

# Prematüre Bebeklerde Önemli Bir Morbidite Nedeni; Nekrotizan Enterokolit: Dokuz Yıllık Çalışmanın Sonuçları

## Necrotizing Enterocolitis; An Important Morbidity In Premature Infants: Results of A 9 Year Study

Sultan KAVUNCUOĞLU, Esin Yıldız ALDEMİR, Nida ÇELİK, Ferhan ÇETİNDAG, Serdar SANDER, Müge PAYASLI, Sibel ÖZBEK

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitemizin Nekrotizan Enterokolit (NEK) sıklığını, anne ve bebeğe ait risk faktörlerini ve bu faktörlerin NEK gelişimine ve mortaliteye etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2002-Ağustos 2010 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yatarak takip edilen ve NEK tanısı olan 332 yenidoğanın verileri retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Yenidoğan yoğun bakım ünitemizin NEK sıklığı %3.8 idi. Olguların 5'i term, 327'si preterm olup, ortalama doğum ağırlığı 1265±338 gr (540-2490) ve ortalama gebelik haftası (GH) 30.9±2.7 hafta (20-38) idi. En önemli risk faktörleri perinatal asfiksi (PNA), ağır RDS, ventilatör tedavisi, umbilikal kateter uygulaması ve aminofilin kullanımı idi. NEK'li olgularda kanıtlanmış sepsis oranı %9 olup, gram negatif bakteriler en sık etkeni. Bir olguda *Brusella* tanımlandı. Trombositopeni sıklığı %32.5 olup, ileri evrelerde anlamlı yüksekti. Bin g'ın altındaki prematürelerin semptomlarının başlama yaşı geç (14-28 gün), hastanede yatış süreleri uzun cerrahi tedavi ve mortalite oranları yüksekti. Yirmi dört hastaya cerrahi girişim yapıldı. Cerrahi mortalite 6 (%24), toplam mortalite 37 (%11) bulundu.

**Sonuç:** Nekrotizan enterokolit 32 haftanın altındaki çok riskli prematürelerin önemli bir hastalığı olup, yaşam süresi arttıkça yoğun bakım ünitelerinde bu morbidite sorun olmaya devam edecektir.

### SUMMARY

**Objective:** To evaluate the frequency of necrotizing enterocolitis, intrinsic risk factors associated with newborns and mothers, and effects of these factors on the development of NEC and related mortality in our newborn intensive care unit.

**Material and Methods:** Three hundred and thirty two newborns admitted to our intensive care unit with the diagnosis of NEC between January 2002 and August 2010 were evaluated retrospectively.

**Results:** The frequency of NEC in our NICU was found as 3.8 percent. Only 5 of the subjects were term, and remaining 327 were preterm infants. The mean birth weight and gestational age of the preterm infants were 1265±338 g and 30.9±2.7 weeks respectively. The most important risk factors for NEC were perinatal asphyxia, severe RDS, ventilatory treatment, umbilical catheterization and use of aminophylline. In cases with NEC, proven sepsis rate was 9% and the gram negative bacteria were found as the most common organisms in these cases. Frequency of thrombocytopenia was 32.5% which was significantly higher in cases with severe NEC. In preterm infants with birth weights of <1000 grams, onset of symptoms was delayed (14-28 days), the duration of hospital stay was longer and rates of surgical treatment and mortality were higher which were all statistically significant. A total of 24 infants were treated surgically. Surgical, and overall mortality rates were 24% and 11%, respectively.

**Conclusion:** Necrotizing enterocolitis is an important disease of high risk prematures below 32 weeks of ages, and this morbidity will continue to be a problem of intensive care units as the survival rates of very premature infants increase.

**Anahtar kelimeler:** prematüre, NEK, mortalite

**Key words:** prematurity, NEC, mortality

**Alındığı tarih:** 16.11.2012

**Kabul tarihi:** 02.01.2013

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Sultan Kavunçuoğlu, Barış Mah. Gazi Sok. No: 3/54 Adakent- Beylikdüzü, İstanbul

**e-posta:** aldemiresin@gmail.com

## GİRİŞ

Nekrotizan enterokolit (NEK) preterm bebeklerde sık görülen bağırsakların kısmi veya tam iskemisi ile karakterize ciddi bir gastrointestinal sistem hastalığıdır <sup>(1,4)</sup>. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen bebeklerin %1-10'unda gelişmekte olup, olguların %90'ı preterm, %10'u term bebeklerdir <sup>(4,5)</sup>. Nekrotizan enterokolit sıklığı azalan doğum ağırlığı ve GH ile ters orantılı olarak artmaktadır. Cinsiyet ile NEK arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır <sup>(4)</sup>. Epidemiyolojik çalışmalarda hastalık siyah ırkta daha sık olup, bu durum kötü prenatal bakım ve izlemi ile ilişkilendirilmiştir <sup>(6,7)</sup>. Sosyoekonomik durum ve mevsimler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır <sup>(4,8,9)</sup>.

Birçok araştırmacı tarafından NEK'in patogenezi multifaktoriyel olarak tanımlansa da sıklıkla formula ile beslenme, hipoksik iskemik hasar, perinatal asfiksi, umbilikal kateter uygulanması, polisitemi, siyanotik kalp hastalıkları, patent duktus arteriosus (PDA), superior mezenter arter akımını azaltıcı ilaçlar, maternal preeklampsi, şok, hipotermi, anemi, trombositoz, patolojik bakterilerle kolonizasyon, inflamatuvar mediatörler (Tümör nekroz faktör -alfa, trombosit aktive edici faktör) ile ilişkili olduğu belirtilmiştir <sup>(4,5,10)</sup>. Sıklıkla bağırsağın terminal ileum bölgesi tutulur <sup>(11)</sup>.

Nekrotizan enterokolitte safralı kusma, abdominal distansiyon, kanlı gaita, gastrik rezidü, batında gerginlik ve renk değişikliği, apne gibi semptom ve bulgular ön plandadır. Nötropeni, trombositopeni, hiperglisemi, metabolik asidoz, C-reaktif protein (CRP) düzeyinde yükselme, beyin omirilik sıvısı (BOS), idrar ve kan kültürlerinde üreme görülebilir <sup>(1,5,12,13)</sup>. Semptomların başlangıç zamanı genellikle 3-10. günler arasında olmakla beraber 24. saatte veya 3. ayda bildirilen olgular rapor edilmiştir <sup>(14)</sup>.

Nekrotizan enterokolit şüphesi olan olgularda en erken radyolojik bulgu intestinal ileus olup, bağırsak duvarında gaz görünümü (pnömatozis intestinalis) spesifik bir bulgudur. İntestinal nekrozis ve/veya perforasyon hastalığın en ciddi komplikasyonudur <sup>(4,13)</sup>. Cerrahi tedavi gereken olgularda mortalite oranı %16-42 olarak

bildirilmiştir. Yaşayanlarda da kısa bağırsak sendromu, bağırsak daralması, total parenteral nutrisyona bağlı kolestaz, beslenme sorunları gelişebilir <sup>(11)</sup>. Bu çalışmamızda; yenidoğan yoğun bakım ünitemizin dokuz yıllık dönemindeki NEK sıklığını, anne ve bebeğe ait risk faktörlerini ve bu faktörlerin NEK gelişimine ve mortaliteye etkilerini, cerrahi tedavi sonuçlarını değerlendirmeyi ve sunmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2002-Ağustos 2010 tarihleri arasında 2. ve 3. düzey yenidoğan yoğun bakım ünitemizde izlenen NEK tanısı olan 332 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Otuz yedi GH'nın altındaki yenidoğanlar prematüre olarak kabul edildi. Gebelik haftası tanımında yeni Ballard skoru kullanıldı <sup>(15)</sup>. Otuz iki hafta ve/veya 1500 g altı çok düşük doğum ağırlığı, 28 hafta ve/veya 1000 g altı aşırı düşük doğum ağırlığı olarak tanımlandı. Nekrotizan enterokolit tanımında modifiye Bell kriterleri kullanıldı <sup>(16)</sup>.

Hastalık etiyojisinde başlıca perinatal risk faktörlerinden; plasenta dekolmanı, erken membran rüptürü (EMR) ve perinatal asfiksi sorgulandı ve kaydedildi. Membranların 18 saat üzerinde yırtılması EMR olarak kabul edildi <sup>(17)</sup>. Bebeğe ait demografik özelliklerden doğum yeri ve şekli, doğum ağırlığı ve GH, cinsiyet, yoğun bakım ünitesinde izlem ve süresi, solunum sıkıntısı varlığı, ventilatör desteği, aminofilin tedavisi ve santral kateter uygulaması, kan değişim öyküsü, sepsis varlığı, beslenme durumu, semptomların başlama tarihi belirlendi.

Apgar skorunun 5. dk'da 6'dan düşük olması, kordon kan gazı veya doğumdan sonra bir saat içinde bakılan kan gazında metabolik asidoz olması, geç ağlama ve solunumun geç başlaması veya doğumda resüsitasyona gereksinim duyulması, ensefalopati varlığı (letarji/stupor, hipotoni, emme refleksinin olmaması veya zayıflığı), multiorgan tutulumunun olması (ensefalopati ve en az bir diğer organ tutulumu) hipoksik ensefalopati olarak tanımlandı.

Patent ductus arteriosus (PDA) tanısı için 1000

g'in altındaki bebeklere yaşamın ilk 24-72 saatleri arasında ekokardiyografi yapıldı. Hemodinamik olarak anlamlı PDA tanısı için LA/Ao oranı (sol atriyum/aort kökü)  $\geq 1,4$  veya duktus çapı  $\geq 1,4$  mm olması ölçütleri arandı. Klinik olarak anlamlı PDA tanısı içinse üfürüm, hiperaktif prekordiyum, hipotansiyon, solunumda bozulma, takipne ve apne varlığı sorgulandı<sup>(18)</sup>.

Nekrotizan enterokolitin klinik tanısında; abdominal distansiyon, gastrik rezidü, safralı kusma, gaitada apaçık veya gizli kan varlığı, beslenme intoleransı gibi bulgular araştırıldı. Tanımlanan hastalara 6-12 saat ara ile ayakta direkt batın grafisi çekildi.

Hemotokrit %65 üzeri polistemi, ilk haftada %40'ın altı, 2. haftadan sonra ise %30'un altı hemotokrit anemi,  $<150.000/\text{mm}^3$  trombosit sayısı trombositopeni,  $>15.000/\text{mm}^3$  lökosit sayısı lökositoz,  $<5000/\text{mm}^3$  lökosit ise lökopeni olarak tanımlandı. Akut faz reaktanı olarak CRP kullanıldı. Kan kültürleri BACTEC yöntemi ile (BACTEC 9240 cihazı becton Dickinson, Germany) değerlendirildi.

Sepsis tanısı klinik bulgular ve laboratuvar göstergelerinde lökositoz, lökopeni, trombositopeni varlığı, CRP yüksekliği ve/veya hemokültürde üreme olmasına göre konuldu. Kan gazı değerlerinden PH:7.35-7.45,  $\text{PCO}_2$ :45 mmHg,  $\text{HCO}_3$ :22-24 meq/Lt değerlerinin dışındakiler anormal kabul edildi. Nekrotizan enterokolitli olguların evrelerine göre dağılımı sorgulandı, evreleme ile hastanede yatış süresi ve mortalite karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizde; NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel

metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran) yanısıra verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t test; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde ve iki grup değerlendirmelerinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi ve Fisher's Exact ki-kare test kullanıldı. Anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Ocak 2002-Ağustos 2010 tarihleri arasında 8666 preterm izlendi. Hastanemiz yoğun bakım ünitesinde 332'sine NEK tanısı kondu, sıklık % 3.8 olarak saptandı. Olguların 5'i term, 327'si pretermdi, Doğum şekli değerlendirildiğinde 332 olgunun % 31'i normal vajinal yol ile, % 69'u C/S ile doğmuştu, % 56 (n:183)'sı kız, % 44 (n:149)'ü erkekti. Olguların en düşük doğum ağırlığı 520 g, en yüksek doğum ağırlığı 2440 g olup, ortalama ağırlık  $1265\pm338$  g idi. Çalışmaya alınanların en düşük GH'sı 20, en yüksek GH'sı 38 olup, ortalama  $30.9\pm2.7$  hafta idi. Olguların %75'i 32 GH altında ve 1500 g'dan küçüktü. Doğum ağırlığı ve GH'sına göre ünitemizde izlenen tüm hastalar ve NEK sıklıkları Tablo 1'de gösterildi.

Maternal özelliklere bakıldığında annelerin %12'sinde EMR, %3.3'ünde plasenta dekolmanı olduğu gözlemlendi.

Olgularda perinatal risk faktörleri plasenta dekolmanı, EMR, asfiksi olarak sıralanırken, neonatal risk faktörlerinden ağır RDS, ventilatör tedavisi, aminofilin kullanımı ve kateter uygulaması en önemli faktörlerdendi (Tablo 2).

Tablo 1. Olguların GH ve doğum ağırlıklarına göre dağılımı.

Gebelik haftası	Toplam hasta sayısı	NEK'li olgu sayısı	%	Doğum ağırlığı (gram)	Toplam hasta sayısı	NEK'li olgu sayısı	%
<28	651	116	17.8	<1000	735	107	14.5
28-31	1215	136	11.2	1000-1500	2468	146	6
32-37	6800	75	1.1	1501-2000	3857	68	1.7
> 37	21854	5	0.02	>2001	23460	11	0.04

**Tablo 2. Perinatal ve neonatal risk faktörleri.**

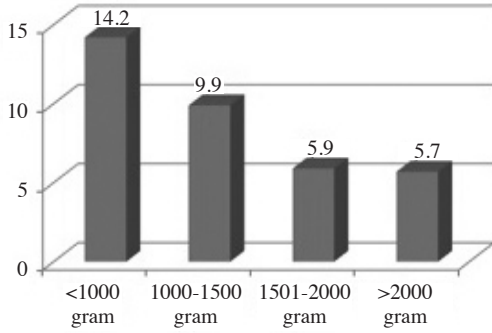
Risk faktörleri	Olgu sayısı	%
Ventilatör desteği	121	36.4
Ağır RDS*	96	28.9
Aminofilin kullanımı	89	26.8
Kateter uygulanması	79	23.8
Perinatal asfiksi	74	22.3
EMR**	39	11.7
Sepsis (Kültür +)	30	9
PDA***	24	7.2
Polistemi	16	4.8
Plesenta dekolmanı	11	3.3
Kan değişimi	7	2.1

\*RDS: Respiratuar distres sendromu

\*\*EMR: Erken Membran Rüptürü

\*\*\*PDA: Patent Duktus Arteriosus

■ Ortalama Semptom çıkış günü

**Şekil 1. Doğum ağırlığına göre semptomların başlangıç zamanının karşılaştırılması.**

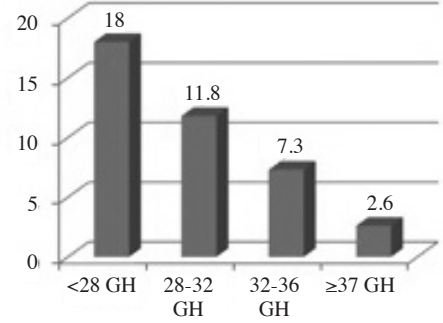
P&lt;0,05 One Way Anova

Enteral beslenmeye başlama zamanı 0-28 gün arasındaydı. Beslenme tiplerine bakıldığında; olguların %15'i yalnızca anne sütü, %50'si yalnızca formula, %17'si anne sütü ve formula ile beslenirken, %18'i ise hiç beslenmeden NEK tanısı almıştı.

Olguların semptomlarının başlama zamanı 1-55 gün arasında değişmekteydi. Bin beş yüz g altında ve/veya 1000 g altındaki prematürelde ortalama 10 ve 14 günde semptomatik olurken, büyük prematürelde bu durum ortalama 6 gün olarak bulundu. 1500 g altındakilerle büyük prematürelde arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05), (Şekil 1).

Semptom başlangıç zamanı ile GH karşılaştırıldığında; GH azaldıkça semptomların başlama zamanının geciktiği gözlemlendi (p:0.003), (Şekil 2).

■ Semptomların başlama zamanı (gün)

**Şekil 2. Gestasyon yaşına göre semptomların başlangıç zamanı.**

P = 0,003 One Way Anova

Olguların NEK başlangıcındaki laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde, %35.2 (n:111)'sinde trombositopeni, % 32 (n:101)'sinde anemi, %4.4 (n:14)'ünde polistemi saptandı. Evreleme ile laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında evreleme arttıkça trombositopeni sıklığının arttığı gözlemlendi (p<0.05). Anemi ve polistemi varlığı ile evreleme arasında ilişki saptanmadı (p>0.05), (Tablo 3).

Nekrotizan enterokolitli olguların kan kültürleri incelendiğinde; hastaların %9 (n:30)'unda üreme saptandı. Üreyen mikroorganizmalar irdelendiğinde; %33'ünde *Candida albicans*, %16,5'ünde *Klebsiella pneumonia*, %16,5'ünde metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokoklar (MRKNS), % 13.2'sinde *Serratia marcescens*, % 6.6'sında *Pseudomonas aeruginosa*, % 3.3'ünde *Escherichia coli*, %6.6'sında enterokoklar idi.

Gebelik haftasına göre hastanede yatış süreleri sırasıyla (ort.±gün); <28 GH:61±3 gün, 28-31 GH:45±5 gün, 32-36 GH:26±11, ≥37 GH:22±10 bulundu. Yatış süreleri karşılaştırıldığında GH azaldıkça yatış süresinin arttığı görüldü.

Olgular evrelerine göre ayrıldığında %65'inin evre 1 NEK olduğu görüldü. Evreleme ile GH ve doğum ağırlıkları arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4).

Klinik seyirde hastaların 34 (% 10)'üne cerrahi tedavi yapıldı. Cerrahi girişim olarak 9 (% 26,5) hastaya peritoneal drenaj, 25 (% 73,5) hastaya

**Tablo 3. Evreleme ile hematolojik parametrelerin karşılaştırılması.**

Laboratuvar bulgusu	Evre 1	Evre 2	Evre 3	p
Polistemi var	6 (%1,9)	7 (%2,2)	1 (%0,3)	p>0,05
Polistemi yok	205 (%65,1)	69 (%21,9)	27 (%8,6)	p>0,05
Anemi var	67 (%21,3)	26 (%8,3)	8 (%2,5)	p>0,05
Anemi yok	144 (%45,7)	50 (%15,9)	20 (%6,3)	p>0,05
Trombositopeni var	62 (%19,7)	30 (%9,5)	19 (%6)	*p<0,05
Trombositopeni yok	149 (%47,3)	46 (%14,6)	9 (%2,9)	*p <0,05

Ki-kare testi

**Tablo 4. Evreleme ile olguların dağılımı, mortalite, gebelik yaşı, doğum ağırlığı ve hastanede kalış süresi ilişkisi.**

Evre	Olgu sayısı (N) / %	Exitus (n) / %	Gebelik haftası	Doğum ağırlığı (gram)	Hastanede yatış süresi (gün)
Evre 1	217 (%65,4)	8 (%3,7)	31.2±3,0	1250±370	38
Evre 2	82 (%24,7)	11 (%13,4)	31.4±2,8	1235±10	37
Evre 3	33 (%10)	18 (%54,5)	30.3±3,3	1140±350	34
P	*p <0,05	*p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

ki-kare testi

ise açık cerrahi uygulandı. Cerrahi endikasyonlar değerlendirildiğinde; olguların yarısından fazlasında (%52) perforasyon, 2 olguda obstrüksiyon saptandı. Cerrahi uygulananların %10'unda kapalı cerrahi, % 16'sında kolostomi, % 32'sinde eksizyon/anastomoz ve % 42'sinde ileostomi yapılmıştı. Olguların % 17,6'sında ikinci operasyona gerek duyuldu. İki olguda cerrahi sonrasında striktür 3 hastada kısa bağırsak sendromu gelişti. Cerrahi girişim yapılan hastaların 1000-1500 g ve 28.-31. gebelik haftasında yoğunlaştığı görüldü. Trombositopenisi olan 18 (% 5,5) trombositopenisi olmayan 7 (% 2,1) hastaya cerrahi tedavi yapıldı. Trombositopeni varlığı ile cerrahi gereksinimi karşılaştırıldığında; trombositopenik hastaların daha yüksek oranda operasyona alındığı görüldü (p<0,05).

Olguların 37 (%11)'si kaybedildi. Kaybedilen olguların 28 (%75)'i 28 haftanın altında, 24 (%64)'ü 1000 g'ın altındaydı. Doğum ağırlığı ve GH azaldıkça mortalitenin arttığı gözlemlendi. Cerrahi yapılan 6 (%24) hasta kaybedildi.

## TARTIŞMA

Neonatal nekrotizan enterokolit ciddi bir gastrointestinal sistem hastalığıdır (10). Olguların % 62-94'ünü prematüre bebekler oluştururken, term grupta sıklık %7-10'dur (4,5,14). Hastalığın

sıklığı merkezden merkeze değişmekte olup, çalışmalarda % 1-5 (5,11,10,14), çok merkezli bazı çalışmalarda ise sıklık % 0.3-2.4 olarak bildirilmiştir (4). Ülkemizden Erdem ve ark.'nın (19) çalışmasında % 6, Gülcan ve ark.'nın (20) araştırmasında ise % 3 olarak rapor edilmiştir. Araştırmamızda NEK sıklığı % 3,8 olarak bulunurken, olguların %99'u preterm bebeklerden oluşmaktaydı.

Hastalığın epidemiyolojik özellikleri ile ilgili çalışmalarda her iki cinsiyette eşit görüldüğü, siyah ırkta hastalık riskinin yüksek olduğu mevsim ve sosyoekonomik düzeyle ilişki kurulamadığı rapor edilmiştir (4,6). Çalışmamızda her iki cinsiyette benzer oranlarda NEK geliştiği görülmüştür.

Literatürde obstetrik ve neonatal bakım arttıkça prematüre doğan bebeklerin yaşam şansının artmasıyla NEK sıklığında artış olduğu bildirilmektedir (5,21). NEK sıklığı doğum ağırlığı ve GH ile ters orantılı olarak artmaktadır. Wilson ve ark. (22) 148 NEK'li hastayı değerlendirdikleri çalışmasında en yüksek oranın 1000 g ve altındaki bebeklerde olduğunu (% 42) rapor etmiştir. Doğum ağırlığı 1000-1500 g arasındaki bebeklerde % 39, 1501-2000 g arasındaki grupta % 3,8, 2500 g üzerindeki hastalarda ise %0.11 sıklıkta tanımlanmıştır. Çalışmamızda 1000 g'ın altındaki bebeklerde NEK sıklığı % 14,5, 1000-1500 g

arasındaki bebeklerde % 6, 1501-2000 g arasındaki grupta % 1.7, 2000 g üzerindeki hastalarda % 0.04 oranında saptanmıştır. Sonuçlarımız literatürdeki oranlardan düşük bulundu.

Hastalığın başlangıç zamanı bir gün ile 3 ay arasında değişmekte olup, sıklıkla ikinci haftada gözlenmektedir. Hastalığın çıkışı prematüre bebeklerde matür bebeklere oranla daha geç olabilir (4,23,24). Stool ve ark. (25) çalışmalarında, hastalığın başlangıç zamanını; 30 hafta ve daha küçük bebeklerde ortalama 20.2 gün, 31-33 haftada 13.8 gün, 34 ve daha büyük haftada doğarlarda ise 5.4 gün olarak saptamıştır. Otuz altı ve daha büyük haftalardaki bütün bebeklerde ise 7 gün olarak bulmuşlardır (4,25). Çalışmamızda semptomların başlangıç zamanı 28 haftadan küçük bebeklerde ortalama 18 gün, 28-32 gebelik haftasında ortalama 11.8 gün, 32-36 gebelik haftasında ortalama 7.3 gün, 37 hafta ve daha büyük bebeklerde ise ortalama 2.6 gün olarak saptandı. Doğum ağırlığına göre irdeliğinde 1000 g altındaki bebeklerde ortalama 14,2 gün, 1000-1500 g arasındakilerde ortalama 10 gün, 1501-2000 g arasındakilerde ortalama 6 gün, >2000 g bebeklerde ise ortalama 5 gün olarak saptandı. Gebelik haftası ve doğum ağırlığı ne kadar küçükse semptom çıkış zamanının geciktiği görüldü. Bu duruma neden olarak küçük prematürelerin ağır erken dönem sorunları nedeniyle geç beslendiği veya yoğun bakım ünitesinde yatışa bağlı nazokomiyal enfeksiyon düşünüldü.

Anneye ait bazı risk faktörlerinin NEK gelişimini etkilediği gösterilmiştir. Örneğin, maternal genitoüriner enfeksiyon, plasental anomaliler, kronik hipertansiyon veya eklampsi, preeklampsi varlığı preterm doğumların artmasına ve buna bağlı olarak NEK oranının da artmasına neden olmaktadır (26-29). Çalışmamızda NEK'li hastaların annesinde %12 sıklıkta EMR ve %3 oranında plasenta dekolmanı tanımlandı.

Nekrotizan enterokolit fizyopatolojisinde; mezenterik bölge dolaşımının değişik risk faktörlerinin etkisiyle bozulması söz konusudur. Bu nedenle neonatal dönemin bazı morbiditeleri sorgulanmalıdır (4,5,10,30). Çalışmamızda NEK'li

olguların yaklaşık 1/3'ü ağır RDS veya başka nedenlerle ventilatör desteğinde izlenmişti (Tablo 2). Carter ve ark. (6) çalışmasında; ventilatörde kalış süresinin NEK gelişimi ile paralel gittiğini ve önemli bir risk faktörü olduğunu vurgulamıştır.

Ksantin türevlerinin solunum uyarıcı etkisi yanında bağırsak peristaltizmini azaltıcı etkisi nedeniyle küçük prematürelere NEK riskini arttırdığı bilinmektedir (31). Olgularımızın %26.8'i aminofilin kullanmaktaydı.

Perinatal asfiksi sistemik doku perfüzyon bozukluğu ile gittiğinden NEK'li olgularda önemli bir etkendir (32). Çalışmamızda NEK'li olguların % 22.3'ünde asfiksi öyküsü vardı.

Semptomatik PDA mezenterik dolaşımı etkilediğinden yaşamın ilk 72 saatinde özellikle küçük prematürelere tanımlanmalı ve tedavi edilmelidir. Çalışmamızda 24 olgu (%7.2) PDA ve NEK nedeniyle izlendi. Umbilikal kateterizasyon, kan değişimi benzer mekanizma ile NEK'e neden olmaktadır. Olgularımızın yaklaşık % 24'ünde umbilikal santral kateter, % 2'sinde kan değişimi yapılmıştı. Literatürde Dolberg ve ark. (33)'nin yaptığı bir araştırmada NEK sıklığı %5,5 olarak bildirilmiş, % 9.4'ünde ise PDA tanımlanmıştır. Yüz yirmi dört NEK'li hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada umbilikal ven kateterizasyon oranı % 7.3 olup, PDA %12.1 yenidoğanda tanımlanmıştır (34).

Beslenme bağırsaktaki bakteri kolonizasyonunda önemli rol oynamaktadır. İlk beslenmeye formula ile başlama, hipertonic mamalar, hızlı volüm artışı NEK gelişiminde önemli risk faktörlerindedir. Anne sütünün özellikle de kolostromun içerdiği antienfektif maddeler nedeniyle NEK riskini 10 kat daha azalttığı bilinmektedir (4,5,10,35). Çalışmamızda beslenme değerlendirildiğinde, olguların % 50'sinin formula, % 15'inin anne sütü, % 17'sinin karışık beslendiği ve % 18 olgunun beslenemediği görüldü. Özellikle 1500 g altındaki çok riskli grubun uzun süre hastanede yattığı, geç beslendiği bu nedenle çoğunun formula ile beslenmeye devam ettiği görüldü. Anne sütü alanlarda NEK görülme sıklığının

literatürdeki gibi düşük olduğu gözlemlendi (36-38).

Nekrotizan enterokolitte hipoksi reperfüzyon sonucu gelişen gastrointestinal doku hasarı bakteri invazyonuna zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle NEK'li hastaların % 10-30'unda kan kültüründe üreme rapor edilmiştir (34). Çalışmamızda sepsis 30 olguda (% 9) tanımlanmış, ilk sırada gram negatif bakteriler üretilmiştir. Koagulaz negatif stafilokoklar ve candida türleri diğer etkenlerdi. Sepsisli olgulardan birinde (26 haftalık RDS ve NEK tanısı ile yoğun bakım ünitesinde izlenen olgu) kan kültüründe *Brucella melitensis* üretilmiş olup literatürde transplasental veya anne sütüne bağlı *Brucella* olguları bildirilmiş, ancak *Brucella* sepsisi nedeniyle NEK olgusuna rastlanmamıştır (39,40). Olgunun annesinin tetkiklerinde de tanı doğrulanmış ve tedaviye alınmıştır. Literatürde *Brucella*'nın ayrıca bronkopulmoner displazi ve prematüre doğuma da neden olabileceği bildirilmiştir (39,40). Hastamızda *Brucella*'ya bağlı prematürel ve RDS geliştiği ayrıca bu risk faktörlerinin de NEK'e zemin hazırladığı düşünülmüştür.

Trombositopeni bağırsaktaki hasarın ve/veya enflamasyonun önemli bir göstergesi olup, inatçı trombositopeni hastalığın ağırlığını gösterir. Çalışmamızda 111 hastada trombositopeni görülürken, opere edilen 25 hastanın 18'inin cerrahi endikasyonu inatçı trombositopeniydi. Trombositopeni ile cerrahi girişim ilişkisi ise anlamlı bulundu. Acunaş ve ark. (2) 41 NEK'li prematüreyi değerlendirdikleri çalışmada, evre III NEK olgularında trombositopeni olduğunu ve NEK şiddeti ile trombositopeni düzeyinin paralel gittiğini rapor etmiştir.

Nekrotizan enterokolitte mortalite % 10-50 arasında değişmekle beraber, son yıllarda da % 28'e düştüğü bildirilmektedir (3-13). Çalışmamızda toplam 37 olgu (% 11) kaybedilirken, olguların %6'sı açık cerrahi geçiren prematürelereydi. Mortaliteyi etkileyen faktörler irdelendiğinde düşük doğum ağırlığı, inatçı trombositopeni ve ileri evre ilk sıradaydı. Eksitus olan 37 olgunun 18'i evre 3 NEK'li olgulardı. Yaşayan 295 olgu tıbbi tedavi ve destek sonucu taburcu edildi. Mortalite oranımız literatürden düşük bulundu.

Sonuç olarak çok düşük doğum ağırlıklı riskli yenidoğanları yaşatmayı başardıkça immatür bağırsak sorunlarından olan NEK yoğun bakım ünitelerinin sorunu olmaya devam edecektir. Önleyici önlemlerden iyi prenatal bakım, doğum salonunda uygun yaşam desteği, yoğun bakım ünitesinde uygun dolaşım ve solunum desteği, enfeksiyondan koruma, erken anne sütü ile beslenme uygulandığında hastalığın morbidite ve mortalitesinde azalma olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. **Özkan H.** Nekrotizan enterokolitli prematüre bebeklerin değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri* 2010;8:56-62.
2. **Acunaş B, Vatasever Ü, Duran R, Aladağ N.** Çok düşük doğum tartılı yenidoğanlarda nekrotizan enterokolit şiddetini öngörecektir etmenlerin incelenmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 2006;41:15-21.
3. **Oygür N.** Nekrotizan enterokolit. Yurdakök M, Erdem G. Neonatoloji. 2. Baskı. Alp Ofset 1. 2004. p.552-6.
4. **Çetinkaya M, Köksal N.** Nekrotizan enterokolit. *Güncel Pediatri* 2004; 2:146-51.
5. **Schnabl K, Aerde J, Thomson A, Clandinin M.** Necrotizing enterocolitis: A multifactorial disease with no cure. *World Journal of Gastroenterology* 2008;14: 2142-2161. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.14.2142> PMID:18407587 PMCID:2703838
6. **Carter B, Holditch D.** Risk factors for nec in preterm infants: How Race, Gender and Health Status Contribute. *Neonatal Care* 2008;8:285-290. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ANC.0000338019.56405.29> PMID:18827518 PMCID:2677063
7. **Holditch-Davis D, Scher M, Schwartz T, Hudson-Barr D.** Sleeping and waking state development in preterm infants. *Early Hum Dev* 2004;80:43-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2004.05.006> PMID:15363838
8. **Lianos AR, Moss ME, Pinzon MC, Ye T, Sinkin RA, Kendig JW.** Epidemiology of neonatal necrotizing enterocolitis: a population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002;16:342-349. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-3016.2002.00445.x>
9. **Uauy RD, Fanaroff AA, Korones SB, Phillips EA, Phillips JB, Wright LL.** Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants : biodemographic and clinical correlates. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 2011; 119:630-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)82418-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(05)82418-7)
10. **Ceylan A, Arslan Ş, Kırmı E, Öner A.** Nekrotizan enterokolit: Patogenez, tanı, tedavi ve yeni görüşler. *Van Tıp Dergisi* 1998;5:188-193.
11. **Claud E.** Neonatal necrotizing enterocolitis – inflammation and intestinal immaturity. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2009; 8:248-259. <http://dx.doi.org/10.2174/187152309789152020>

- PMid:20498729 PMCID:2874244
12. **Lee JS, Polin RA.** Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Seminars in Neonatology* 2003;8:449-59.
  13. **Dimmit RA, Lawrance R.** Clinical management of Necrotizing Entrocolitis. *American Academy of Pediatrics* 2001;2:110-7.
  14. **Viera M, Lopes J.** Factors associated with necrotizing enterocolitis. *Jornal de Pediatria* 2003;79: 159-165.  
http://www.ballardscore.com.
  15. **Wals MC, Kliegman RM.** Necrotizing enterocolitis :treatment based on staging criteria. *Ped Clin North Am* 1986;33:179-201.
  16. **Verani JR, Schrag SJ.** Group B streptococcal disease in infants: progress in prevention and continued challenges. *Clin Perinatol* 2010;37:375-392.  
http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2010.02.002  
PMid:20569813
  17. Erken doğmuş bebeklerde klinik olarak anlamlı patent duktus arteriyozus tedavisinde oral ibuprofenin etkinliği. *Türk Pediatri Arşivi* 2010;45(4):329-333.  
http://dx.doi.org/10.4274/tpa.45.329
  18. **Erdem G, Bakar-Erdoğan E, Yiğit Ş, Turanlı G.** Hacettepe Üniveristesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen prematüre bebeklerin nöro-gelişimsel izlemi. *Çocuk Sağlığı Hastalıkları Dergisi* 2006; 46:185-192.
  19. **Gülcan H, Üzüüm İ, Aslan S, Yoloğlu S.** İnönü Üniveristesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen çok düşük doğum ağırlıklı preterm olgularımızın değerlendirilmesi. İnönü Üniveristesi *Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;11:19-23.
  20. **Lin PW, Stoll BJ.** Necrotising enterocolitis. *Lancet* 2006;368:1271-1283.  
http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69525-1
  21. **Wilson R, Kanto WP Jr, Mc Carthy BJ, Burton T, Lewin P, Terry J, Feldman RA.** Epidemiologic characteristics of necrotizing enterocolitis:a population-based study. *Am J Epidemiol* 1981;14:880-887.
  22. **Vanderhoof JA, Zach TL, Adrian TE.** Gastrointestinal disease. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn.* 5nd edition. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins; 2011. p.739-63.
  23. **Hebra A, Ross II AJ.** Necrotizing enterocolitis.In: Spitzer AR. *Intensive care of fetus and neonate.* St. Louis: Mosby 1996. p.865-74.
  24. **Stoll BJ, Kanto WP Jr, Glass RI, Nahmias AJ, Brann AW Jr.** Epidemiology of necrotizing enterocolitis: a case control study. *J Pediatr* 1980;96:447-451.  
http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(80)80696-2
  25. **Bashiri A, Zmora E, Sheiner E, Hershkovitz R, Shoham-Vardi I, Mazor M.** Maternal hypertensive disorders are an independent risk factor for the development of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Fetal Diagn Ther* 2003;18:404-407.  
http://dx.doi.org/10.1159/000073132  
PMid:14564109
  26. **Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH.** Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: A prospective study. *Hypertension* 2008; 51:1002-9.  
http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSION  
AHA.107.107565  
PMid:18259010
  27. **Ray JG, Burrows RF, Burrows EA, Vermeulen MJ.** MOS HIP: McMaster outcome study of hypertension in pregnancy. *Early Hum Dev* 2001;64:129-43.  
http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3782(01)00181-5
  28. **Roberts CL, Algert CS, Morris JM, Ford JB, Henderson-Smart DJ.** Hypertensive disorders in pregnancy: a population-based study. *Med J Aust* 2005;182:332-335.  
PMid:15804223
  29. **Lee JH.** An update on necrotizing enterocolitis: pathogenesis and preventive strategies. *Korean J Pediatr* 2011;54:368-72.  
http://dx.doi.org/10.3345/kjp.2011.54.9.368  
PMid:22232629 PMCID:3250602
  30. **Cronin CM, Canose J, Buchanan D, Holzman IR.** The effect of aminophylline on gastrointestinal blood flow and oxygen metabolism in the conscious newborn lamb. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;3:371-375.  
http://dx.doi.org/10.1097/00005176-198904000-00018
  31. **Young CM, Kingma SD, Neu J.** Ischemia-reperfusion and neonatal intestinal injury. *J Pediatr* 2011;158:25-8.  
http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.11.009  
PMid:21238702
  32. **Dollberg S, Lusky A, Reichman B.** Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:184-8.
  33. **Alexander V, Northrup V, Bizzarro JM.** Antibiotic Exposure in the Newborn Intensive Care Unit and the Risk of Necrotizing Enterocolitis *J Pediatr* 2011;159:392-7.
  34. **Lucas A, Cole TJ.** Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet* 1990;336:1519-23.  
http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(90)93304-8
  35. **Ezaki S, Ito T, Suzuki K, Tamura M.** Association between total antioxidant capacity in breast milk and postnatal age in days in premature infants. *J Clin Biochem Nutr* 2008;42:133-7.  
http://dx.doi.org/10.3164/jcbn.2008019  
PMid:18385830 PMCID:2266054
  36. **Hanna N, Ahmed K, Anwar M, Petrova A, Hiatt M, Hegyi T.** Effect of storage on breast milk antioxidant activity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:518-20.  
http://dx.doi.org/10.1136/adc.2004.049247  
PMid:15499145 PMCID:1721790
  37. **Cunningham AS.** Breast feeding, antioxidants and the retinopathy of prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1040-1041.  
PMid:3578387
  38. **Ceylan A, Köstü M, Tuncer O, Peker E, Kırmı E.** Neonatal brucellosis and breast milk Indian *J Pediatr* 2012;79(3):389-391.
  39. **Arroyo Carrera I, López Rodríguez MJ, Sapiña AM, López Lafuente A, Sacristán AR.** Probable transmission of brucellosis by breast milk. *J Trop Pediatr* 2006;52:380-381.  
http://dx.doi.org/10.1093/tropej/fml029  
PMid:16735362