

Nekrotizan Enterokolit Olgularında Erken Drenajın Sağkalma Etkisi

N Gülçin, AC Celayir, C Şahin, G Kurt, O Bosnalı, S Moraloğlu

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET:

Giriş: Nekrotizan enterokolit (NEK), yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde mortalite ile morbiditenin önde gelen sebeplerindedir. Çalışmamızda NEK tanısıyla kliniğimizde opere edilmiş olguların, seçilen cerrahi yöntemle göre morbidite ve mortalitelerini karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal Method: Ocak 2006-Ocak 2011 yılları arasında, Bell Evre IIb ve üzeri NEK tanısı konulan ve cerrahi müdahale yapılan 34'ü erkek, 39'u kız olmak üzere toplam 73 yenidoğanda ileriye dönük olarak yapılan bu çalışmada olgular; trombosit düzeyi düşük, dolaşımı bozulmuş ve idrar çıkışı azalmış olması dolayısıyla lokal anestezi ile drenaj sonrası geç opere edilmesi planlanan olgular (A Grubu, n=37), genel anestezi ile doğrudan laparotomi yapılan olgular (B Grubu, n=36) olarak iki gruba ayrıldı. Olguların uygulanan takip ve tedavi şekline göre morbidite ve mortalite oranları karşılaştırıldı

Bulgular: A grubundaki olguların, ortalama ağırlıkları 1597 gr (616gr-3400 gr), ortalama gestasyonel yaşları 29,7 hafta (24-40 hf), ve sağkalım oranı %38 (n=14) olarak saptandı. Olgulardan 7'si drenajdan sonra opere edilemeden kaybedildi, bir olgu opere edilmeden şifa ile taburcu edildi. B grubundaki olgular sıvı ve elektrolit replasmanları sonrası doğrudan opere edildiler. Bu grupta olguların ortalama ağırlıkları 1448 gr (390gr-3500gr), ortalama gestasyonel yaşları 30.5 hafta (23-40 hafta), ve sağkalım oranı %69 (n=25) olarak saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda erken drenaj sonrası cerrahi tedavi ve doğrudan cerrahi yapılan olguların ortalama gestasyonel yaşları ve doğum ağırlıkları benzer olmasına rağmen, drenaj sonrası cerrahi yapılan olguların mortalite oranlarının daha yüksek olduğu saptandı. NEK olgularının cerrahi endikasyon konulduktan sonra gecikmeden opere edilmesi gerektiği; ancak genel durumu bozuk olgularda cerrahi operasyona hazırlık ve zaman kazanmak açısından lokal drenaj yapılmasının,

sağkalım oranları üzerinde olumlu etkisi olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nekrotizan enterokolit (NEK), NEK tedavisi, peritoneal drenaj

ABSTRACT :

Objective: Necrotizing enterocolitis (NEC) is one of the major causes of morbidity and mortality in premature and/or newborn intensive care units. The aim of this study was to compare the mortality rates of operated NEC cases according to the surgical method at our institution.

Material Method: 73 cases (34 male, 39 female) operated at our institution between January 2006 and January 2011, were divided into two main groups. Group A (n=37); penrose-drain placement with local-anesthesia, abdominal irrigation, late abdominal exploration, Group B (n=36); early abdominal exploration. Results were reviewed prospectively. Mortality rates were determined according to the surgical approach.

Result: In group A, cases which showing clinical improvement were operated. Of the 37 cases, 7 cases died before abdominal exploration, 1 case survived without operation. Mean birth weight was 1597 gr (616gr-3400gr), mean gestational age was 29,7 weeks (24-40 weeks), and survival rate was 38% (n=14) in group A. In group B, all cases were operated in early period after having fluid and electrolyte resuscitation. Mean birth weight was 1448 g (390g-3500g), mean gestational age was 30.5 weeks (23-40 weeks), and survival rate was 69% (n=25) in group B.

Discussion: In our study, mean birth weights and mean gestational ages were similar in both group A and B. However, mortality rates were high in group A. In Grade 2b and more NEC cases, early surgical intervention when the diagnosis has been established is advisable. However, in cases with severe NEC, abdominal drainage to and delayed surgery may improve survival rates.

Key Words: Necrotizing enterocolitis (NEC), treatment of Necrotizing enterocolitis, primary peritoneal drainage

İletişim Bilgileri

İlgili Doktor : Ayşenur Cerrah Celayir

Yazışma Adresi: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma

Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İstanbul,

E-mail : celayirayşenur@gmail.com

Makalenin geliş tarihi: 09/12/2012 - Makalenin kabul tarihi:10/03/2013

GİRİŞ VE AMAÇ

Nekrotizan enterokolit (NEK), yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) yenidoğan infantların en önemli gastrointestinal acillerinden birisi olup mortalite ve morbiditenin de önde gelen sebeplerindedir. Hastalığın etyolojisi ve patofizyolojisi ile ilgili bilgiler, belirsizliğini günümüzde dahi korumaktadır (1). NEK insidansı, merkezler arasında farklılık göstermekle birlikte %3-28 arasında değişmektedir (2). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen bebeklerin yaklaşık %1-10'unda NEK gelişmektedir. Esas olarak prematüre bebeklerde görülmekle birlikte, NEK gelişen bebeklerin %10'unu zamanında doğan bebekler oluşturmaktadır.

Uygulanacak tedavi konusu halen tartışmalıdır. Genellikle mümkün olduğunca az girişimsel yöntemlerle ve az barsak kaybı ile hastanın içinde bulunduğu durumdan kurtarılıp aşamalı olarak tedavi edilmesi güncel tedavinin esasını oluşturmaktadır (3).

Çalışmamızda NEK tanısıyla kliniğimizde opere edilmiş olguların, seçilen cerrahi tedavi yöntemine göre morbidite ve mortalitelerini karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METHOD:

Çalışma Ocak 2006 - Ocak 2011 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YYBÜ)'nde orta ve ileri evre NEK tanısı konulan ve cerrahi müdahale yapılan 34'ü erkek, 39'u kız toplam 73 yenidoğan olguda prospektif olarak yapılmış olup; kan trombosit düzeyi düşük, dolaşımı bozulmuş ve idrar çıkışı azalmış olması dolayısıyla lokal anestezi ile drenaj sonrası geç opere edilmesi planlanan olgular (Grup A, n=37) ve genel anestezi ile doğrudan laparotomi yapılan olgular (Grup B, n=36) olarak iki gruba ayrıldı. Klinik ve radyolojik bulgulara göre NEK tanısı konulduktan sonra hastalığın evrelemesinde Modifiye Bell kriterleri kullanıldı. Hastalar gestasyonel yaş, cins, tanı yaşı gibi demografik bulguların yanısıra, yattıkları süre boyunca takiplerinde gastrointestinal sistem bulguları, laboratuvar ve radyolojik olarak değerlendirildi. Gast-

rointestinal bulgulardan beslenme intoleransı, kusma, rektal kanama, abdominal distansiyon ve duyarlılık, karın cildinde renk değişikliği bulgularından 2 ya da daha fazlasına sahip olunması anlamlı kabul edildi. Abdominal grafilerde barsaklarda dilatasyon, sebat eden ans, intestinal duvarın kalınlaşması, asit, pnömatozis intestinalis, portal vende gaz görülmesi, pnömoperitoneum pozitif bulgular olarak değerlendirildi. Abdominal grafiler, anormal bulgular açısından tek bir hekim tarafından değerlendirildi.

Laboratuvar olarak tam kan sayımı yapılarak trombosit sayıları değerlendirmeye alındı, 150.000/mm³'den düşük trombosit sayısı trombositopeni olarak değerlendirildi. Olguların uygulanan takip ve tedavi şekline göre morbidite ve mortalite oranları karşılaştırıldı. Nekrotizan enterokolitin tespit edildiği postnatal yaş, gün olarak belirlendi. Bu evreleme dikkate alınarak şüpheli NEK'li olgular çalışmaya dahil edilmedi. Buna göre intestinal inflamasyon evre II (hafif, orta evre NEK), evre III (ileri evre NEK) olarak sınıflandırıldı. Major konjenital anomalisi veya gastrointestinal malformasyonu olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil olan aynı yenidoğan ve çocuk cerrahi uzmanları hastaların takiplerini üstlendi. Cerrahi tedavi uygulanacak hastalara yenidoğan ve çocuk cerrahi uzmanları tarafından birlikte karar verildi.

İstatistiksel analiz; SPSS 13,0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılan parametrelerde ikili kıyaslamalarda Student t testi, Pearson ki kare testi, Fisher exact testi kullanılmıştır. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

BULGULAR:

Çalışma süresi boyunca YDYBÜ'de belirtilen kriterlere göre orta ve ileri evre NEK tanısı konulan 73 yenidoğan hasta incelendi. Bu hastalardan 37'si (%50,7), trombosit düzeyi düşük, dolaşımı bozulmuş ve idrar çıkışı azalmış olan hastaların peritoneal drenaj uygulanarak stabilizasyon sağlandıktan sonra geç opere edilmesi planlanırken (Grup A), 36 hasta (%49,3) ise NEK tanısı alır almaz opere

edildi (Grup B). Her iki grup demografik bulgular, klinik semptomlar morbidite ve mortalite oranları açısından karşılaştırıldı.

Grup A'da ortalama gestasyonel yaş 31,02±3,70 hafta iken Grup B'de 30,58±4,03 hafta olarak saptandı. Grupların gestasyonel yaş ortalamaları istatistiksel olarak benzerdi ($p>0,05$). Grup A'daki hastaların ortalama tanı konulma yaşı 9,62±10,78 gün iken, Grup B'deki hastaların 11,50±14,05 gün olarak tespit edildi. NEK tanısı konulma yaşı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Grup A'da yer alan 37 olgunun 15'ini (%40,54) erkek, 22'sini (%59,45) kız hastalar oluşturur iken, Grup B'de yer alan 36 olgunun 19'unu (%52,77) erkek, 17'sini (%47,22) ise kız hastalar oluşturmaktadır. Her iki grup cinsiyet dağılımları bakımından benzer özellikte idi ($p=0,295$). Gestasyon yaşlarına göre grupların matürasyon durumları karşılaştırıldığında; Grup A'daki hastaların 33'ü preterm, 4'ü term bebek, Grup B'deki hastaların 33'ü preterm, 3'ü term bebek olarak saptandı (37. hafta ve sonrası doğan bebekler term bebek kabul edildi). Gruplar arasındaki term ve preterm bebek dağılımları benzer bulundu ($p=0,719$). Gruplar doğum ağırlıkları açısından karşılaştırıldığında; Grup A'daki olguların ortalama doğum ağırlıkları 1597,32±680,59 gr iken, Grup B'deki hastaların ortalama doğum ağırlıkları 1448,88±676,24 gr olarak saptandı. Her iki grup arasında doğum ağırlıkları bakımından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,353$).

Semptomlar bakımından gruplar karşılaştırıldığında; batın distansiyonu Grup A'da 37 hastanın 36'sında (%97,29), Grup B'de ise 36 hastanın 35'inde (%97,22) izlenirken, her iki grup arasında batın distansiyonu bakımından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,747$). Beslenme intoleransı Grup A'da 37 hastanın 36'sında (%97,29), Grup B'de 36 hastanın 33'ünde (%91,66) mevcut olup gruplar arasında beslenme intoleransı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,247$). Karın cildinde eritem Grup A'da 37 hastanın 28'inde (%75,67), Grup B'de 36 hastanın 17'sinde (%47,22), rektal kanama Grup A'da 37 hastanın 16'sında (%43,24), Grup B'de 36 hastanın 6'sında (%16,66), safralı kusma Grup

A'da 37 hastanın tamamında (%100), Grup B'de 36 hastanın 29'unda (%80,55) ve radyolojik bulgu pozitifliği Grup A'da 37 hastanın 36'sında (%97,29), Grup B'de 36 hastanın 24'ünde (%66,66) mevcut olup, karın cildinde eritem, rektal kanama, safralı kusma ve radyolojik bulgu pozitifliği bakımından gruplar karşılaştırıldığında Grup A'da Grup B'ye oranla anlamlı olarak daha yüksek olarak saptandı.

Trombositopeni, Grup A'da 37 hastanın 32'sinde (%86,48), Grup B'de ise 36 hastanın 15'inde (%41,66) saptanırken, gruplar karşılaştırıldığında, trombositopeninin Grup A'da Grup B'ye göre anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edildi ($p=0,038$). Hastanede kalış süreleri bakımından gruplar karşılaştırıldığında; Grup A'daki hastaların hastanede ortalama 22,86±21,79 gün, Grup B'deki hastalar ortalama 32,08±26,24 gün kaldığı görülmektedir. Hastanede kalış süresi bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,107$). Genel durumu bozuk olup peritoneal drenaj uygulanıp durumu stabilize olduktan sonra geç opere edilen Grup A'daki 37 hastanın 14'ü şifa ile iyileşirken 23'ü exitus ile sonuçlandı. Şifa ile iyileşen hastaların dren konulma yaşı ortalama 8.57 gün (1-36 gün), drenle kalma süreleri ortalama 2.28 gün (1-10gün) olarak saptandı. Exitus olan hastaların, dren konulma yaşı ortalama 7.56 gün (1-30gün) iken drende kalma süresi ortalama 3.47 gün (1-19gün) saptandı. Buna karşılık NEK tanısı alırmaz erken opere edilen Grup B'deki 36 hastanın 25'i şifa ile iyileşirken 11'i exitus ile sonuçlandı. Gruplar arasında mortalite oranları karşılaştırıldığında, Grup A'daki mortalite oranının Grup B'ye göre anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlemlendi ($p=0,007$).

TARTIŞMA:

Nekrotizan enterokolit, özellikle prematüre yenidoğanları etkileyen, en sık acil cerrahi müdahale gerektiren GİS hastalığıdır. Son dekatlarda yenidoğan yoğun bakım ünitesi imkanlarının iyileştirilmesi ve teknolojik gelişmelerle birlikte prematüre yenidoğanların yaşam oranlarının artmasına, dola-

yısıyla NEK gelişme riski olan hasta sayısı da bu gelişmelerle bağlantılı olarak artmaktadır. Sürfaktan'ın kullanıma girmesiyle birlikte respiratuvar distres sendromundan ölümlerin azaldığı göz önünde tutulursa, güncel düşünce, kısa bir süre içinde prematüre yenidoğanların ana ölüm nedeninin NEK olabileceği yönündedir (2). Yapılan çalışmalarda hastanın cinsiyeti ile NEK gelişimi arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (3,4). Yaptığımız çalışmada da literatür bilgileriyle benzer şekilde nekrotizan enterokolit gelişimi ile hasta cinsiyeti arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir.

Nekrotizan enterokolitin başlama zamanı bir gün ile üç ay arasında değişmekte olup sıklıkla ikinci haftadadır. Esas olarak prematüre bebeklerde görülmekle birlikte, NEK gelişen bebeklerin %10'unu zamanında doğan bebekler oluşturmaktadır (5). Çalışmamızda hastaların %85'ini preterm, %15'ini term bebekler oluşturmaktaydı. Hastalarımızın ortalama tanı yaşı peritoneal drenaj grubunda 9,62 gün, laparotomi grubunda ise 11,50 gün olarak saptandı. Gerek hastalarımızın ağırlıklı olarak prematüre olmaları, gerekse NEK gelişiminin yaklaşık 10. günde başlaması literatürle uyumlu olarak bulundu. Kliegman ve Fanaroff (6)'un yaptıkları 123 hastalık NEK serisinde, hastaların ortalama gestasyonel yaşı 31 hafta ve ortalama doğum ağırlığı 1460 gr olarak saptanırken, aynı çalışmada hastaların %7,3'ünü term ve %10,5'ini ise SGA'lı bebekler oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda; ortalama gestasyonel yaş peritoneal drenaj grubunda 31,02 hafta ve doğum ağırlığı 1597,32 gr iken, laparotomi grubunda ortalama gestasyonel yaş 30,58 hafta ve doğum ağırlığı 1448,88 gr olarak saptandı. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu bulgular literatür ile uyumlu olarak saptandı. Gastrointestinal sisteme ait bulgular çeşitli olmakla beraber, sıklıkla abdominal distansiyon (%70-98), rektal kanama (%79-86), kusma (>%70), diare (%4-26), artmış gastrik rezidü (>%70) olarak bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda ayrıca, pnömozis intestinalis %19-%98, portal vende gaz %9-20, pnömoperitoneum %12-30, intraperitoneal sıvı (%21) ve sebat eden barsak anısı %33 oranında saptanmıştır (7-10). Bizim ça-

alışmamızda da hastalarımızın büyük çoğunluğunda beslenme intoleransı (%94,52), kusma, gastrik rezidü, batın distansiyonu (%97,26), karın cildinde eritem (%61,64), rektal kanama mevcuttu. Batın distansiyonu ve beslenme intoleransı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Ancak rektal kanama, safralı kusma, karın cildinde eritem, radyolojik bulgu pozitifliği bakımından gruplar karşılaştırıldığında, bu bulguların Grup A'da Grup B'ye göre anlamlı olarak daha fazla görüldüğü tespit edildi ($p<0,05$).

Yapılan birçok çalışmada NEK tanısı konulan bebeklerin yaklaşık %50'sinde trombosit sayısının azalmış olduğu tespit edilmiştir. Hutter JJ ve arkadaşlarının (11) yaptıkları bir çalışmada hastaların %87'sinde kandaki trombosit sayısı 150.000/mm³'den düşük olarak bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları da literatürle uyumlu bulunmuştur.

Son 30 yıldan bu yana yapılan çalışmalara rağmen nekrotizan enterokolit olgularında halen mortalite oranları %10-50 arasında değişmektedir (12-15). Bizim çalışmamızda; çalışmaya dahil edilen tüm hastalar değerlendirildiğinde mortalite oranının %46,57 olduğu görüldü. Gruplara bakıldığında ise mortalite oranının Grup A'da (%62,16) Grup B'ye (%30,55) göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,007$). NEK olgularında uygulanacak tedavi konusu halen tartışmalıdır. Genellikle mümkün olduğunca az girişimsel yöntemlerle ve en az barsak kaybı ile hastanın içinde bulunduğu durumdan kurtarılıp aşamalı olarak tedavi edilmesi güncel tedavinin esasını oluşturmaktadır (3). Hastaların %25-50'sinde cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. İdeal olan cerrahi tedavinin barsak gangreninin başlangıcında perforasyon oluşmadan yapılmasıdır. Yakın zamana kadar primer peritoneal drenaj cerrahi tedaviye alternatif olarak önerilmiştir (16). Bu çalışmada, NEK tanısı alarak cerrahi tedavi uygulanan 92 hastanın 51'ine cerrahi öncesi peritoneal drenaj uygulanmış, 1000 gramın altında doğum ağırlığı olan hastalarda cerrahi tedavi öncesi stabilizasyon amaçlı peritoneal drenajın faydalı olabileceğini, ancak yine de laparotomiye alternatif olamayacağını vurgulamışlardır. Morgan ve ark.(17), doğum ağırlı-

ğı 1500 gramın altında barsak perforasyonu saptanmış unstabil hastalarda peritoneal drenajın NEK tedavisinde primer tedavi olarak kullanılabilirliğini vurgulamışlardır. Bu çalışmada 6 hasta (%21) kaybedilirken, 23 hasta (%79) yaşatılabilmektedir. Yaşayan hastalardan 17'si peritoneal drenaj ile tedavi edilirken, sadece 6 hastada laparotomi gerekli olmuştur.

2002'de İngiltere'de yapılan bir çalışmada peritoneal drenajın intestinal perforasyon olan yenidoğanlarda yaygın bir biçimde kullanıldığını bildirmişlerdir (18). Bu çalışmada peritoneal drenaj; %58 oranında definitif operasyon, %57 oranında hastanın başka merkeze transferi öncesi stabilizasyon için, %95 oranında ise laparotomi öncesi stabilizasyon amacı ile uygulanmıştır.

2009'da yapılan başka bir çalışmada ise çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda yapılan peritoneal drenajın prognoza bir etkisi olmadığı saptanmış olup laparotomiye alternatif olmadığı vurgulanmıştır (19). Zenciroğlu ve ark.(20)'nin yapmış oldukları bir çalışmada ise genel durumu çok kötü olan hastalarda primer peritoneal drenajın laparotomiye alternatif olduğu ve NEK tedavisinde yeterli olduğu bildirildiği ortaya konulmuştur.

Bizim çalışmamızda; genel durumu operasyonu kaldıramayacak kadar kötü durumdaki hastalara peritoneal drenaj uygulanmıştır. Pre-eksitus halindeki bu olgularda trombosit düzeylerinin yükseltilmesi ve idrar çıkışının sağlanması açısından önce drenaj yapılmış olması; hastanın stabilizasyonunun sağlanması ve ameliyata hazırlanması açısından zaman kazandırmıştır. Genel durumu çok bozuk olması sebebiyle öncelikle drenaj yapılmış olan hasta grubunda mortalite oranları beklenildiği gibi yüksek bulunmuştur. Genel durumu ameliyat için uygun bulunan ve tanı alır almaz laparotomi yapılmış olan hasta grubunun mortalite oranları ise ilk gruptan daha düşük bulunmuştur. Dolayısıyla her iki grup arasında mortalite oranlarının farklılık olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

NEK tanısı alan hastaların cerrahi tedavi şekli konusunda halen bir konsensus olmamasına rağmen trombosit düzeyi düşük, periferik dolaşımı bozulmuş ve idrar çıkışı azalmış NEK

olgularında laparotomi öncesi stabilizasyon amacı ile primer peritoneal drenaj yapılması; hastanın ameliyata alınması için en optimum laboratuvar değerleri oluştuğunda gecikmeden opere edilmesi, mortalite ve morbidite oranlarını olumlu yönde etkileyeceği düşünülmektedir. Sonuç olarak bu klinik çalışma sonucunda; NEK olgularının cerrahi endikasyon konulduğunda gecikmeden opere edilmesi gerektiği; ancak ameliyata alınamayacak kadar genel durumu kötü olgularda stabilizasyonunun sağlanması ve cerrahi operasyona hazırlık yapılabilmesi açısından peritoneal drenaj yapılması hayat kurtarıcı olabilmektedir.

TEŞEKKÜR

Prof. Dr. Fahri Ovalı ve Doç. Dr. Tuğba Gürsoy'a çalışmamdaki katkılarından dolayı teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin Perinatol* 2008; 32: 70–82.
2. Caplan M, Hsueh W, Kelly A, Donovan M. Serum PAF acetylhydrolase increases during neonatal maturation. *Prostaglandins* 1990; 39: 705-14.
3. Crissinger KD. Understanding necrotizing enterocolitis-promising directions. *Pathophysiology* 1999; 5: 247-56.
4. Powis MR, Smith K, Rennie M. Characteristics of protein and energy metabolism in neonates with necrotizing enterocolitis--a pilot study. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 5-10.
5. Cetinkaya M, Koksall N. Nekrotizan enterokolit. *Güncel Pediatri*. 2004; 2: 146-51.
6. Kliegman RM, Fanaroff AA: Neonatal necrotizing enterocolitis: a nine-year experience, *Am J Dis Child* 1981; 135: 608-11
7. Daneman A, Woodward S, de Silva M: The radiology of neonatal necrotizing enterocoli-

tis: a review of 47 cases and the literature, Pediatr Radiol 1978; 7: 70-7.

8. Kliegman RM, Fanaroff AA: Neonatal necrotizing enterocolitis in the absence of pneumatosis, *Am J Dis Child* 1982; 136: 618-20.

9. Kosloske AM: Indications for operation in necrotizing enterocolitis revisited, *J Pediatr Surg* 1994; 29: 663-6.

10. Leonard T Jr, Johnson F, Pettett PG: Critical evaluation of the persistent loop sign in necrotizing enterocolitis, *Radiology* 1982; 142: 385-6.

11. Henry MC, Moss RL. Current issues in the management of necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2004; 28: 221-33.

12. Yurdakök M. What next in necrotizing enterocolitis? *Turk J Pediatr* 2008; 50: 1-11.

13. Caplan MS, Jilling T. New concepts in necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 111-5.

14. Holman RC. Necrotizing enterocolitis mortality in the United States, 1979-85. *Am J Public Health* 1989; 79: 987-9.

15. Kosloske AM, Burnstein J, Bartow SA. Intestinal obstruction due to a colonic stricture following neonatal enterocolitis. *Ann Surg* 1980; 192: 202-4.

16. Cheu HW, Sukarochana K, Lloyd DA. Peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1988; 23: 557-61.

17. Morgan LJ, Shochat SJ, Hartman GE. Peritoneal drainage as primary management of perforated NEC in the very low birth weight infant *J Pediatr Surg* 1994; 29: 310-4; discussion 314-5.

18. Rees CM, Hall NJ, Eaton S, et al. Surgical strategies for necrotising enterocolitis: a survey of practice in the United Kingdom. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: 152-5.

19. Clare M. Rees, Simon Eaton, A. Kate Khoo, Edward M. Kiely Members of the NET Trial Group 1, Agostino Pierro. Peritoneal drainage does not stabilize extremely low birth weight infants with perforated bowel: data from the NET Trial. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 324-9.

20. Zenciroglu A, Cakmak O, Demirel N, Bas AY, Yilmaz D, Karaman I, Erdogan D. Outcome of primary peritoneal drainage for perforated necrotizing enterocolitis: comparison between laparotomy and drainage. *Eur J Pediatr Surg* 2005; 15: 243-7.