlı sepsis, üç bebekte ise klinik sepsis saptanmıştır. Kanıtlı sepsisi olan olgunun kan kültüründe *Acinetobacter baumannii* üremiş olup, sepsise ikincil olarak kaybedilmiştir. Klinik sepsis tanısı alan üç bebek ise NEK tanısı öncesindeki 48 saat

içinde eritrosit transfüzyonu da almış olan olgulardı. Son zamanlarda çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde eritrosit transfüzyonunun NEK ile ilişkisi gündeme gelmiş, ancak neden/sonuç ilişkisi net olarak gösterilememiştir ⁽²³⁾. NEK başlangıcı ile transfüzyon zamanı arasında bir ilişki bildirilmiştir. Transfüzyon ilişkili NEK, eritrosit transfüzyonundan sonraki 48 saat içerisinde gelişen Evre 2a ve daha ileri NEK olarak tanımlanmıştır ⁽²³⁾. Sonuç olarak, bu üç olguda birden fazla nedenin bir arada olduğu, NEK gelişiminin tek bir faktöre bağlanamayacağı düşünülmüştür.

Nekrotizan enterokolitin beslenme ile ilişkili olduğu ve anne sütü ile beslenenlerde NEK'in belirgin oranda azaldığı gösterilmiştir ^(24,25). Nekrotizan enterokolit gelişen olgularımızın tümüne anne sütü başlanmış olup, altı olguda intolerans bulguları nedeniyle beslenme ilerletilememiş, dört olgu ise NEK öncesinde anne sütü ile tam enteral beslenmekteydi. Çalışma grubumuzda tüm bebekler ağırlıklı olarak anne sütü ile beslendiğinden, formula ile beslenme karşılaştırılamamıştır.

Prematüre bebeklerde kafein, apne sıklığını, intermittan hipoksiyi azaltmakta, mekanik ventilatördeki bebeğin ekstubasyonunu kolaylaştırmakta, bronkopulmoner displaziye ve PDA sıklığını azaltmaktadır ^(26,27). Prematürelde erken başlanan kafeinin NEK ile ilişkisi konusunda çelişkili görüşler vardır ⁽²⁸⁻³⁰⁾. Çalışmamızda, NEK ile kafein kullanımı arasında ilişki bulunamamıştır.

Hemodinamik anlamlı PDA mezenterik dolaşımı etkilediğinden özellikle küçük prematürelde tanımlanmalı ve tedavi edilmelidir ⁽⁷⁾. Çalışmamızda, NEK tanısı alan olgularımızın altısına tanı almadan önce hemodinamik anlamlı PDA tanısı konulmuş ve beşine medikal tedavi, birine ise duktus ligasyonu uygulanmıştır. Nekrotizan enterokolit geliştiren olgularda, gelişmeyenlere göre, hemodinamik anlamlı PDA sıklığı daha fazla olmakla beraber, istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda, literatüre benzer şekilde, NEK gelişen olgularda mekanik ventilasyon süresi daha uzun bulunmuştur. Bu durum bu bebeklerin daha immatür ve buna bağlı sorunlarının daha fazla olmasına bağlanmıştır ⁽³¹⁾.

Nekrotizan enterokolitin başlangıcının gebelik

haftası ile ters orantılı olduğu bilinmektedir ⁽³²⁾. Stoll ve ark. ⁽³³⁾ 30 hafta ve altında doğan bebeklerde ortalama NEK gelişme gününü 20,2 gün; 31-33 haftalarda 13,8 gün; 34 hafta ve üstünde ise 5,4 gün olarak bildirmişlerdir. Olgularımızda NEK gelişme günü ortalama 22,9±9,4 olup, cerrahi gerektiren olguların NEK gelişme günü gerekemeyenlere göre istatistiksel anlamlılıkta daha kısa bulundu (12,1±2,5 gün; 21,0±12,4 gün). Cerrahi girişim uygulanan beş olgunun dördünde antenatal Doppler USG anormal olup, literatürde de bu olgularda yaşamın erken döneminde NEK gelişebileceği bildirilmiştir ⁽¹⁸⁾.

Nekrotizan enterokolit gelişen bebeklerin yaklaşık %20-40'ına laparotomi, bağırsak rezeksiyonu ve ostomiye içeren acil cerrahi müdahale gerekmektedir ⁽³⁴⁾. Cerrahi işleme bağlı mortalite oranı %50 kadar yüksek olabilir ⁽³⁴⁾. Cerrahi girişim uygulanan olgularımızın hepsi Evre 3 NEK olup, olgularımızda cerrahi işleme bağlı ölüm gözlenmemiştir. Gebelik haftası çok küçük ve genel durumu kötü olan ve yatak başı "penröz" dren takılan bir bebek ise işlem sonrasında kaybedilmiştir.

SONUÇ

Nekrotizan enterokolit çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde halen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Olgu grubumuzda daha düşük gestasyon haftasına sahip ve çok düşük doğum ağırlığı olan ve minimal enteral beslenmeyi tolere edemeyen, anormal Doppler bulguları olan ve kan transfüzyonu uygulanan prematür bebekler daha dikkatli izlenmelidir. Nekrotizan enterokolite bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılması için ilk koşul iyi prenatal bakım verilmesi ve prematürünün önlenmesidir. Bununla birlikte, doğum salonunda uygun yaşam desteğinin verilmesi, yoğun bakım ünitesinde uygun dolaşım ve solunum desteğinin sağlanması, enfeksiyondan korunma ve anne sütü ile beslenme morbidite ve mortalitede azalmayı sağlayacak diğer önlemlerdir.

KAYNAKLAR

1. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. Lancet

- 2006;368:1271-83.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69525-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69525-1)
2. Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson AB, Clandinin MT. Necrotizing enterocolitis: A multifactorial disease with no cure. *World J Gastroenterol.* 2008;14:2142-61.
<https://doi.org/10.3748/wjg.14.2142>
 3. Henry MC, Moss RL. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2008;17:98-109.
<https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2008.02.005>
 4. Cuna AC, Reddy N, Robinson AL, Chan SS. Bowel ultrasound for predicting surgical management of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Radiol.* 2018;48:658-66.
<https://doi.org/10.1007/s00247-017-4056-x>
 5. 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;58:57-62.
<https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.01.005>
 6. Gephart SM. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis: evidence and uncertainty. *Adv Neonatal Care.* 2012;12:232-6.
<https://doi.org/10.1097/ANC.0b013e31825e20ee>
 7. Benitz WE; Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2016;137(1).
<https://doi.org/10.1542/peds.2015-3730>
 8. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ (eds). *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant (7th ed)*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:222-75.
<https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-6400-8.00006-7>
 9. 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;187:1-7.
<https://doi.org/10.1097/00006558-197801000-00001>
 10. Patel AL, Panagos PG, Silvestri JM. Reducing Incidence of Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2017;44:683-700.
<https://doi.org/10.1016/j.clp.2017.05.004>
 11. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, Lacorte M, et al; Members of the Vermont Oxford Network. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics.* 2002;110:143-51.
<https://doi.org/10.1542/peds.110.1.143>
 12. Sankaran K, Puckett B, Lee DS, Seshia M, Boulton J, Qiu Z, et al; Canadian Neonatal Network. Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:366-72.
<https://doi.org/10.1097/00005176-200410000-00012>
 13. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Pendray M, Synnes A, Whyte R, et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996-1997. *Pediatrics* 2000;106:1070-9.
<https://doi.org/10.1542/peds.106.5.1070>
 14. Tayman C, Tonbul A, Uras N, Kahveci H, Köseoğlu B, Mansur Tatlı MM. Preterm bebeklerde nekrotizan enterokolit için risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *J Curr Pediatr.* 2011;9:7-13.
 15. Kavuncuoğlu S, Yıldız EA, Çelik N, Çetindağ F, Sander S, Payaslı M, et al. Prematüre bebeklerde önemli bir morbidite nedeni; nekrotizan enterokolit: dokuz yıllık çalışmanın sonuçları. *JOPP Derg.* 2013;5(1):13-20.
<https://doi.org/10.5222/JOPP.2013.013>
 16. Rees CM, Eaton S, Pierro A. National prospective surveillance study of necrotizing enterocolitis in neonatal intensive care units. *J Pediatr Surg.* 2010;45:1391-7.
<https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2009.12.002>
 17. 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):F182-9.
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313880>
 18. Kamoji VM, Dorling JS, Manktelow B, Draper ES, Field DJ. Antenatal umbilical Doppler abnormalities: an independent risk factor for early onset neonatal necrotizing enterocolitis in premature infants. *Acta Paediatr.* 2008;97:327-31.
<https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00671.x>
 19. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-99.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71003-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71003-5)
 20. Perger L, Mukhopadhyay D, Komidar L, Wiggins-Dohlvik K, Uddin MN, Beeram M. Maternal pre-eclampsia as a risk factor for necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29:2098-103.
<https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1076386>
 21. 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:e11739.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011739>
 22. Been JV, Lievens S, Zimmermann LJ, Kramer BW, Wolfs TG. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr.* 2013;162:236-42.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.07.012>
 23. Singh R, Visintainer PF, Frantz ID, Shah BL, Meyer KM, Favila SA, et al. Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants. *J Perinatol.* 2011;31:176-82.
<https://doi.org/10.1038/jp.2010.145>
 24. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and necrotizing enterocolitis. *Lancet* 1990;336:1519-23.
[https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)93304-8](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)93304-8)
 25. Neu J. Necrotizing enterocolitis. The search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatr Clin North Am.* 1996;43:409-32.
[https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(05\)70413-2](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(05)70413-2)
 26. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2006;354:2112-21.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa054065>
 27. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2007;357:1893-902.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa073679>
 28. Lampkin SJ, Turner AM, Lakshminrusimha S, Mathew B, Brown J, Fominaya CE, et al. Association between caffeine citrate exposure and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70:603-8.
<https://doi.org/10.2146/ajhp120457>
 29. Cox C, Hashem NG, Tebbs J, Bookstaver PB, Iskorsky V. Evaluation of caffeine and the development of necrotizing enterocolitis. *J Neonatal Perinatal Med.* 2015;8:339-47.
<https://doi.org/10.3233/NPM-15814059>
 30. Lodha A, Seshia M, McMillan DD, Barrington K, Yang J, Lee SK, et al; Canadian Neonatal Network. Association of early

caffeine administration and neonatal outcomes in very pre-term neonates. *JAMA Pediatr.* 2015;169:33-8.

<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.2223>

31. Shankaran S, Johnson Y, Langer JC, Vohr BR, Fanaroff AA, Wright LL, et al. Outcome of extremely low birthweight infants at highest risk: gestational age \leq 24 weeks, birthweight $<$ 750 g and 1-minute Apgar \leq 3. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(4):1084-91.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.05.032>
32. Lui K, Nair A, Giles W, Morris J, John E. Necrotizing enterocolitis in a perinatal centre. *J Paediatr Child Health* 1992;28:47-9.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.1992.tb02616.x>
33. Stoll BJ, Kanto WP Jr, Glass RI, Nahmias AJ, Brann AW Jr. Epidemiology of necrotizing enterocolitis: a case control study. *J Pediatr.* 1980;96:447-51.
[https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(80\)80696-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(80)80696-2)
34. Gregory KE, Deforge CE, Natale KM, Phillips M, Van Marter LJ. Necrotizing enterocolitis in the premature infant: neonatal nursing assessment, disease pathogenesis, and clinical presentation. *Adv Neonatal Care* 2011;11:155-64.
<https://doi.org/10.1097/ANC.0b013e31821baaf4>