



T. C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NEKROTİZAN ENTEROKOLİT TANILI YENİDOĞANLARDA İRİSİN
DÜZEYİ**

Dr. LEYLA ÇELEBİ YILMAZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2022



T. C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NEKROTİZAN ENTEROKOLİT TANILI YENİDOĞANLARDA İRİSİN
DÜZEYİ**

Dr. LEYLA ÇELEBİ YILMAZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞRETİM ÜYESİ İBRAHİM DEĞER

DİYARBAKIR-2022

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması, yönlendirmesi ve hazırlanmasında yol gösterici olan, yoğun çalışma temposu içerisinde bana değerli vaktini ayıran tez danışmanım Dr.Öğretim Üyesi İbrahim DEĞER'e,

Dicle Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda geçirdiğim tüm zaman boyunca eğitimime olan katkılarından dolayı değerli hocalarım; Prof. Dr. Ayfer GÖZÜ PİRİNÇÇİOĞLU, Prof. Dr. Murat SÖKER, Prof. Dr. Mustafa TAŞKESEN, Prof. Dr. Alper AKIN, Prof. Dr. Velat ŞEN, Doç. Dr. Fesih AKTAR, Doç. Dr. Kamil YILMAZ'a, Dr. Öğr. Üyesi Veysiye Hülya ÜZEL, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet TÜRE, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet KAN, Doç. Dr. İbrahim KAPLAN, Dr. Öğr. Üyesi İsmail YILDIZ'a, her zaman yanımda olan ve bilgilerini bizimle paylaşan şeflerimize,

Eğitim sürecinde klinikte ve poliklinikte birlikte çalıştığım hemşire, tekniker, sekreter ve yardımcı sağlık personellerine,

Her zaman sevgilerini ve desteklerini yanımda hissettiğim; hayatımın her anında benimle olan sevgili Ailem'e, zorlu asistanlık sürecince hep desteğiyle yanımda olan sevgili eşim Reşit YILMAZ'a ve bu zorlu süreçte neşe kaynağım olan canım kızım İdil'e,

Sonsuz teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Dr. Leyla ÇELEBİ YILMAZ

Diyarbakır-2022

ÖZET

Amaç: Nekrotizan enterokolit [1] yenidoğanlarda özellikle prematür doğan bebeklerde görülen, gastrointestinal sistemle (GİS) ilgili yaşamı tehdit eden ve en sık görülen sorunlardan biridir. Yenidoğan yoğun bakımındaki tüm gelişmelere rağmen neonatal dönemin hala en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Çalışmamızda Nekrotizan Enterokolit tanılı prematüre bebeklerde irisin düzeylerinin incelenerek kontrol grubuyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı bünyesinde prospektif olarak yapılmıştır. Çalışmamız Kasım 2021 ve Nisan 2022 tarihleri arasında gebelik haftası ≤ 32 hafta veya doğum ağırlığı ≤ 1500 gram altında olan toplam 80 olgudan oluşmakta olup, yatışı esnasında Nekrotizan Enterokolit (40 hasta grubu) tanısı alan ve Nekrotizan Enterokolit tanısı almayan (kontrol grubu, 40 hasta) hastalardan oluşmaktadır. Tüm hastaların demografik verileri ve laboratuvar parametreleri prospektif olarak kayıt altına alınıp çalışmamızda kullanılmıştır.

Bulgular: Nekrotizan enterokolit tanılı hastalarda irisin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi. Vaka grubunda C-reaktif protein ve prokalsitonin değerleri anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Vaka grubunda eritrosit transfüzyonu açısından yapılan istatistiksel analiz anlamlı bulunmuştur. NEK'li hastalarda irisin düzeyi, hem sağ kalımdan bağımsız şekilde kontrol grubundan daha yüksektir, hem de ölen NEK hastalardaki irisin düzeyi, sağ kalan NEK hastalarının irisin düzeyinden daha yüksektir. Gruplar arasındaki bu farklılık anlamlı düzeydedir. NEK'in tüm evrelerindeki irisin düzeyleri de kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda daha yüksektir.

Sonuç: Vaka grubundaki hastalarda irisin yüksekliği irisinin Nekrotizan Enterokolit tanısında bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliği araştırmaya değerdir.

Anahtar Kelimeler: Prematürite, Nekrotizan Enterokolit, İrisin



ABSTRACT

Objective: Necrotizing enterocolitis (NEC) is one of the most common and life-threatening gastrointestinal system (GIS) problems seen in newborns, especially in premature babies. Despite all the developments in neonatal intensive care, it is still the most important cause of mortality and morbidity in the neonatal period. In our study, it was aimed to examine irisin levels in premature babies with a diagnosis of Necrotizing Enterocolitis and compare them with the control group.

Material and Methods: Our study was conducted prospectively in Neonatology, Department of Pediatrics at Dicle University Faculty of Medicine. The study consisted of a total of 80 cases with a gestational age of ≤ 32 weeks or a birth weight of ≤ 1500 grams who born between November 2021 and April 2022. Demographic data and laboratory parameters of all patients were prospectively recorded and used in our study.

Results: The irisin level was statistically significantly higher in patients with NEC. C-reactive protein and procalcitonin levels were significantly higher in the case group. Statistical analysis in terms of erythrocyte transfusion was significant in the case group. The irisin level in patients with NEC was higher than the control group, regardless of survival, and the irisin level in NEC patients who died was higher than the irisin level in surviving NEC patients. This difference between the groups was at a significant level. Irisin levels in all stages of NEC were also significantly higher than in the control group.

Conclusion: The fact that irisin levels were high in patients with NEC in our study suggests that the use of irisin as a biomarker in the diagnosis of Necrotizing Enterocolitis is worth investigating.

Keywords: Prematurity, Necrotizing Enterocolitis, Irisin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
KISALTMALAR.....	VII
TABLO LİSTESİ	X
ŞEKİL LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1 Nekrotizan Enterokolit	3
2. 1. 1 Tanım ve Tarihçe.....	3
2. 1. 2 Epidemiyoloji	4
2. 1. 3 Etyopatogenez	6
2.1.3.1 Prematürite	9
2.1.3.2. Enteral beslenme.....	15
2.1.3.3. Anormal bakteriyel kolonizasyon.....	17
2.1.3.4. Hipoksi-iskemi	18
2.1.3.5 Genetik	20
2. 1. 4 Klinik Özellikler	21

2. 1. 5 Tanı.....	23
2. 1. 6 Radyolojik Bulgular	24
2. 1. 7 Laboratuvar Bulguları	26
2. 1. 8 Evreleme	28
2. 1. 9 Ayırıcı Tanı	30
2. 1. 10 Tedavi	31
2. 1. 10. 1 Medikal Tedavi.....	32
2. 1. 10. 2 Cerrahi Tedavi	38
2. 1. 10. 3 Diğer Tedavi Seçenekleri	40
2. 1. 11 Komplikasyonlar	41
2. 1. 12 Prognoz.....	43
2. 1. 13 Korunma	44
2. 2 İrisin.....	51
3. GEREÇ VE YÖNTEM	54
3. 1 İstatistiksel Analiz	55
4. BULGULAR	56
5. TARTIŞMA	75
6. SONUÇ	84
7. KAYNAKLAR.....	86

KISALTMALAR

ADDA: Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı

ADKG: Ayakta Direk Karın Grafisi

ASS: Amniyon Sıvısı Simülasyonu

BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF)

BOS: Beyin omurilik sıvısı

C/S: Sezaryen

COX-2: Siklooksijenaz-2

CPS 1: carbamoil phosphate synthetase-1

CRP: C-reaktif protein

ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlıklı

DA: Doğum ağırlığı

DİK: Yaygın damar içi pıhtılaşma

DM: Diyabetes mellitus

EGF: Epidermal growth factor

EMR: Erken membran rüptürü

EPO: Eritropoetin

ET: Endotelin

FK: Fosfotidilkolin

FNDC5: Fibronektin tip III alan içeren protein 5

FPIES: Gıda protein intoleransı enterokolit sendromu

G-CSF: Granulocyte colony stimulating factor

GGK: Gaitada gizli kan

GH: Gebelik haftası

GİS: Gastrointestinal Sistem

H₂O₂: Hidrojen peroksit

HMO: Anne sütü oligosakkaritleri

I/T: İmmatür - total nötrofil oranı

IFABP: Bağırsak yağ asidi bağlayıcı proteinleri

Ig: İmmünglobulin

IGF: İnsulin-like growth factor

IL: İnterlökin

IUGR: İntrauterin gelişme geriliği

İVK: İntraventriküler kanama

KZYA: Kısa zincirli yağ asitleri

LPS: Lipopolisakkarit

MAMPs: Microbial associated molecular protein

MRSA: Metisiline dirençli Stafilokokus aureus

NEK: Nekrotizan Enterokolit

NFKB: Nükleer faktör kappa B

NIRS: Kızılötesi spektroskopisi

NO: Nitrit oksit

NSVY: Normal spontan vajinal yol

O₂-: Süperoksit

OH: Hidroksil anyonu

PAF: Platelet activating factor

PAF-AH: Platelet activating factor-asetil hidrolaz

PCT: Prokalsitonin

PDA: Patent Duktus Arteriyozus

PPD: Primer periton drenajı

PR: Prematürel retinopatisi

PUFAs: Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

PVL: Periventriküler lökomalazi

RDS: Respiratuar distres sendromu
rEPO: Rekombinant eritropoetin
rGCSF: Rekombinant granülosit koloni stimüle edici faktör
SIRS: Sistemik inflamatuvar cevap sendromu
SİP: Spontan intestinal perforasyon
SNPs: Single nucleotide polymorphisms
TANEK: Transfüzyon İlişkili Nekrotizan Enterokolit
TDYA: Tekli doymamış yağ asitleri
TFF1-3: Trefoil faktör peptidi-3
TLR: Toll-like reseptör
TNF: Tümör Nekrozis Faktör
TPN: Total parenteral nutrisyon
VEGF: vascular endothelial growth factor
YYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Gebelik yaşına göre NEK gelişiminde risk faktörleri.	8
Tablo 2. Doğum şekline göre yapılan değerlendirme	56
Tablo 3. Çalışma Gruplarında Gestasyon Haftası ve Doğum Ağırlığının Karşılaştırılması.....	57
Tablo 4. Çalışmaya alınan vaka ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	57
Tablo 5. Çalışma Gruplarının Annede Morbidite Durum Varlığına Göre Karşılaştırılması.....	58
Tablo 6. Çalışma Gruplarının Hastada Komorbid Durum Varlığına Göre Karşılaştırılması.....	59
Tablo 7. Çalışma Gruplarının Kan Transfüzyonu, Antenatal Steroid ve Surfaktan Tedavisi Varlığına Göre Karşılaştırılması	59
Tablo 8. Hastaların Ekokardiyografi Değerlendirmesi	60
Tablo 9. Mekanik Ventilasyonda Geçirilen Süreye Göre Yapılan Değerlendirme	60
Tablo 10. Çalışmamızda İncelenen Hastaların Tam Kan Sayımı, Biyokimyasal Parametreleri ve Diğer Laboratuvar Değerlerinin İncelenmesi.....	63
Tablo 11. Çalışmada İncelenen Bebeklerin Beslenme Şekilleri.....	64
Tablo 12. Bebeklerin Ayakta Direkt Batın Grafisi (ADBG) Bulguları	65
Tablo 13. Çalışmamızdaki Vaka Grubunun Evrelerine Göre Dağılımı.....	66
Tablo 14. İrisin Düzeylerinin İncelenmesi.....	67
Tablo 15. İrisin Düzeylerinin NEK Evrelerine Göre Değerlendirilmesi	68
Tablo 16. Postnatal Kan Alma Tarihinin Gruplara Göre Karşılaştırılması	69
Tablo 17. Sağ kalıma göre yapılan değerlendirme	70
Tablo 18. Sağ Kalım Durumuna Göre İrisin Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	71
Tablo 19. PDA Varlığına Göre İrisin Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	71
Tablo 20. NEK'li hastalarda İrisin düzeyleri ile Hemogram Parametreleri Arasındaki İlişki	72
Tablo 21. NEK'li hastalarda İrisin düzeyleri ile Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişki	73
Tablo 22. NEK'li hastalarda İrisin düzeyleri ile Postnatal Kan Alma Zamanı Arasındaki İlişki.....	74

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Nekrotizan enterokolit gelişiminde rol oynadığı düşünülen etiyolojik faktörler.....	6
Şekil 2. NEK Patofizyolojisi.	7
Şekil 3. NEK patogenezinde intestinal bariyer fonksiyonunun rolü.	12
Şekil 4. Olgunlaşmamış barsak bariyer fonksiyonu	13
Şekil 5. Vazokonstriktör peptit ET-1 ve vazodilatör serbest radikal NO'nun	19
Şekil 6. İrisin salınımını etkileyen faktörler.....	53
Şekil 7. Mekanik Ventilasyonda Geçirilen Süreye Göre Yapılan Değerlendirme.....	61
Şekil 8. Bebeklerin Beslenme Şekilleri	64
Şekil 9. Bebeklerin Ayakta Direkt Batın Grafisi (ADBG) Bulgularının Gösterimi	65
Şekil 10. NEK Hastalarının Evrelerine Göre Değerlendirilmesi	66
Şekil 11. İrisin Düzeylerinin Gösterimi	67
Şekil 12. İrisin Düzeylerinin NEK Evrelerine Göre Değerlendirilmesi.....	68
Şekil 13. İrisin düzeyi bakılan günün gruplara göre karşılaştırılması.....	69
Şekil 14. Sağ Kalım Değerlendirme Sonuçlarının Gösterimi	70
Şekil 15. NEK'li hastalarda irisin düzeyleri için çizilen ROC Eğrisi.....	74

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan prematüre bebeklerin inflamatuvar bağırsak nekrozu olarak tanımlanan nekrotizan enterokolit, 32. gebelik haftasından önce doğan ve doğum ağırlığı 1500 gr'ın altında olan bebeklerde önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir [2, 3]. NEK'nin erken ve doğru tanımlanması, klinik uygulamanın ana hedeflerini temsil eder, ancak gerçek bir erken tanı, NEK belirtilerini tespit etmek ve bu bağırsak durumunu geliştirecek yenidoğanları belirlemek için herhangi bir yüksek hassasiyetli ve hızlı testin olmaması nedeniyle sınırlıdır [4, 5]. Günümüzde laboratuvar bulgularının kullanımı, yenidoğan hastalıklarına yakalanma riskinin değerlendirilmesi, kişiye özel terapötik tedavi uygulanması ve klinik sonucun tahmin edilmesi yoluyla yenidoğan ölüm hızındaki düşüşü hızlandırmada stratejik bir rol oynayabilir. Bir hastalık sürecinin basit, ucuz, güvenilir ve hızla elde edilebilen laboratuvar ölçümleri, hem klinik takipte hem de klinik araştırmalarda çok faydalıdır. NEK'nin erken semptomları diğer benzer durumlardan kolayca ayırt edilemez ve bu nedenle erken tanı ve uygun tedavi için çeşitli çalışmalar yapılmıştır [6]. Nekrotizan enterokolit tanısı Walsh ve ark. Sistemik, abdominal ve radyolojik bulgular Bell'in modifiye evreleme kriterlerine [7] uygun olarak kullanılır ve klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların bir kombinasyonu ile belirlenir. Ancak hem sistemik belirtiler (örn. vücut ısısı dengesizliği ve apne) hem de abdominal belirtiler (örn. karında şişkinlik ve beslenme intoleransı) hasta yenidoğanlarda sık görülen bulgular olduğundan klinik bulgular güvenilir olmayabilir [8]. Benzer şekilde, hem metabolik asidoz [9] gibi biyokimyasal anormallikler hem de trombositopeni ve nötroopeni gibi hematolojik anormallikler genellikle önemli hastalığı öngörmesine rağmen, NEK için çok az özgüllükleri vardır [10]. İrisin düzeyinin NEK tanı ve takipteki yeri değerlendirilmeye çalışıldı. Bu amaçla çalışmamıza 01.12.2021 - 31.04.2022 tarihleri arasında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip ve tedavi edilen 40 tane NEK tanılı ve kontrol grubu olarak da başka tanılarla takip edilen 40 tane NEK gelişmeyen toplamda 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Bildiğimiz kadarıyla, daha önceki hiçbir yayın benzer çalışma tasarımlarını kullanmamıştır. NEK grubundaki hastalar, Walsh ve ark. tarafından oluşturulan

modifiye Bell evreleme kriterlerine göre teşhis edildi ve sınıflandırıldı [11], burada evre I NEK sadece semptomlara göre tanımlanmıştır. Bu nedenle, bu hasta grubu, gerçek NEK hastalığı olmaksızın NEK'i düşündüren geçici gastrointestinal disfonksiyonu olan vakaları da içerebilir. Bu, literatürde çokça tartışılan iyi bilinen bir gerçektir. Yalnızca NEK evre II ila III olan hastaların doğrulanmış NEK olarak kabul edilmesi gerektiği konusunda hemfikiriz. Çalışmamızdaki sorun, evre III NEK'li hasta sayısının nispeten az olmasıdır. Ek olarak, en küçük ve erken doğmuş bebekler en savunmasız ve en yüksek NEK riski altında olduğundan, uygun yaş ve doğum ağırlığına uygun kontrol bebekleri bulmak neredeyse imkansızdır, bu durum hasta seçiminde bazı yanlılıklara neden olabilir.



2. GENEL BİLGİLER

2. 1 Nekrotizan Enterokolit

2. 1. 1 Tanım ve Tarihçe

Nekrotizan Enterokolit [1], barsakların parsiyel veya tam iskemisi ile karakterize, prematüre bebeklerin en acil gastrointestinal sistem hastalığıdır ve mortalite- morbiditenin öncelikli nedenlerindendir [12, 13]. Nekrotizan enterokolit term bebeklerde özel durumlar (konjenital anomaliler, asfiksi, konjenital kalp defektleri, karın duvarı defektleri, nöral tüp defektleri, polisitemi- hipervizkozite, intrauterin gelişme geriliği, kan değişimi, umbilikal arteriyel katater gibi) haricinde nadir görülmekle birlikte temel olarak prematüre infantların (sıklıkla doğum haftası <32, doğum kilosu <1500 gr) gastrointestinal sistemini (GIS) tutan ve barsakların inflamasyonu, mukozal ve/veya transmural nekrozu, bakteriyel invazyonu ile sonuçlanan bir hastalık dönemidir [14, 15]. “Nötropenik enterokolit”, “tifilit” ve “ileoçekal sendrom” gibi terimler NEK ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. NEK öncelikle çekumu tutar, sonrasında sağ kolon ve ileuma ilerler ve mukoza, submukoza veya bağırsak duvarının bütün katmanlarında inflamasyon, bölgesel ülserasyon ve nekroz oluşumuna neden olur [16, 17]. Özefagustan rektuma kadar Gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü etkileyebilir. İnflamasyon, ülserasyon ve nekrozla seyretmesi nedeniyle fokal veya multifokal, panintestinal kanamalara, barsaklarda perforasyona ve yapışıklıklara yol açabilir [18].

Nekrotizan enterokolit ilk olarak 1823 yılında Charles Billard tarafından küçük ve zayıf yenidoğanların gastrointestinal sisteminin enfeksiyonu, iltihabı ve nekrozu olarak “gangrenöz enterokolit” olarak tanımlandı [19]. Tarihte gerçek anlamda ilk NEK olgusunu 1888’de Paltauf’un bildirdiği kabul edilir. Paltauf, ikisi doğum sonrası ilk 15 saatte, diğer üçü ilk 2 gün içinde ölen beş olguluk yenidoğan serisinin ortak özelliğinin kolon ve ince barsaklarda çok sayıda perforasyon ve buna bağlı olarak gelişen peritonit olduğunu bildirmiştir. Yine bu olguların tamamında barsaktaki nekrozun oldukça geniş bir ince barsak segmentini tutmuş olduğunu belirtmiştir [12]. İlk başarılı tedavi ise

1943'te Agerty ve arkadaşları tarafından sunulmuştur. 1953'e kadar "enfeksiyöz enterit" olarak tanımlanan NEK'e bugünkü adını ilk veren Schmid ve Quasier olmuştur [20]. 1960 öncesi yıllarda literatürde NEK olguları pek bulunmazken yenidoğan yoğun bakım koşullarındaki düzelmeye birlikte zamanından önce doğmuş veya düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların da yaşatılabilmesi sonucunda bildirilen NEK olguları da belirgin oranda artmıştır. 1960'lı yıllara kadar pretermeleri etkileyen bir hastalık olduğu anlaşılamamıştır [21]. 1960'lı yıllarda Berdon ve ark. [22] ayrıca Mizrahi ve ark. [22] bu hastalığı tanımlamışlardır. Mizrahi tarafından 1965 yılında kusma, batın distansiyonu, şok, intestinal kanama ve perforasyonu içeren klinik durumu tanımlamak için "nekrotizan enterokolit" adı kullanılmıştır [19]. 1978 yılında ilk kez Bell ve ark. [22] NEK'i sınıflandırmışlardır. Bu sınıflandırma Walsh ve Kliegman [22] tarafından 1986'da yeniden modifiye edilmiştir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Yayınlanmış çalışmaların tanı ve veri toplanmasındaki tutarsızlıklar, güvenilir verilerdeki yetersizlikler, şüpheli veya kanıtlanmamış NEK'in yaygınlığını saptamaktaki zorluklar nedeniyle NEK'in gerçek insidansı bilinmemektedir. Nekrotizan enterokolit insidansı aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA, <1000 gr) bebeklerde %10 iken, tüm prematüre veya ÇDDA(Çok düşük doğum ağırlıklı) (<1500 gr) bebeklerde %5 olarak saptanmıştır [23]. Kanada'da yapılan bir çalışmada NEK insidansının her 1000 canlı doğumda 1.8 olduğu ve NEK prevelansının 20.488 ÇDDA bebekte %7.0 olduğu bulunmuştur [24]. Güncel yayınlarda Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde(YYBÜ) sağkalımın artmış olması nedeni ile NEK insidansının arttığı bildirilirken tam tersini iddia eden bir çalışmada gebelik yaşı <29 hafta olan bebeklerde NEK insidansının %12'den %6'ya düştüğü bildirilmiştir [25]. Genel olarak değişken insidanslara rağmen, dünyanın çeşitli birimlerinden gelen çalışmalardan elde edilen verilere göre NEK insidansının azalan DA (doğum ağırlığı) ve GH (gebelik haftası) ile arttığını göstermektedir [26-29].

Bazı çalışmalarda NEK, siyah ırkta ve erkeklerde biraz daha fazla görülür (2). Diğer çalışmalarda saptanan demografik veriler (ırk, cinsiyet, sosyoekonomik düzey) açısından NEK gelişiminde anlamlı bir farklılık bulunmadığını ifade edilmiştir [30]. Yine de bununla ilgili daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

NEK genellikle sporadik olarak gelişir. Mevsimsel bir dağılım göstermese de salgınlara neden olabilir. Epidemik NEK ile ilişkili spesifik bir enfeksiyöz ajan sorumlu tutulmamasına rağmen, salgınlar esnasında kan, dışkı ve periton sıvısında sıklıkla karşılaşılan mikroorganizmalar izole edilmiştir. NEK'li hastalardan izole edilen mikroorganizmalar; Escherichia Coli, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas, Salmonella, Clostridium perfringes, Clostridium difficile, Clostridium butyricum, koagülaz negatif stafilokoklar, enterokoklar, koronavirüs, rotavirüs ve enterovirüsler [31]. Salgınlar hasta sayısı daha fazla olan yoğun bakım ünitelerinde daha sık gözlenmiştir [32].

32 haftanın altındaki prematüre bebekler, NEK'den etkilenen bebeklerin >%90'ını oluşturur [3]. Hastalık gelişme riski doğum ağırlığı ve gestasyonel yas ile ters orantılıdır. Obstetrik ve yenidoğan bakımındaki gelişmeler daha küçük ve daha immatür bebeklerin sağ kalım oranlarını arttırmaktadır. Bu nedenle NEK açısından risk altında bulunan populasyon genişlemektedir [33, 34].

NEK patogenezinde intestinal immaturite önemli bir yer tuttuğundan, hastalık sıklıkla prematüre bebekleri etkilese de zamanında doğan bebeklerde %10 oranında görülür. Retrospektif çalışmalarda, NEK gelişen term doğmuş bebekler incelendiğinde genellikle anne sütüyle beslenmemiştir ve önceden var olan bir hastalığa sahiptirler [35-39]. Term bebeklerde NEK gelişimi genel olarak konjenital kalp hastalıkları, gastroşizis, intrauterin büyüme geriliği, doğumsal asfiksi, nöral tüp defektleri, kan değişimi yapılan bebekler, umbilikal kateter varlığı, sepsis, polisitemi, hipoglisemi, erken membran rüptürü (EMR), koryoamniyonit, gestasyonel diabeti olan annelerden doğan bebekler, konjenital anomaliler gibi bazı risk faktörlerinin varlığında gelişebilmektedir [30, 40].

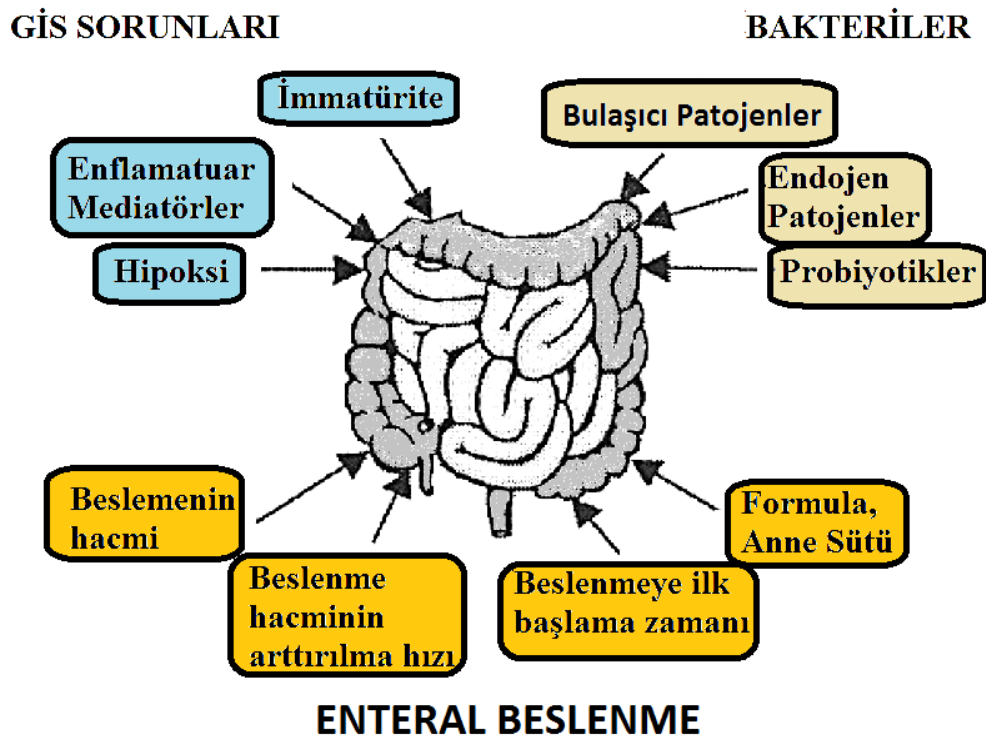
Genel olarak NEK'e bağlı mortalite %10'dan fazladır; cerrahi girişim gerektirecek kadar ağır olan bebeklerde %25'den fazladır. Retrospektif bir çalışmada mortalite ile ilişkili faktörler düşük gebelik yaşı, düşük doğum ağırlığı, siyah ırk, tanı konulduğu gün ventilatör desteği alıyor olmak, vazopressör gereksinimi göstermek olarak bildirilmiştir [41]. Mortalite gelişen hastaların büyük çoğunluğunu cerrahi tedavi ihtiyacı olanlar, ÇDDA'lı bebekler ve eşlik eden başka hastalığı olan bebekler oluşturmaktadır [5, 42].

NEK tanılı bebekler nörolojik, gelişimsel ve işlevsel olarak akranlarının gerisinde kalmaktadır. Bu hastalar büyüme-gelişim geriliği, serebral palsi, görme ve işitme kaybı açısından yüksek risk altındadır [43].

Medikal tedaviye rağmen cerrahi tedavi ihtiyacı olan vakalar tüm NEK'li vakaların %20-40'ını oluşturmaktadır [44-46]. Cerrahi tedavi gerektiren vakalarda mortalite oranı %50'den fazladır [25, 44].

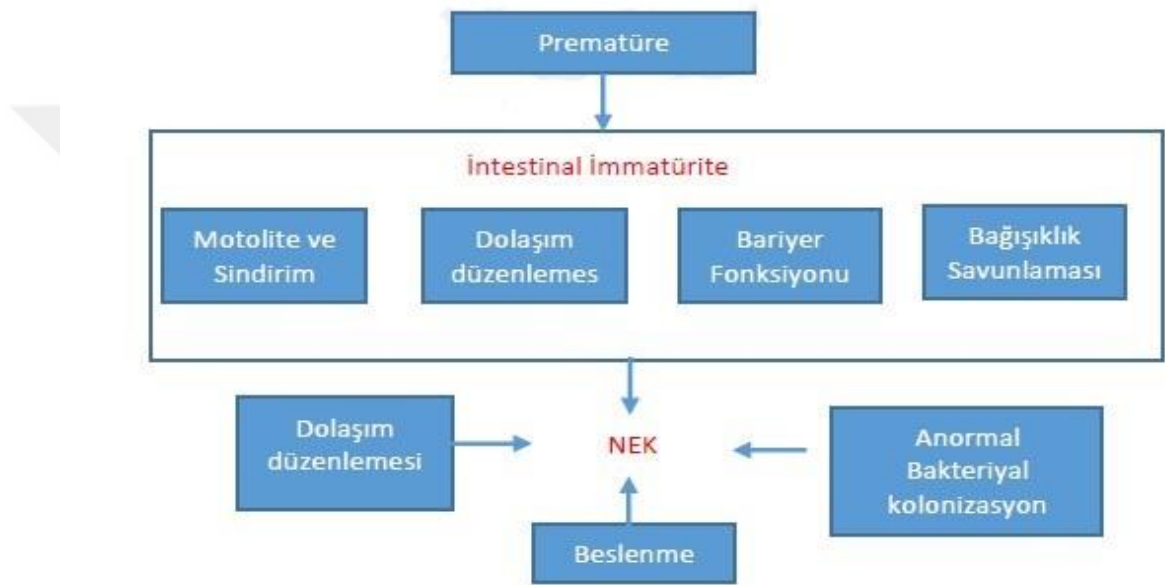
2.1.3. Etiyopatogenez

Nekrotizan enterokolitin etyopatogenezi yüzyıllardır yapılan klinik çalışmalara rağmen halen tam olarak aydınlatılamamıştır. NEK patogenezi net olarak anlaşılamamış olsa da multifaktöryel olduğu açıkça kabul edilmiştir. Bazı stres faktörlerinin immatür gastrointestinal sisteme ve düzensiz intestinal kan akımına sahip prematüre bebeklerde birbirini izleyen olaylar kaskadını tetikleyerek NEK'e sebep olduğu tahmin edilmektedir (Şekil 1)[47]



Şekil 1. Nekrotizan enterokolit gelişiminde rol oynadığı düşünülen etiyolojik faktörler [47].

Günümüzde dört risk faktörü üzerinde durulmaktadır; 1-hipoksi, iskemi ve reperfüzyon-reoksijenasyon zedelenmesi, 2-immatür gastrointestinal sistem, 3-enfeksiyon, 4-enteral beslenmenin başlaması [48, 49]. Özellikle enteral beslenmenin intestinal metabolik hızı arttıran, mukozal bütünlükte değişikliğe sebep olan, mikrobiyolojik ekolojik dengeleri değiştiren (enfeksiyon veya patojenik bakteri ile aşırı kolonizasyon) ve aşırı enflamatuvar yanıt sonucu iskemik bağırsak nekrozu oluşumuna sebep olan tetikleyici faktör olduğu düşünülmektedir.



Şekil 2. NEK Patofizyolojisi [44].

Vakaların %90'ını prematüre bebeklerin oluşturması, etiyolojide bağırsağın motilite, dolaşım, sindirim, bariyer ve bağışıklık sistemiyle ilgili yapısal ve fonksiyonel immatüritesi üzerinde durulmuştur. İmmatüritenin, bağırsak hasarlanmasına ve bu zedelenmeye uygunsuz yanıtı neden olduğu düşünülmektedir [50]. Bununla, NEK etiyolojisinde son yapılan çalışmalarda prematürite dışında mama ile beslenme, enteral beslenme olmaması, olgunlaşmamış bağırsakta anormal bakteri kolonizasyonu, konakçı organizmalarla gastrointestinal sistem kolonizasyonunun olmaması, hipoksi ve iskemi gibi perinatal hasara yol açan durumların da rol oynadığı gösterilmiştir (Tablo 2.1)[5, 42]. Sonuç olarak enflamatuvar kaskad aktive olur ve mukozal hasarı izleyen mukozal ödem, koagülasyon nekrozu ve hemorajiyle karakterize NEK tablosu oluşur.

Tablo 1. Gebelik yaşına göre NEK gelişiminde risk faktörleri [51].

Prematüre bebekler	Geç prematüre veya zamanında doğmuş bebekler
Doğum ağırlığı <1000 gr (gebelik yaşı küçüldükçe risk artar)	Siyanotik konjenital kalp hastalığı
Beslenme Beslenmeye ve beslenme intoleransına standart olmayan yaklaşım Mama ile beslenme Anne sütü zenginleştiricisi	Polisitemi
H2 blokerler	intrauterin büyüme kısıtlılığı
Koryoamniyonit	Mama ile beslenme
Sepsis	Maternal hipertansif hastalık
Enfeksiyon sayısı	HIV pozitif anne
Uzamış antibiyotik kullanımı (>5 gün)	Umbilikal kateterler
Patent duktus arteriyozus	intrauterin büyüme kısıtlılığı
indometazin tedavisi	Kan değişimi
Yaşamın ilk bir haftasında glukokortikoid ve indometazin kullanımı	Perinatal asfiksi
Umbilikal arteriyel kateterizasyon	Mekanik ventilasyon
Mekanik ventilasyon	Sepsis
Transfüzyon	Maternal uyuşturucu ilaç kullanımı
HIV pozitif anne	5. dk. Apgar skorunun<7 olması
Maternal kokain kullanımı	
Perinatal asfiksi	
5.dk Apgar skorunun <7 olması	
Siyah ırk	
Antenatal steroid yokluğu	
Morfin infüzyon	
Normal vajinal doğum	

2.1.3.1. Prematürite

Prematürite, epidemiyolojik çalışmalarda NEK patofizyolojisinde temel rol oynadığı gösterilmiş olup bağımsız bir faktördür [44].

Gestasyonel hafta ne kadar küçükse NEK gelişme riski o kadar yüksektir ve gestasyonel haftası daha küçük olan hastalarda hastalık genellikle daha geç ortaya çıkmaktadır [15]. Term bebeklerde hastalık genellikle ilk 3-4 gün içerisinde görülürken, 28 haftanın altında doğan prematürlerde 3-4 hafta gibi daha geç dönemde hastalık oluşur [52]. Gestasyonel yaş 36 haftayı aşınca NEK riskinde belirgin bir düşme olmaktadır [11].

Prematüre bebekte NEK'e eğilim oluşturan faktörler aşağıda belirtilmiştir

1. Mekanik faktörler (bariyer bütünlüğü):

- Azalmış intestinal peristaltizm
- Mukozal tabakada hasar
- Hücre membranı lipidlerinin ve geçirgenliğinin farklı olması

2. Bakteriyel faktörler:

- Gecikmiş veya değişmiş bakteriyel kolonizasyon
- Anaerobik bakterilerin eksikliği

3. Diğer faktörler

- Azalmış gastrik asit üretimi
- Azalmış laktat düzeyleri
- Azalmış safra asitleri (safra miçellerini oluşturmak için yetersiz kalmaktadır)

Sonuç olarak, mukozal bariyer immatüritesi, değişen intestinal mikroflora ve artmakta olan enteral beslenme hacmi prematüre bebeğin NEK ihtimalini arttırmaktadır [23].

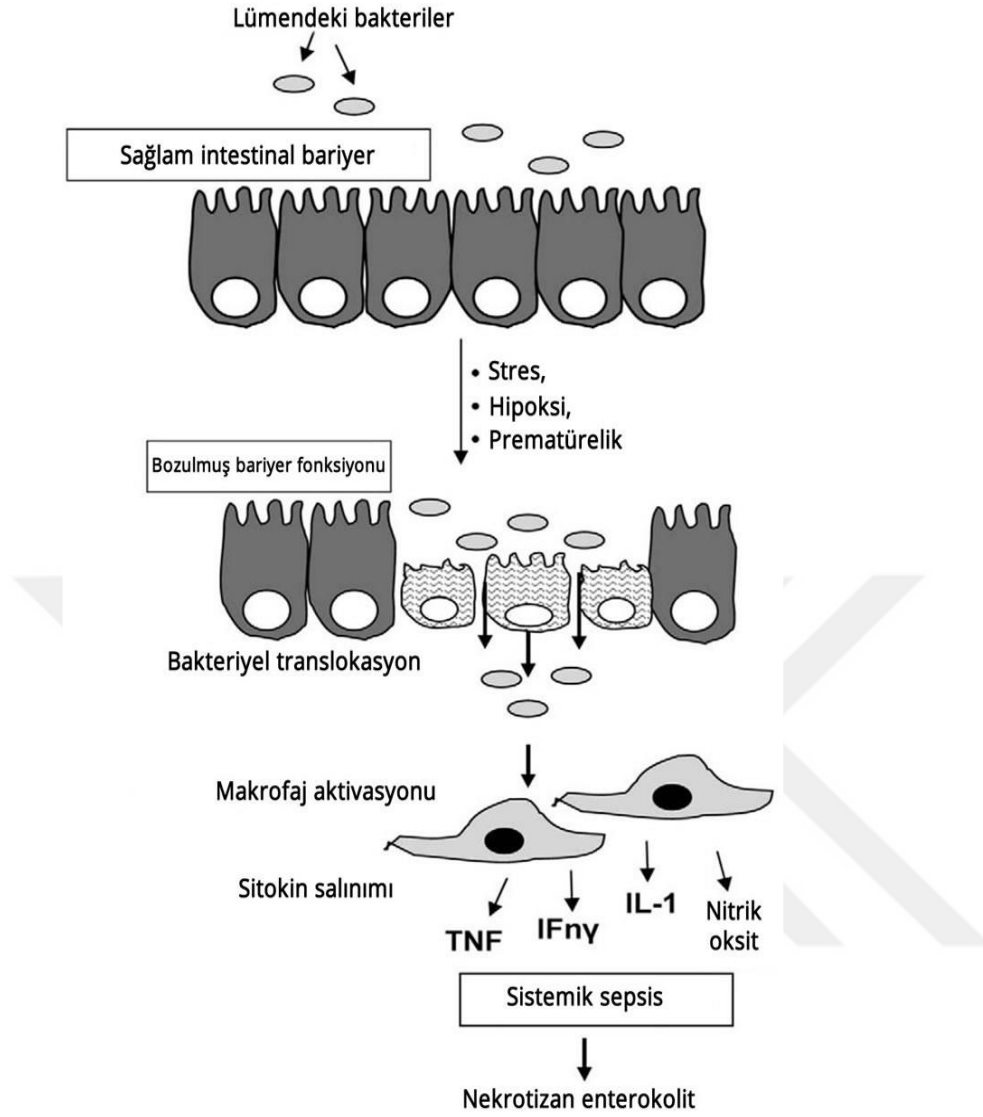
-İmmatür bağırsak motilitesi: İnsan ve hayvan modelli fetal çalışmalar gastrointestinal sistem motilitesinin gebeliğin ikinci trimesterinde başladığını, matürasyonun ise motor kompleksin 34. hafta civarında göç etmesiyle üçüncü trimesterde tamamlandığını göstermiştir [5, 42, 44]. Prematürlerde ince barsak hareketleri ve pasajı sağlayan motor aktivite az gelişmiştir [15]. Prematürlerde barsak duvarındaki kas tabakası yetersizdir, peristaltik dalgalar uygun değildir, antiperistaltik dalgalar fazladır ve hormonal salgılar azdır, bu nedenle pasaj yavaştır [53]. İntestinal motilite ile ilgili çalışmalarda, prematüre bebeklerde miadında doğan bebeklere göre immatür motilite paterni gösterilmiştir. Ayrıca fetal hipoksinin postnatal intestinal motiliteyi azalttığı belirtilmiştir [44]. İmmatür bağırsak motilitesi, ince bağırsakta anaerob bakterilerin aşırı çoğalmasına neden olur, diyetle alınan besinlerin malabsorpsiyonuna yol açar. Aynı zamanda, azalmış motilite mukozanın toksik maddelerle karşılaşma süresini uzatmakta, mikroorganizma ve toksik ürünlerinin immatür mukozal bariyerden geçişini ve NEK'e sebep olan enflamatuvar olaylar zincirinin aktivasyonunu kolaylaştırmaktadır [44, 48, 54]. Prematüre bebeklerin çoğunluğunun ilk mekonyumunu doğum sonrası 48. saatten sonra çıkarması bu etmenlerin doğal bir sonucudur [55]. Lebenthal ve Lee prematüre bebeklerde ekzokrin pankreas fonksiyonunun sınırlı olduğunu ve yaşamın ilk yılı süresince pankreas yetmezliğinin devam ettiğini göstermişlerdir. Gastrik asit ve pankreatobiliyer sekresyon stimülasyonundaki yetersizlik, bağırsaklarda artmış bakteriyel ve/veya antijenik yükü neden olur. Besinlerin sindirimindeki bozukluk, bağırsak motilitesindeki azalma ve aşırı bakteriyel çoğalma ile katlanarak artar ve immatür immünite zemininde intestinal zedelenme oluşmaya başlar [56].

-İmmatür bağırsak bariyer fonksiyonu: Bağırsak bariyeri, enterik bakterilerin vücuda girişini önleyen fonksiyonel ve anatomik bir savunma sistemidir. İntestinal epitelyal bariyerin biyokimyasal veya yapısal bileşenleri immatür ise bakteriler derin dokulara ilerleyip enflamasyona neden olabilirler.

Bağırsağın yapısal bariyeri, bağırsak epitel hücrelerinin hücrelerarası sıkı bağlantı yapılarından ("tight junction") oluşmaktadır. Gebeliğin 10. haftasında bu sıkı bağlantılar oluşmakta, bağırsak geçirgenliğini düzenlemektedir [44, 57]. Çalışmalar, prematüre bebeklerde, özellikle NEK tanısı alan hastalarda, protein, immunglobulin

(Ig), karbonhidrat gibi büyük moleküllere karşı bağırsak geçirgenliğinin en yüksek düzeyde olduğunu göstermiştir [47]. Gebeliğin 26. haftasından itibaren fetal intestinal sekresyon ve emilim fonksiyonları olgunlaşmaya başlar. Bağırsak bariyeri matürasyonunu tamamlandığında, besinlerin emilimine, küçük iyonların seçici geçirgenliğine, iki yönlü sıvı akımına izin verir [44]. NEK patogenezinde intestinal bariyer fonksiyonunun rolü Şekil 3.'te gösterilmiştir.

Goblet hücreleri kalın ve ince bağırsak boyunca bulunan, sekrete edilen müsin ile intestinal mukoza üzerinde kalın bir koruyucu tabaka oluşturan özelleşmiş enterositlerdir. Mukus tabakası, bakterilerin epitele doğrudan yapışmasını engeller, onların uzaklaştırılmasını sağlar. Prematüre bebeklerin Goblet hücreleri henüz gelişmemiştir. Dolayısıyla oluşan immatür müsin tabakası, bakteriyel yapışmada ve intestinal geçirgenlikte artışa neden olmakta, mukozal zedelenmeye eğilim oluşturmaktadır. Paneth hücreleri olarak isimlendirilen, ince bağırsak kriptlerinin tabanına yerleşmiş ve özelleşmiş enterositler ise fosfolipaz A, lizozim ve antimikrobiyal peptidleri salgılayarak NEK patogenezinde rol alırlar bağırsak epitel bariyerinin biyokimyasal savunmasına katkıda bulunurlar. Antenatal kortikosteroidlerin NEK sıklığını azaltmasının, “Paneth hücreleri” nin hidrokortizon ile matürasyonunun hızlanması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür [58].

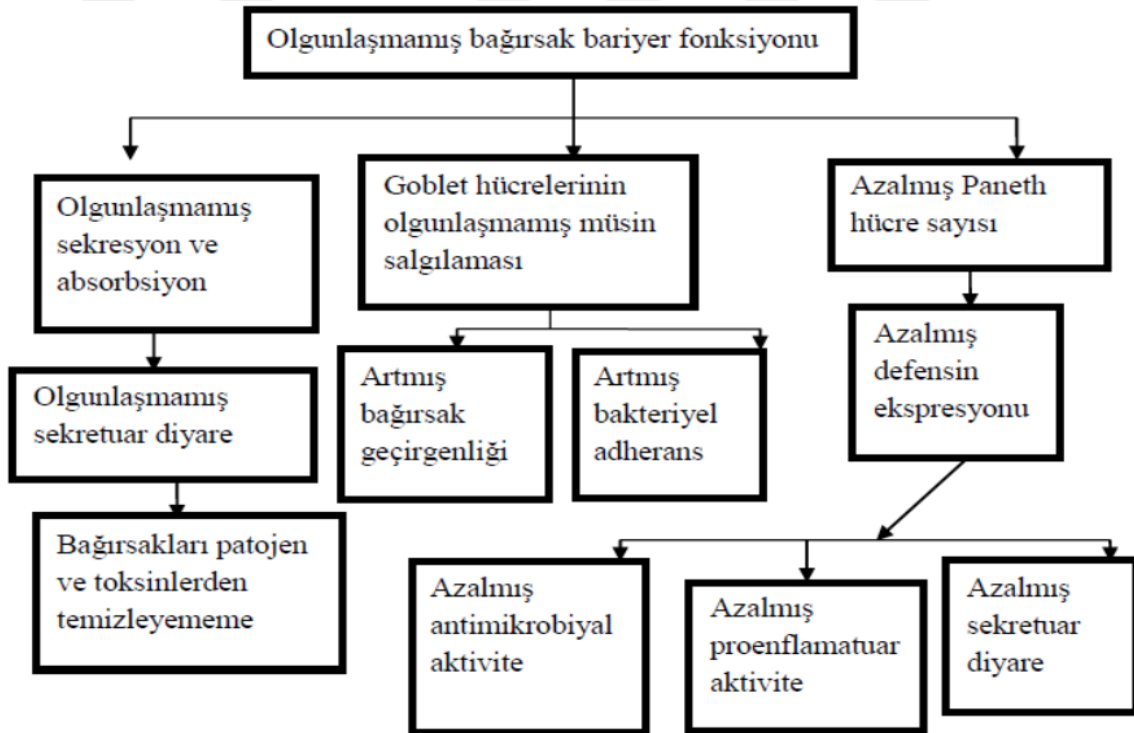


Şekil 3. NEK patogenezinde intestinal bariyer fonksiyonunun rolü [59].

Antimikrobiyal peptidlerin başlıcaları olan defensin (α ve β) ve katelisidinin viral, bakteriyel ve fungal olmak üzere geniş spektrumlu antimikrobiyal etkinliği söz konusudur [44]. Prematüre bebeklerin (gebelik yaşı ≤ 24 hafta) bağırsaklarında “ α -defensin” ekspresyonu ve Paneth hücre sayısı erişkinlere göre daha az olarak saptanmıştır. Ayrıca kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NEK nedeniyle opere olmuş yenidoğanların bağırsak doku örneklerinde Paneth hücrelerindeki “ α -defensin” miktarı düşük bulunmuştur [5, 48].

İmmatür bağırsakta, büyüme faktörü, büyüme faktör reseptörü ve bunlarla ilişkili sinyal iletim yollarının normal olmadığı saptanmıştır. Prematüre bebeklerde bağırsak onarımında ve olgunlaşmasında görevli “epidermal growth factor” (EGF)

reseptör ekspresyonu azalmıştır. Ayrıca, bağırsak epitelinin korunmasında, yenilenmesinde ve onarımında rol alan “trefoil faktör peptidi-3” (TFF1-3), prematüre bebeklerde düşüktür. Güncel çalışmalarda prematüre bağırsağında NEK’e yanıtta TFF1-3 ekspresyonunun yokluğu kanıtlanmıştır [60]. Hackam ve ark. [48] enterosit sinyalizasyonundaki problemlerin de bariyer fonksiyonunu bozduğunu bildirmiştir; (1) Villüsteki enterositlerden üretilen NO enterosit apoptozunu arttırmakta, proliferasyonu bozmaktadır; (2) Endotoksin, sistemik enflamatuvar yanıtı güçlendiren p38-bağımlı pro-enflamatuvar molekül “cyclooxygenase-2” (COX-2)’nin enterositlerden salımına neden olmaktadır; (3) Endotoksinin translokasyonu enterositin göç ve tamir özelliğini olumsuz etkilemektedir; (4) Endotoksin etkisiyle bozulmuş sodyum-proton alışverişi asidik mikroçevrede enterositlerin zedelenmesini arttırmaktadır.



Şekil 4. Olgunlaşmamış barsak bariyer fonksiyonu (4)

-İmmatür bağırsak immünitesi: Yenidoğan bebeğin immün sisteminin bir mikrobiyal antijeni tanınması iki şekilde olur; doğal (hücrel) immün sistem, mikroorganizmalara hızlı yanıt vermeye programlanmış hücre ve reseptörlerden oluşur; adaptif (humoral) immün sistem önceden antijenik uyarıcı ile karşılaşma durumunda lenfositlerden antikor salınmasını sağlayan immün yanıtıdır. Güncel çalışmalarda

intestinal epitelde yer alan hücresel immün sisteme ait reseptörlerin NEK gelişimindeki rolü net olarak belirtilmiştir [61].

Doğum sırasında ve sonrasında anne sütünden immünolojik faktörlerin alınması, anne cildinden bebeğe bakteri geçişi bebeğin bağırsağının ve bağırsak ilişkili bağışıklık sisteminin matürasyonunda temel rol oynar. Dendritik hücreler immün cevabın başlamasında görev alır. Dendritik hücrelerin antijenik ve mikrobiyal uyarılması Th hücrelerinin Th1, Th2 veya regülatör T hücrelerine dönüşür. Yenidoğan bebeklerde intestinal lenfositler azalmıştır ve erişkin düzeylerine yaşamın 3-4. haftasında ulaşabilirler. Ayrıca yenidoğan bebeklerde, mitojenlere yanıt olan Ig G ve sekretuar Ig A sentezi de azalmıştır. Prematüre bebeklerde inflamatuvar yolların yetersiz aktivasyonu, anti-apoptotik ve hücre koruyucu faktörlerin uyarılmasını da engeller. Bu nedenle hücresel ve çevresel strese maruz kalma, inflamatuvar yanıtın olgunlaşmamış olması apoptoza eğilimi artırabilir [44]. Bununla birlikte, yetersiz inflamatuvar yanıt, bakteriyel aşırı çoğalmaya neden olup bağırsak hasarına yol açar. “Toll-like reseptörler” (TLR) bağırsak mukoza hücre yüzeyinde bulunan hücresel immüniteye ait reseptörlerdir. “Toll-like receptor-4” (TLR-4) gram negatif bakteri duvarının dış membranında bulunan LPS’ye ait bir reseptördür. NEK’te serum ve dışkıda LPS düzeyleri önemli düzeyde artmaktadır. TLR-4 ekspresyonu da NEK’te bir biyolojik belirteç olarak kullanılabilir. TLR’nin aktivasyonu, doğrudan enterosit proliferasyonunu ve migrasyonunu azaltarak mukozal hasarı artırmanın yanı sıra proapoptotik bir etkiye sahiptir. Ancak nötrofillerden PAF salınımını artırır. LPS’ye bağlı enterositlerde TLR-4 yanıtının baskılanması, NEK’nin gelişmesini ve ilerlemesini önler [62]. Başka bir hipotez, TLR-4’ün olağandışı ekspresyonunun olgunlaşmamış bağırsak hücrelerinde proinflamatuvar yanıtı artırabileceğidir [63]. TLR-9’un (TLR-4 homologu), bakteriyel DNA reseptörü ile “nükleotid oligomerizasyon alanı 2”, sitokin üretimi ve apoptoz arasındaki etkileşimi azaltarak aşırı TLR-4 sinyalleşmesini önlediği gösterilmiştir [64]. Sonuç olarak, strese yanıt olarak bağırsak epitelinde artmış TLR-4 seviyesi, yaygın inflamasyona ve bağırsak hasarına neden olur [5].

Prematüre bebeklerde, bağırsaktaki lenfoid sistemin regülasyon bozukluğu anormal ve aşırı lokal ve/veya sistemik immün yanıtı neden olur [65]. PAF, TNF-alfa, IL-1-6-8-10-12-18, NO, ET-1, prostoglandinler, lökotrienler ve reaktif oksijen

radikallerini kapsayan çoğu enflamatuar ve vazoaktif mediyatörlerin, NEK'e yol açan son enflamatuar yolakta rol oynadıkları bildirilmiştir [5, 44, 63, 65]. Sitokin gen polimorfizmi, enflamatuar mediyatörlerin aşırı üretilmesi veya antiinflatuvar sitokin ekspresyonunun azalması ile karakterizedir. NEK gelişen bebeklerde "proenflamatuar" bir genotip ve sitokin geninde polimorfizm saptanmıştır [65]. Ayrıca, "nükleer faktör kappa B" (NFkB) inhibitörünün gelişimsel eksikliği sonucu aşırı NFkB aktivitesi olduğu, bunun da artmış hücrel enflamasyon ve kontrolsüz doku hasarına yol açtığı gösterilmiştir. NF-KB enflamatuar mediyatörlerin üretimini arttıran bir nükleer transkripsiyon faktörü olup hücrel ve humoral immünite için hayati öneme sahiptir [44]. TLR-4'ün sinyal aktarımı NFkB yolağını aktive ederek, başlangıç proenflamatuar araçlarının sentezlenmesini sağlar. Dolayısıyla konağın sağlığı; aşırı proenflamatuar aktivasyon ile yetersiz enflamasyon arasındaki dengeye bağlıdır. NEK patogenezinde hangisinin daha belirleyici olduğu halen bilinmemektedir.

2.1.3.2. Enteral beslenme

Miadındaki bir fetüs günlük 500 ml kadar amniyon sıvısı yutmasına rağmen intrauterin yaşamda NEK gelişmemektedir. Ancak, NEK gelişen bebeklerin %90-95'inin enteral besleniyor olması sebebiyle patogenezinde enteral beslenme kritik öneme sahiptir [65]. Özellikle beslenme hacminde hızlı artışlar yapılan veya hiperozmolar mamalarla beslenen bebekler NEK gelişimi açısından yüksek risk taşırlar. Enteral beslenme hacim artışı yavaş yapılan ve minimal enteral beslenme yapılan bebeklerde daha az NEK geliştiği gösterilmiştir [66]. Prematüre domuzlarda yapılan bir çalışmada kolostrumla birlikte minimal enteral beslenmenin NEK direncini ve intestinal yapıyı, fonksiyonu iyileştirdiği rapor edilmiştir [67].

Mekanizması tam anlaşılmamakla beraber, mama ile enteral beslenmenin prematüre bebekte bağırsaklarda motiliteyi, kan akımını ve mukozal geçirgenliği bozduğu, bakteriyel çoğalma için substrat görevi gördüğü düşünülmektedir [44]. NEK genellikle bağırsağın bakteriyel kolonizasyonu tamamlandıktan sonra ortaya çıkar ve bu da dolaylı olarak beslenme ile ilişkilidir [68].

Anne sütü ile beslenen prematüre bebeklerde mama ile beslenenlere göre NEK sıklığının 10 kat daha az olması anne sütünün enflamasyon, bağışıklık ve mukozal

korunmayı etkileyen birçok biyoaktif madde içermesi ile açıklanabilir. Anne sütü, gastrointestinal bakteriyel kolonizasyondaki çeşitliliği artırır ve müsin, lizozim, sekretuvar IgA, lökositler, büyüme faktörleri, sitokinler, laktoferrin, enzimler, oligosakkaritler ve çoklu doymamış yağ asitleri gibi mamalarda bulunmayan birçok immünomodülatuar faktör içeriğinde bulundurulur. Bu faktörler proenflamatuar sitokin ve fosfolipidlerin nötralizasyonu ve mukozal korumayı sağlar. İçerdiği nükleotidler ve glutamin hücre metabolizmasına yardım ederken, EGF bağırsak matürasyonunu destekler [44].

Prematüre domuzlarda, sadece sekiz saatlik mama ile beslenme sonrası mukozal hemoraji, kapiller staz, nekroz, epitel dejenerasyonu ve ödem gösterilmiştir. Hücrel immün sistem gen ekspresyonunda değişiklik, sindirim enzimleri aktivitelerinde azalma ve artmış besin fermentasyonu bildirilmiştir [62].

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kullanılan anne sütü zenginleştiricileri ise anne sütünün yoğunluğunu artırarak mide boşalmasını ve bağırsak peristaltizmini geciktirmektedir. Ancak çalışmalarda bu katkı maddelerinin NEK insidansını arttırdığı veya beslenme intoleransına yol açtığı henüz kanıtlanmamıştır [66].

Nekrotizan enterokolit patofizyolojisinde daha az önemli olan bir başka faktör de intestinal içeriğin intestinal dokuya olan sitotoksitesidir. Hayvan çalışmalarında sindirilmemiş değil, sindirilmiş besin maddelerinin sitotoksik olduğu gösterilmiştir. Bu sitotoksikite NEK'li bebeklerde iskemik koşullarda gelişen hemorajik nekroza benzer şekildedir. Bu sitotoksitenin, sindirim sürecinde oluşan non-esterifiye serbest yağ asitlerinin intestinal duvara geçmesinden kaynaklandığı sanılmaktadır. Sindirilmiş anne sütünü sindirilmiş mama ile karşılaştıran in vitro bir çalışmada, mama sitotoksik bulunurken anne sütü güvenilir bulunmuştur. Hücre ölümünün, yüksek konsantrasyondaki serbest yağ asitlerinin deterjan etkisine sekonder gelişen sitotoksiteye bağlı olduğu gösterilmiştir. Mamalarda artmış serbest yağ asidi içeriğinin, anne sütü ile eş değer yağ içeriği olmasına rağmen bebekte pankreatik lipazı aktive ederek sitotoksik etki gösterdiği iddia edilmiştir [69].

Beslenmenin miktarı ve başlama zamanı bebeğin neyle beslendiği kadar önemlidir. Prematüre bebeklerde günlük beslenme hacminin 20cc/kg ve üzerinde arttırılmasının NEK riskini arttırdığı gösterilmiştir [68].

2.1.3.3. Anormal bakteriyel kolonizasyon

Doğum öncesi yenidoğan gastrointestinal sistemi sterildir. İntestinal kolonizasyon bebeğin doğum eylemi sırasında maternal fekal ve vajinal bakterilerle karşılaşması ile başlar. Doğumdan hemen sonra steril olan yenidoğan bağırsağı anneden ve/veya çevreden alınan bakterilerle kolonize olur, birkaç gün içinde dışkının 1 gr'daki bakteri sayısı 10⁸–10¹⁰'a ulaşır. Bağırsağı kolonize eden ilk bakteriler fakültatif anaeroblar (Enterobacteriaceae, Enterococci, Streptococci ve Staphylococci) iken bifidobakterilerin baskın olduğu tam anaerobik bakterilerin (Clostridia, Bacteroides ve Bifidobacteria) sayısı günler veya haftalar içinde artar. Türlerin ve mikrobiyal çevrenin başarılı bir şekilde oluşması öncü bakteriye bağlıdır. Anne ile teması az olan suni bir çevrede büyütülen bebeklerde, sezaryen ile doğan bebeklerde kolonizasyon gecikir veya ideal değildir. Kolonizasyon diyet bağımlı gelişir. Anne sütü ile karşılaştırıldığında mama ile beslenmede Enterobacteriaceae, Bacteroides ve Clostridia türlerinden zengin bir çevre oluşurken, anne sütü bifidobakterilerin baskın olduğu daha az çeşitlilik arz eden bir mikrobiyal çevre oluşturur [70].

Mikrobiyal kolonizasyondaki farklılıklar doğum şeklinden veya doğum haftasından kaynaklanabilir. NEK gelişen bebeklerin mikrobiyaları, hastalık gelişmeyen bebeklerinkinden farklıdır [71, 72].

Hastanede yatan prematüre bebekler uzamış açlık, antibiyotik kullanımı, anne sütü ile az beslenme nedeni ile yoğun bakımda patojenik bakterilerle karşılaşır ve intestinal florada anormal kolonizasyon gelişir [73]. Bu bebekler tipik olarak Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae ve Enterococcus türleri ile kolonize olurlar. Bu mikroorganizmaların proliferasyonu, translokasyon, bağırsak duvarına invazyon ve enflamatuvar sitokin üretimine yol açabilir. Antibiyotik kullanım süresi ile NEK ilişkisini araştıran bir çalışmada, YYBÜ'de sepsis olmayan hastalarda antibiyotik kullanımı NEK gelişimi için önemli bir bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır. Ayrıca antibiyotik verilme süresi arttıkça NEK riskinin arttığı saptanmıştır. Antibiyotiğin ilk iki gününde

NEK riski 1.19, üç-dört günde 1.43, beş-altı günde 1.71, yedi-sekiz günde 2.05, dokuz-on günde 2.45, on günden sonra 2.94 kat artmaktadır [74]. Bununla birlikte, sıkça kullanılan Total parenteral beslenme azalmış bakteriyel çeşitliliğe, gecikmiş bakteriyel kolonizasyona ve *C. perfringens* gibi potansiyel patojenlerin çoğalmasına neden olur [75].

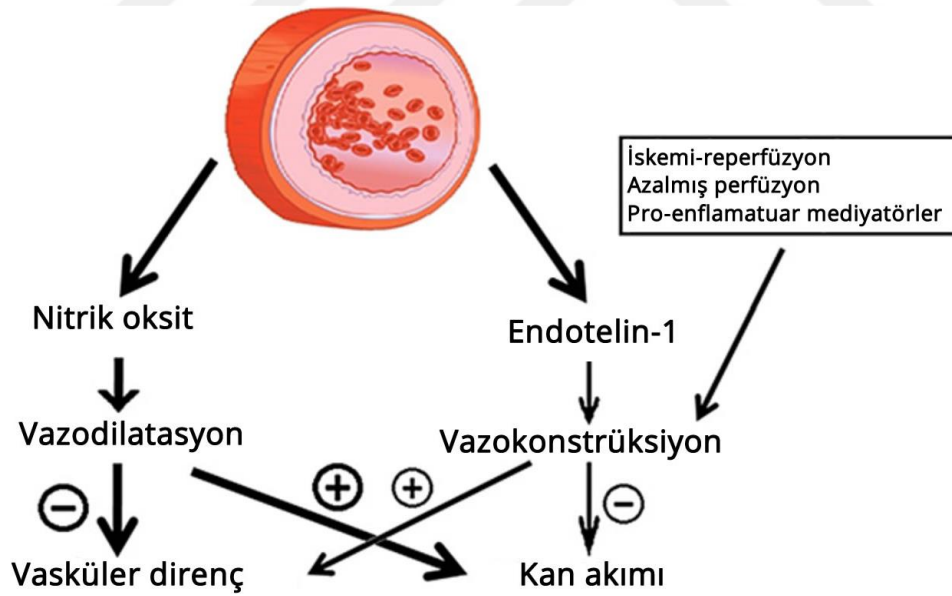
Gram pozitif bakteriler bağırsak lümenindeki laktozu hızlı emilebilen laktik asite dönüştürürken, gram negatif bakteriler, laktozu distansiyon, mukozal kan akımında azalma, bağırsak içinde basınç artışı ve pnömatozis intestinalise yol açan hidrojen, karbondioksit ve organik asitlere fermente ederler [44]. NEK gelişen vakalardan alınan kan, dışkı, periton sıvısı kültürlerinde üreyen başlıca mikroorganizmalar *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar, *Enterococci*, *Clostridium perfringens*, *Pseudomonas aureginosa*, *Enterobakter*, rotavirus ve coronavirus'tur [44]. Nekrotizan enterokolit vakalarının %40'ında *Clostridium perfringens*'le kolonizasyon varlığı saptanmıştır [76]. *Salmonella* ve *Echericia Coli* içeren patojenik uyarıyla immatür bağırsak epitel hücresinde abartılı enflamatuvar yanıt meydana gelmektedir. Bazı merkezlerde NEK vakalarının %30'una rotavirus'ün neden olduğu saptanmıştır. NEK'li hastaların %30-35 oranında kan kültürlerinde üreme olur.

2.1.3.4. Hipoksi –iskemi

Nekrotizan enterokolitin patolojik bulguları iskemik bulguları (mukozal ödem, vazodilatasyon, kanama, ülserasyon, ilerlemiş olgularda tam kat koagülasyon nekrozu ve bağırsak perforasyonu) içermektedir. NEK'in, genellikle süperior ve inferior mezenterik arterlerin besleme alanı olan distal ileum ve proksimal kolonda gelişmesi dolaşım bozukluğu olduğunu düşündürmektedir. Bağırsak mukozasının sağlıklı olması yeterli perfüzyon ile mümkündür. Prematüre bebekler intestinal iskemik ve hipoksiye daha duyarlıdır. Ancak, hipoksik-iskemik olaylar hem prematüre bebeklerde hem de geç prematüre ve zamanında doğan bebeklerde NEK patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Bu bebeklerde görülen NEK'in etiyolojisinde düşük APGAR skoru, IUGR, polisitemi, koryoamniyonit, erken membran rüptürü, kan değişimi, konjenital kalp hastalığı, by-pass cerrahisi ve nöral tüp defektleri suçlanmaktadır. Özellikle, sistemik perfüzyon bozukluğu ile karakterli konjenital kalp hastalıkları (aort

koarktasyonu, hipoplastik sol kalp sendromu, kesintili arkus aorta gibi) olan bebeklerde bozulmuş mezenterik dolaşım nedeniyle intestinal iskemi gelişmektedir [3, 5, 25]. Ayrıca, maternal kokain kullanımı da uterin arter kan akımını bozarak fetal hipoksiye neden olmaktadır [68].

İntestinal iskemi sonrasında gelişen reperfüzyon da bağırsak hasarına yol açmaktadır [25, 55]. Bir hayvan çalışmasında iskemi-reperfüzyon hasarının reperfüzyon fazında apoptozun tetiklendiği ve erişkinlere oranla yenidoğan sıçanlarda daha az apoptoz gözlemlendiği saptanmıştır [77]. Hayvan modellerinde hipoksi ve iskemi sonrasında reperfüzyon/ reoksijenasyon zedelenmesine bağlı ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri olmadan NEK'in olmayacağı iddia edilmektedir. Serbest oksijen radikalleri; protein oksidasyonu, nötrofil aktivasyonu, lipid peroksidasyonu ve DNA hasarı oluşturarak hücre ölümüne, bölgesel hasar gelişimine ve sistemik bulgulara neden olurlar. Süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil anyonu (OH^-) en önemli ve hasardan sorumlu olan serbest oksijen radikalleridir [78].



Şekil 5. Vazokonstriktör peptit ET-1 ve vazodilatör serbest radikal NO'nun
[78].

Prematüre bebekler apne, hipoksi, hipotermi, hipotansiyon, polisitemi, anemi, beslenme, umbilikal vasküler kateterlerin takılması, kan değişimi gibi birçok perinatal stres ile karşılaşır [79]. Bu gibi faktörlerin “dalma refleksi” olarak nitelendirilen (dolaşımın seçici olarak kalp, beyin, böbrek gibi yaşamsal organlara yönelmesi, splanknik alanda kan akımının azalması durumu) bir mekanizma ile NEK’e neden olduğu sanılmaktadır. PDA ilişkili NEK’te patofizyoloji “diastolik çalma fenomeni”ne ikincil intestinal hipoperfüzyon ile açıklanmaktadır. Ayrıca PDA tedavisinde kullanılan indometazine bağlı SİP ve NEK bildirilmiştir [50]. İndometazinin distal ileum ve kolon dolaşımını sağlayan splanknik yatakta ve mezenterik kan akımında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir [44]. Gözlemsel çalışmaların derlendiği bir yazıda anemi nedeni ile yapılan eritrosit transfüzyonunun yapıldığı prematüre bebeklerde NEK ile ilişkisine dikkat çekilmiştir [80].

Özetle, prenatal ve/veya postnatal gelişen hipoksik/iskemik durumların mukozal zedelenmeye yol açarak bakteri translokasyonunu ve enflamatuvar kaskadı tetiklediği bağırsak bariyer fonksiyonunu bozduğu hipotezi son zamanlarda ağırlık kazanmaktadır.

2.1.3.5. Genetik

Nekrotizan enterokolit gelişiminde çevresel etkenler kadar genetik yatkınlık da önemli rol oynamaktadır. Monozigotik ve dizigotik ikizlerde yapılan çalışmalarda genetik ve ailevi faktörlerin NEK riskini arttırdığı yönünde bilgilere ulaşılmıştır [23]. Bugüne kadar genetik polimorfizmler ile respiratuvar distres sendromu (RDS), periventriküler lökomalazi (PVL), erken doğum, prematürel retinopatisi (PR), düşük doğum ağırlığı ve mortalite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Prematürel, immatür intestinal yapı, savunma ve fonksiyon mekanizmalarının yanında birçok gen ürünündeki varyasyon NEK’e eğilim oluşturmaktadır. Bu varyasyonlar “single nucleotide polymorphisms” (SNPs) (tek nükleotid polimorfizmleri) nedeniyle ortaya çıkabilir [5].

Nekrotizan enterokolit gelişimi için en önemli risk faktörü prematürel olduğu için prematürelliğe olan genetik yatkınlık indirekt olarak NEK’e yatkınlık olarak da söylenebilir. Enflamatuvar sinyalizasyon (TNF- α , IL-6, IL-1, IL-1 β reseptör antagonisti) ve renin-anjiyotensin aktivasyonunu etkileyen fetal ve maternal gen varyasyonları, erken doğum eylemi ve İUGR ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, “vascular endothelial

growth factor” (VEGF) mutant allelin taşıyıcılığı NEK için bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Ayrıca, başka bir çalışma “carbamoil phosphate synthetase-1” (CPS 1) geninde SNPs üzerine odaklanmıştır.

Carbamoil phosphate synthetase-1, NO’nun öncülü olan L-arjininin üretildiği üre siklusunda hız kısıtlayıcı enzimdir. Arjinin intestinal yara onarımında rol alır ve prematüre bebeklerde çoğunlukla düşük düzeydedir. NEK oluşan prematüre bebeklerde plazma arjinin konsantrasyonları azalmıştır. Arjinin eksikliği, NO üretimini kısıtlar ve mukozal bütünlük, perfüzyon bozularak NEK’e eğilim artar.

Nekrotizan enterokolit patogeneğinde birçok immünoregülatuar sitokin rol almakta olduğundan sitokin kodlayan genler araştırılmış ve TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10 genlerindeki varyasyon ile NEK arasında bir ilişki bulunamamıştır. Ancak, IL-18 polimorfizmi ve evre 3 NEK arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir. IL-4 reseptör α zincir mutasyonları ise NEK için koruyucu bulunmuştur [5].

2.1.4. Klinik Bulgular

Nekrotizan enterokolit genellikle erken prematüre bebeklerin bir hastalığı olsa da, geç prematüre ve zamanında doğan bebeklerde de görülebilmektedir. NEK, çoğunlukla enteral beslenme sonrası yaşamın ikinci haftasında ortaya çıkar. Ancak, hiç enteral beslenmemiş prematüre bebeklerde de NEK ve benzeri klinik tablolar bildirilmeye başlanmıştır. 1980’lerin sonundan itibaren literatürde SİP bildirimleri başlamış ve bu klinik tablo erken postnatal dönemde indometazin ve steroid kullanımına bağlanmıştır [29]. Son zamanlarda, “NEK” terimi, patogeneğinde, önleme ve tedavi yaklaşımında farklılıklar gösteren bir hastalık spektrumunu temsil etmeye başlamıştır. Bu spektrum içinde miad doğan bebeklerde görülen şekli, SİP ve klasik NEK yer almaktadır.

Miadında doğan bebeklerde NEK, doğum sonrası birinci haftada ortaya çıkar ve sıklıkla maternal ilaç kullanımı, sol kalp obstrüktif lezyonları ile karakterli konjenital kalp hastalığı, intestinal anomaliler (aganglionosis veya atrezi) ve mezenterik kan akımını etkileyen perinatal hipoksi-iskemi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. NEK riskini arttıran perinatal hipoksik iskemik olaylar; apne-bradikardi atakları, düşük

APGAR skorları, umbilikal arteriyel kateterizasyon, enteral beslenme ve indometazin kullanımı olarak sıralanmıştır [3].

Spontan intestinal perforasyon doğum sonrası ilk birkaç gün içinde beslenmeden bağımsız olarak gelişir. Hafif intestinal enflamasyon ve nekrozla giden, serum enflamatuvar sitokin düzeylerinin düşük olması ile karakterize patogenezi farklı bir durumdur [3]. Bu durumun NEK olmadığını iddia eden araştırmacılar şu farklılıkları vurgulamaktadır; (1) Histopatolojik olarak mukoza sağlamdır. Sıklıkla ileumda %30 oranında muskularis eksterna tabakasında izole alanlarda nekroz ve fokal perforasyonlar vardır. NEK'te görülen enflamasyon ve iskemi yoktur veya hafiftir. (2) SİP'de hastalığın ilerleyici NEK'teki Bell evrelemesine uymaz. (3) SİP vakalarının çoğunda radyolojik incelemelerde intestinal perforasyon öncesinde ve sonrasında pnömatozis intestinalis bulunmaz. (4) SİP gelişen bebeklerin NEK gelişen bebeklere oranla gebelik haftaları ve doğum ağırlıkları daha düşük, kliniğin ortaya çıkma zamanı erkendir. (5) Enteral beslenme NEK için bir risk faktörü iken SİP'te klinik genellikle beslenmeden ortaya çıkmaktadır. (6) Erken postnatal steroid kullanımı SİP ile ilişkilendirilmiştir [81]. Ayrıca, NEK ile karşılaştırmalı bir çalışmada SİP, ablasyo plasenta ile ilişkilendirilmiştir [82]. Benzer şekilde karşılaştırmalı bir çalışmada, NEK'te immünoregülatuar proteinlerin enflamasyona ikincil olarak daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir [83].

Klasik NEK prematüre bebeklerde postmenstrüel 29-32. Haftalarda görülür. Semptomlar saatler içinde sessiz bir tablodan karında renk değişikliği, intestinal perforasyon, peritonit, sistemik hipotansiyona, yoğun bakım ve cerrahi girişim gerektirecek gürültülü bir tabloya ilerleyebilir [3]. Kanada'da 25 YYBÜ'nin verileri üzerinden yürütülen bir çalışmada gebelik yaşı <33 hafta olan bebeklerde NEK'in ortaya çıkma zamanındaki değişiklikler incelenmiştir. Bu geniş çalışmada NEK'in yaşamın 8. ve 19. gününde iki ayrı pik yaptığı tespit edilmiştir. Buna göre yaşamın ilk 14 günü içinde gelişen tablo "erken NEK", 14. gün ve sonrasında gelişen tablo ise "geç NEK" olarak tanımlanmıştır. Bu sınıflamaya göre 841 bebekten 336'sı (%40.0) erken NEK, geri kalanı (%60.0) geç NEK tanısı almıştır. Ortalama tanı günü erken NEK grubunda 7.6±3.1 gün iken, geç NEK grubunda 32.0±17.2 gün olarak belirlenmiştir. Erken NEK grubunda cerrahi gerekliliği %40, geç NEK grubunda %28 olarak

saptanmıştır ($p=0.001$). Bu kohortta NEK'in 32. gebelik haftasında zirve yaptığı belirlenmiştir [29]. Diğer bir dikkat çekici durum, geç başlangıçlı NEK vakalarının düzenli büyüyen, solunum desteğine gereksinimi olmayan ve tanı anında başka risk faktörü olmayan bebeklerden ortaya çıkmasıdır. Gebelik yaşı 28 haftadan küçük ADDA bebeklerde gelişen NEK tablosunun, gebelik yaşı 30 haftadan büyük bebeklere göre farklı bir mekanizmada ve süreçte gelişmesi nedeniyle , Yeni NEK"" kavramı ortaya atılmıştır [84]. Neu ve Walker (2) derlemelerinde prematüre bebeklerde gözlenen klasik NEK'in yaşamın 8-10. günlerinde ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada NEK doğum ağırlığı <1000 gr olan bebeklerde ortalama postmenstruel 32. haftada (geç başlangıçlı) görülürken, doğum ağırlığı >1000 gr olan bebeklerde ortalama yedinci günde (erken başlangıçlı) görülmüştür.

Nekrotizan enterokolit, hem gastrointestinal hem de sistemik bulgularla karşımıza çıkar. NEK'in erken döneminde en sık görülen bulgular, beslenme intoleransı, abdominal distansiyon, hassasiyet veya her ikisinin beraber olması, gecikmiş mide boşalmasına ikincil artmış gastrik rezidü, safralı kusma, gaytada gizli ya da aşikar kan bulunmasıdır. Bu bulguların hiçbirisi NEK'e özgü değildir, sepsise bağlı ileusta da görülebilir. NEK ilerledikçe karında hassasiyet, karın duvarında eritem veya ekimoz, bağırsak anslarında belirginleşme, intestinal perforasyon, peritonit ve şok tablosu ortaya çıkabilir [85]. Vital bulgularda ani bir değişiklik (hipotermi, taşikardi, ağır hipotansiyon) perforasyonun göstergesi olabilir [86]. Karın duvarında eritem NEK için güçlü bir belirleyicidir, ancak hastaların %10'unda görülür. Sistemik bulgular arasında bradikardi, letarji, apne, termoregülasyonda bozulma yer almaktadır. Ayrıca solunum desteğinde ve perfüzyon bozukluğuna bağlı olarak inotropik ajan gereksiniminde artış olur [87]. Akut fulminan başlangıçlı metabolik ve respiratuar asidoz, yaygın damar içi pıhtılaşma, gaytada masif kanama, dolaşım bozukluğu, şok ve çoklu organ yetmezliği ile birlikte olabilmektedir [25].

2.1.5. Tanı

NEK'in klinik tanısı genel olarak, karakteristik klinik özelliklerin varlığına abdominal distansiyon, safralı kusma veya safralı mide aspirasyonu ve rektal kanama (hem-pozitif veya anal fissür olmadan gros kanlı dışkı) ve intramural gazın (pnömatozis intestinalis), pnömoperitoneumun veya sentinel bağırsak anslarının abdominal

görüntülemesi ile konulur. NEK'in kesin tanısı ise intestinal enflamasyon, enfarktüs ve nekrozun histolojik bulgularını gösteren intestinal cerrahi veya postmortem örneklerden yapılarak konulur. Ancak, hayatta kalan hastaların büyük çoğunluğu için tıbbi tedavi ile düzeldikleri için patolojik bir tanı mevcut değildir. Bu hastalarda, tek bir patognomonik belirteç veya testin olmaması sebebiyle klinik olarak NEK tanısı koymak zor olmaya devam etmektedir. Laboratuvar testleri, az spesifitede olduğundan tek başına genellikle NEK tanısı koymak için kullanılsa da, klinik tanı ve NEK evrelemesini desteklemede kullanılabilirler [88].

2.1.6. Radyolojik Bulgular

Abdominal Radyografi: Tanıda radyolojik bulgular güvenilir yöntemlerden biridir [65]. Hastalık seyrini izlemede ve tedaviyi belirlemede seri karın grafilerinden faydalanılır [30]. Radyolojik olarak en fazla kullanılan karın anteroposterior ve sol lateral dekübitis grafileridir [89]. NEK'in radyolojik bulguları genellikle hastalığa spesifik değildir ve yorumlayan kişiye göre değişebilmektedir. Batın grafilerinde ileus, sabit dilate bağırsak ansı, lineer veya kistik “pnömatozis intestinalis” (intramural gaz), portal vende gaz, pnömoperitoneum ve intraperitoneal sıvı NEK ile ilişkili patolojik bulgulardır. NEK'e spesifik olmayan ancak şüphe duyulan bulgular; dilate bağırsak ansları, bağırsak duvarının kalınlaşması ve artmış peritoneal sıvıdır [30, 40].

Bağırsak duvarındaki pnömatozis intestinalis gazı, intestinal bakterilerin lümen içi karbonhidratlar üzerindeki fermentasyonunun bir yan ürünü olan hidrojen gazına ikincil meydana gelir. Portal venöz gaz, bağırsak mukozasından geçen ve portal venöz sisteme giren aynı hidrojen gazını temsil eder. Spesifik olmayan gaz dolu bağırsak kıvrımlarının neredeyse tüm NEK vakalarında yarısından fazlasında bulunduğu bildirilmiştir; ancak bu bulgu spesifik değildir [3, 30]. Pnömatozis intestinalis NEK'in ayırt edici özelliği olarak kabul edilen, ince bağırsak duvarında gaz kabarcıkları olarak meydana gelen, Bell evre II ve III NEK'li hastaların çoğunda saptanan bir bulgudur [90]. Pnömatozis intestinalisin NEK dışında yaşamın ilerleyen dönemlerinde de mevcut olabileceği başka durumlar var olup (örn. tifilit, inek sütü proteini alerjisi, gıda protein intoleransı enterokolit sendromu [FPIES]) preterm bebekte saptanan pnömatozis intestinalis, aksi ispatlanana kadar NEK'in göstergesidir [65]. Bununla beraber, hava

dolu dışkı pnömatozis görünümünü taklit edebileceği için, bu bulgunun radyografiyle teşhis edilmesi zor olabilir.

Pnömooperitoneum, periton boşluğunda serbest hava bulunmasıdır ve tipik olarak evre IIIB NEK'li hastalarda bağırsak perforasyonu meydana geldiğinde oluşur. En iyi sol lateral karın grafileri ve sol lateral dekübitis grafilerinde görünür ve önemli ölçüde intraperitoneal hava, sırtüstü radyografide "futbol topu" işareti ile sonuçlanabilir [91]. Vasküler ağacın dallanan bölümlerinden portal sisteme giren bakteriyel gazın geçici bir işareti olarak meydana gelen portal venöz gaz önceden kötü prognoz göstergesi ve cerrahi müdahale için bir endikasyon olarak düşünülüyordu, ama son zamanlardaki veriler bunu desteklememektedir [92]. Abdominal radyografiler genellikle NEK tanısını doğrulamak ve hastalığın progresyonunu takip etmek için kullanılıp genellikle sensitivite ve spesifiteleri düşüktür [3, 93]. Bu yüzden abdominal radyografi tek başına NEK tanısını koyma veya dışlamak için kullanılamaz. Hastanın diğer klinik bulgularıyla birlikte radyografik bulguların yorumlanması gerekir. Eğer şüpheli radyografik bulgular varsa, tedavi kararları klinik şüphe ve bulgulara bakılarak verilmelidir. Ayrıca, radyolojik bulgular GH'ye göre değiştiği için, abdominal radyografi aşırı erken doğan bebeklerde (GH <28 hafta) sensitif değildir [94].

Abdominal ultrasonografi : Serbest hava varlığı, fokal sıvı kolleksiyonları ve artmış bağırsak duvarı kalınlığı ve artmış ekojenite daha ciddi NEK ile ilişkilendirilmiştir [95-97]. Bağırsak duvarında kalınlaşma ve kan akışında artış, inflamasyon artışına bağlı görülen ilk değişikliklerdir. Ultrasonografide santral ekojenik odak ve hipoekoik kenar (yalancı böbrek bulgusu) ile bağırsak duvarının incelenmesi, nekrotik bağırsağı ve yakın zamanda gerçekleşebilecek perforasyona işaret edebilir. Bağırsak duvarında saptanan artmış ekojenite, etkilenen bağırsakta enflamasyon, şişlik ve artmış perfüzyona işaret eder. Abdominal ultrasonografi ile abdominal ve portal hava, kitle ve asit varlığı değerlendirilir. Pnömatozis intestinalis gibi bağırsak duvarındaki küçük hava kabarcıklarının ultrasonla tespiti, radyografilerde yanlış teşhis edilebilen dışkıdaki hava kabarcıklarından mekansal olarak ayrılabilir. Ultrasonografi ile ayrıca karaciğer parankimi ve portal venöz sistemdeki radyografilerle tespit edilemeyen gaz kabarcıkları tespit edebilir [98]. NEK'in tanısında renkli Doppler ultrasonografi de kullanılmıştır. Geniş olmayan bir çalışmada renkli Doppler

ultrasonografinin abdominal radyografiye kıyasla, laparotomiyle doğrulandığı gibi bağırsak nekrozu ve bağırsak duvar perfüzyonundaki değişiklikleri saptamada daha duyarlı olduğu sonucuna varıldı [99]. Risk altında olan bebeklerde NEK tanısını doğrulamak için seçilecek optimum radyolojik modaliteyi veya kombinasyonu belirlemek için ek çalışmalara gereksinim vardır.

Kızılötesi spektroskopisi (NIRS): Görüntüleme metodolojileri gerçek zamanlı bilgi veya vücut sıvılarındaki biyobelirteçlerin ölçümünden daha hızlı raporlama süresi gibi potansiyel avantaja sahiptir. NEK'te yakın kızılötesi spektroskopinin (NIRS) kullanımıyla ilgili yapılan çalışmaya göre; NIRS, nabız oksimetresi ile eşzamanlı olarak arteriyel satürasyonu göz önüne aldıktan sonra doku fraksiyonel oksijen satürasyonu olarak ölçülen, intestinal perfüzyon için gerçek zamanlı bir pencereye izin veren, invaziv olmayan doku oksijen satürasyonu ölçümünü sağladığı sonucuna varıldı. Ön veriler, daha önce abdominal NIRS'in, kontrol hastalara kıyasla bağırsak iskemisi olan bebekler arasında serebrosplanik oksijenasyon oranında bir farkı saptayabildiğini ileri sürdü [100]. Bir çalışmada, NIRS kesin NEK ve NEK yokluğu arasında ayrım yapamasa da, komplike NEK ile komplike olmayan NEK arasında ayrım yapabildiği dile getirildi [101].

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

NEK tanısında laboratuvar testleri tek başına kullanılsa da, laboratuvar bulguları hastalığın şiddetini belirleme, tanısını koyma ve evrelemesinde, NEK'li bebeklerin tedavi yönetiminde kullanılabilir. Aşağıda sıralanan kan testleri, spesifik olmamakla birlikte, NEK yönetiminde yardımcı ve tanıda destekleyici kanıt olarak kullanılabilir [9, 102].

NEK şüphesi varsa tam kan sayımı bakılmalıdır. Lökosit sayısındaki değişimler spesifik değildir, ancak NEK tanılı hastalarda yaygın olarak mutlak nötrofil sayısı 1500/mikroL'nin altında saptanır ve kötü prognozu gösterir [103, 104]. Trombositopeni sık görülen bir bulgudur ve ciddi kanamalara yol açabilir. NEK'in erken evrelerinde, trombositopeni nekrotik bağırsağa ve kötü prognoza işaret ederken, trombosit sayısındaki sonradan gelişen yükselme çoğunlukla iyileşmeyi gösterir [102].

Kan serum elektrolitleri, kan üre nitrojeni, kreatinin ve pH rutin olarak bakılır. Elektrolit anormallikleri spesifik değildir. Bununla birlikte, kalıcı hiponatremi (130 mEq/L'den düşük serum sodyum seviyeleri), hiperglisemi ve metabolik asidoz nekrotik bağırsağı veya sepsisi akla getirir [9].

NEK'ten şüphe edildiğinde sepsis değerlendirmesi (kan kültürü ve gerekirse beyin omurilik sıvı (BOS) kültürü) yapılır. Çünkü NEK sepsis ile ayırıcı tanıya girer ve ortak bulguları vardır [105]. Antibiyotik tedavisine rehberlik etmek için kültür sonuçları kullanılır. Tanısal abdominal parasentez ciddi asiti olan hastalarda veya peritonit şüphesinde, kültür ve gram boyama yapmada gerekli sıvıyı elde etmek için nadiren kullanılır. Böyle vakalarda, periton sıvısında bulunan enterik organizmaların belirlenmesi peritonit tanısını destekler ve uygun antibiyotik spektrumuna ulaşmaya yardımcı olur [106].

Gaita testleri genellikle yararlı değildir. Yatak başı dışkı testleri (gaitada gizli kan (GGK) ve redükten maddeler için inceleme ve alfa-1 antitripsinin ölçümü), spesifik bulgular olmadığından klinik olarak yararları görülmemiştir [107]. Örneğin, dışkıda gizli kan genellikle preterm doğmuş bebeklerde saptanır. <1800 g bebeklerde yapılan bir çalışmada, altı haftalık bir sürede hastaların yüzde 58 oranında gaita testinde en az bir pozitif gizli kan saptandı [108]. Bununla ilgili olarak Abramo ve ark. yaptığı bir çalışmada GGK testinin, NEK'nin erken teşhisinde hiçbir avantaj sunmadığı NEK tanısında GGK testinin zayıf duyarlılık, özgüllük ve prediktif değerinde olduğunu ortaya koydu [108].

NEK'in erken tahmininde, NEK tanısının konulmasında ve/veya NEK'in şiddetinin saptanmasında kullanılabilecek birkaç biyobelirteç vardır. Ancak bu biyobelirteçler NEK'in erken tanınmasında ve hastalığın progresyonunun takibinde fayda sağlayacak sensitivite ve spesifiteye sahip değildir [109-111]. Umut vaadeden biyobelirteçlerin çoğu sepsis ve ileusta da artış gösteren nonspesifik inflamatuvar faktörlerden (C-reaktif protein, trombosit aktive edici faktör veya interlökinler [IL-6, IL-8] veya tümör nekroz faktörü-beta gibi sitokinler) oluşur [109]. C-reaktif protein, serum amiloid A, kemokinler, sitokinler ve interlökinler gibi enflamatuvar kaskadın farklı bileşen sınıfları, NEK'in kesin teşhisine veya ciddiyetinin ve gelişiminin tahmin edilmesine yardımcı olabilir [112]. Dolaşımdaki sitokinler, sistemik bağışıklık

durumunun belirteçleridir ve proinflatuar sitokinlerin NEK'te yükseldiği uzun zamandır bilinmektedir. Bununla birlikte, sitokin ölçümlerinin NEK'te tanı veya risk değerlendirmesinde yararlı olup olmayacağına dair sınırlı bilgi vardır [113], ve bununla ilgili olarak Benkoe ve ark. sadece IL-10, IL-8 ve IL-6'nın cerrahi NEK'te eşleşen kontrollere göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu [114], IL-8'in ameliyat öncesi için uygun bir belirteç olduğunu gösterdi ve IL-8 yüksek seviyelerinin 60 günlük mortalite ile ilişkili olduğu sonucuna vardı [115]. Son çalışmalar, yüksek sensitivite, spesifite ve prediktif değeri olan tanısal biyobelirteçlerin bağırsak yağ asidi bağlayıcı proteinleri (IFABP), klaudin-3 ve dışkıda kalprotektini içerdiğini ileri sürmektedir [116, 117]. Yapılan çalışmalara göre NEK de içinde olmak üzere gastrointestinal hasar için olası biyobelirteçler olarak mikroRNA'ların kullanımı önerilmektedir [118]. Son zamanlarda, üriner proteom ve peptidom gibi diğer yenilikçi biyobelirteçler tanımlanmış ve hastalığın ilerlemesi dahil olmak üzere kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir, ancak bu biyobelirteçler tek başına hastalığı ilerleyenleri ilerlemeyenlerden ayırt edememiştir [119, 120]. Çeşitli araştırmalara dayanarak, akut bağırsak iskemisinin, reperfüzyonun ve bakteriyel kolonizasyonun mukozal bariyerin işlevsizliği, bağırsak duvarının geçirgenliğinin artırması ve dolayısıyla D-laktatın artan plazma D laktat ile portal dolaşıma girmesine izin vermesiyle hem portal hem de sistemik kandaki artan laktat seviyeleri ilişkili olduğu gösterilmiştir [121]. Daha önce, Garcia ve ark. NEK'li bebeklerde üriner D-laktatın arttığını ve NEK'te artmış enterik bakteriyel aktivite gösterdiğini bulmuşlardır [122].

2.1.8. Evreleme: Modifiye Bell Evreleme Kriterleri

Modifiye Bell evreleme kriterleri sistemik, bağırsak, radyografik ve laboratuvar bulgularının ağırlığına dayalı olarak NEK'in tek tip klinik tanımının yapılmasını sağlayan, pratikte en sık kullanılan tanı ve evreleme kriterleridir [7, 103]. Bu kriterler, vakaları ve çalışmaları kıyaslamada fayda sağlar ancak tedavi NEK'in belirli evrelemesinden ziyade klinik bulgulara yönelik yapılır. Ayrıca bu kriterler 1970'lerde oluşturulmuş ve tanıyla ilgili tartışmalar gündeme gelmiştir. Örnek olarak, intramural havanın tanısı genelde yanlıştır ve bağırsak lümeni içinde bulunan dışkıdaki havaya bağlı olabilir. Herşeye rağmen, Modifiye Bell Evreleme kriterleri birçok yenidoğan

yoğun bakım ünitesinde standart olarak kullanılır. Hastalık ilerledikçe, bir önceki evrenin özelliklerini ve hastalık şiddetlendikçe oluşan ek bulguları içerir [3, 7, 11, 123].

Evre I, Şüpheli NEK: Apne, bradikardi, letarji ve vücut ısı dengesizliği gibi nonspesifik sistemik bulgularla seyreder. Abdominal bulgular arasında abdominal distansiyon, kusma, mide rezidü artışı ve hem-pozitif gaita bulunur. Abdominal radyografiler normaldir veya bağırsakta hafif ileus ile uyumlu genişleme görülebilir. Tedavi değişmiyor olsa da, evre I vakalar da kendi içinde kanlı gaitanın yokluğuna (evre IA) veya varlığına (evre IB) göre ikiye ayrılır. Bununla beraber, Bell evre I olarak tanımlamasının gerçekte NEK mi veya preterm bebeğin nonspesifik beslenme intoleransı/ileusu mu olup olmadığı uzmanlar arasında tartışma konusudur [124].

Evre II, Kanıtlanmış NEK: Evre I bulgularına ek olarak abdominal hassasiyeti veya alınamayan bağırsak seslerini içerir. Abdominal hassasiyet vardır ve bazı bebeklerde sağ alt kadranda kitle veya karın duvarında selülit saptanır. Evre IIA bebekler hafif ölçüde hasta iken, evre IIB NEK'li bebekler orta ölçüde hastalığa sahip olup bununla beraber hafif metabolik asidoz ve trombositopeni saptanır. Abdominal görüntüleme bulguları arasında asit, intestinal dilatasyon, ileus ve evre II'nin tanımlayıcı bulgusu olan pnömatozis intestinalis yer alır.

Evre III, İlerlemiş NEK: En ağır NEK formudur. Evre IIIA'da bağırsakta hasarlanma yoktur, ama evre IIIB'de bağırsak perforasyonun yanısıması olarak abdominal radyografide pnömoperitoneum saptanır. İleri evre NEK'li bebekler kritik hastalığa sahiptirler. Daha düşük evrelerdeki bulgulara ek olarak, tipik bir şekilde hipotansiyon, şiddetli apne, bradikardi ve peritonit bulguları (ciddi karın hassasiyeti ve abdominal distansiyon gibi) vardır. Laboratuvar bulgular arasında nötropeni, yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK), miks tip solunumsal ve metabolik asidoz yer alır.

Ortalama üçte bir vakada, NEK şüphesi vardır ama doğrulanmaz (evre I) ve bu hastalarda bulgular yavaş yavaş düzelir. Azımsanmayacak bir şekilde insidans ve sonuçla ilgili yapılan birçok çalışmaya, evre I'deki hastalar, NEK'e sahip olup olmadıkları belirsiz kaldığı için dahil edilmemiştir. Yüzde 25 ila 40 vakada NEK gelişimi, peritonit ve sepsis belirtileri, DİK ve şokun hızlı meydana gelmesiyle ile fulminant şekilde olur (evre III).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

NEK'te ayırıcı tanıya rektal kanama, abdominal distansiyon, gastrik retansiyon veya intestinal perforasyona yol açan diğer durumlar girer. NEK abdominal distansiyon, safra kesesi veya mide aspirasyonu ve rektal kanamanın (hem-pozitif veya gros kanlı gaita) kombine klinik bulguları ve pnömatozis intestinalisin radyolojik kanıtı ile bu diğer hastalıklardan ayrılır [125].

Spontan İntestinal Perforasyon: Yenidoğanda görülen spontan intestinal perforasyon, tipik olarak terminal ileum veya kolonda meydana gelen tekli bağırsak perforasyonudur. NEK'le benzer olarak çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde (DA <1500 g) daha sık ortaya çıkar. NEK'ten en sık olarak ayrıt edildiği noktalar; abdominal görüntülemelerde pnömatozis intestinalisin olmaması, hipotansiyon ve abdominal distansiyonun klinik bulguları ve karın duvarının klasik mavimsi renk değişikliğidir. Bu bulgular, NEK'li bebeklerde görülen abdominal duvar eritemi, krepitasyon ve sertleşme gibi bulguların tersidir. Bunlarla beraber, spontan intestinal perforasyon, tipik olarak aşırı ve çok erken doğan bebeklerde daha erken (yaşamın ilk haftasında) ortaya çıkar ve beslenmeden bağımsızdır, aksine NEK ise hayatın ilerleyen dönemlerinde ve enteral beslemeye başlamayla meydana gelir [126].

Enfeksiyöz enterit: Campylobacter, Clostridioides (eski adıyla Clostridium difficile), Salmonella ve Shigella dahil olmak üzere patojen organizmalar bazen enfeksiyöz neonatal enterokolitlere neden olur. Dışkı kültürleriyle bu organizmalar tanımlanır, ama bunların etyolojik bir rolü olup olmadığı net değildir. İnfanlarda görülen viral enterit, sıklığı artmış ve bazen kanlı olan dışkı, abdominal distansiyon ve sekonder sepsis ile karakterizedir. Yaygın görülen patojenler arasında rotavirüs ve enterovirüs vardır. Bağırsak obstrüksiyonuna neden olan anatomik veya fonksiyonel durumlar enterokolite yol açabilir. Bu bozukluklar arasında ileal atrezi, Hirschsprung hastalığı, volvulus, mekonyum ileusu ve intususepsiyon bulunur. Abdominal radyografi bulguları ile NEK'ten ayrılırlar [127].

İnek sütü protein intoleransı preterm doğmuş bebeklerde nadir görülür ve nadiren altı haftadan önce meydana gelir ve yanlılıkla NEK tanısı konabilir. Kanlı

dışkıya yol açabilen, abdominal distansiyon ve artmış dışkılama ile karakterizedir ve ciddi vakalarda pnömatozis saptanabilir [128].

Anal fissürler rektal kanamaya yol açabilir. Bu durum genelde iyi huyludur, ancak dışkılarında gizli veya gros kan saptanan herhangi bir prematüre bebekte NEK tanısı kuvvetle akla gelmelidir. Anüs fizik muayenesi ile fissür tanısı doğrulanır [127].

Neonatal apandisit, büyük olasılıkla tanıdaki gecikmeye bağlı, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip nadir bir hastalıktır. Hastalık bulguları NEK ile aynı olabilir ve tanı yalnızca laparotomiyle konulabilir. Sepsis tanılı bebeklerdeki ileusun, NEK'in erken bulgularından ayırt edilmesi zor olabilir (evre I) [129].

Gıda proteini ile indüklenen enterokolit sendromu (FPIES) pnömatozis, anemi, albümin düşüklüğü ve inflamatuvar bulgularla yükseklik ile ortaya çıkabileceğinden prematüre bebeklerde NEK'i taklit edebilir [130].

2.1.10. Tedavi

NEK tedavisi, tüm hastalar için medikal tedaviyi ve gerektiğinde cerrahi tedaviyi kapsar. Kanıtlanmış bağırsak perforasyonu olanlar hariç [131] hangi hastaların cerrahiye ihtiyaç duyduğu konusunda da bir fikir birliği yoktur. Çoğu uzman, Modifiye Bell Evreleme Kriterlerini [11] kullanarak hastalığın ciddiyetine göre tedaviye karar vermeye devam etmektedir.

Aşağıdaki belirtilen tedavi yaklaşımı, hastalığın ağırlığına göre belirlenmiştir [132]: Bell evre I (kanıtlanmamış) ve çoğu vakada evre II (kanıtlanmamış ancak ilerlememiş hastalık) NEK olan hastalarda tek başına destekleyici medikal tedavi sağlanır. Bell evre III NEK (ilerlemiş hastalık ve bağırsak perforasyonu) olan hastalara cerrahi tedavi yapılır. Medikal tedaviye yanıt vermeyen Bell evre II hastalarda da cerrahi tedavi uygulanır [131]. NEK'li (veya olduğundan şüphelenilen) bebeğin en iyi tedavisi, bebeğin değerlendirilmesi ve tedavi yönetiminde neonatoloji ekibine yardımcı olmak ve ameliyatın gerekip gerekmediğine karar vermek için cerrahi konsültasyonu içeren multidisipliner bir ekip tarafından sağlanır. Cerrahi tedavi mümkün olmayan merkezlerde, bebekler nakil için aşırı stabil olmayan hale gelmeden önce, daha ileri basamağa sahip bir merkeze ileriye dönük sevk planlanmalıdır [131].

2.1.10.1. Medikal Tedavi

NEK'li tüm bebekler için medikal tedavi, nekrotizan enterokolitten şüphelenildiğinde hemen başlanmalıdır. Medikal tedavi yönetimi destekleyici bakım, ampirik antibiyotik tedavisi, seri muayeneler, yakın laboratuvar ve radyolojik monitörizasyondan oluşur. Bir bebekte NEK olduğundan şüphelenildiğinde, tüm enteral beslemeler ve ilaçlar stoplanmalıdır. Hızlı mide ve bağırsak dekompresyonu, büyük lümenli bir mide tüpünün ya düşük sabit aspirasyon ya da düzenli aralıklı aspirasyon ile yerleştirilmesiyle sağlanmalıdır. Batın distansiyonu artmaya devam ederse, tüp doğru yer ve tıkanıklık açısından kontrol edilmeli ve nazal sürekli pozitif hava yolu basıncının kesilmesi düşünülmelidir. Yeterli doku perfüzyonunu sağlamak için intravasküler hacim izlenmeli ve idrar çıkışı, serum elektrolitleri ve hematokrit sık sık değerlendirilmelidir. İnotroplarla hemodinamik desteğe genellikle ihtiyaç duyulur. Pozitif nitrojen dengesini korumak ve yaralı dokunun onarımını sağlamak için yeterli protein (3.5-4.0 g/kg/gün) ile parenteral beslenmeye başlanmalıdır. Yeterli enerji alımı, genellikle yaklaşık 3 g/kg/gün lipid kullanımını gerektirir. Kan kültürünün alınmasını takiben, genellikle geniş spektrumlu intravenöz antibiyotikler başlanır. Destekleyici bakım ve antibiyotik tedavisi, hastalığın ilerlemesini önlemeyi hedefler, cerrahi müdahale gereksinim ihtimali olan hastalar dahil tüm hastalarda başlatılır. Seri muayene ve laboratuvar ve radyolojik takipler hastalığın progresyonunu izlemede ve klinik olarak iyileşme mi gerçekleşiyor veya progresif kötüleşme mi olduğu hakkında yol göstericidir [133].

Destekleyici bakım: Destekleyici bakım şunlardan oluşur:

-Enteral beslenmenin stoplanıp bağırsak istirahati yapılması: NEK'li hastalarda bağırsak inflamasyonu ve bağırsak duvarı kalınlaşmasına bağlı olarak bağırsak motilitesinde kayıp (ileus) olduğu için, bağırsak istirahati (beslenmenin durdurulması) bağırsak stazı sırasında lümen içeriğini sınırlayıp bağırsak üzerindeki stresi azalttığından önemli bir tedavi yönetim unsurudur. Tipik bağırsak istirahati süresi, antibiyotik tedavisinin süresine paralel olarak 10 ila 14 gündür. Bebeğin klinik progresyonu iyileştikçe enteral beslenmeye kademeli olarak devam edilir [132, 134].

-İntermitant nazogastrik boşaltımla mide dekompresyonu: Gastrik dekompresyon bağırsak dinlenmesini artırır ve ileus gerileyene ve pnömatozis abdominal radyografide görülme-yene kadar nazogastrikle boşaltım sağlanır [135-137].

-Total parenteral nütrisyon: Bağırsak istirahati esnasında, yeterli enteral beslenmeye sağlanana kadar parenteral beslenme gerekir. Yeterli kalori alımını sağlamak için santral bir venöz kateter gerektirebilir [135, 138].

-Sıvı replasmanı: Transmural bağırsak inflamasyonu her zaman kılcal sızıntıya ve intravasküler sıvı kaybına yol açtığı için üçüncü boşluk kayıplarını önlemek için parenteral sıvılar gerekir [131, 135, 139]. Tedavinin ilk 48-72 saatinde yüksek volüm desteği gerekebilir. Bu nedenle aşırı intravasküler sıvı yüklenmemesi için alert olunmalıdır.

-Kardiyovasküler ve solunum desteği: Bebeğin kan basıncı ve periferik dolaşımını dengelemek için aşırı sıvı kullanımı ve albümin gibi volüm genişleticilerin yanında dopamin gibi vazopresör ajanlara da gereksinim olabilir. NEK'li birçok bebekte apne ya da abdominal basınç artışı sebebiyle diyaframın yukarı basısına bağlı olarak solunum sıkıntısı gelişeceği için entübasyon ve mekanik ventilatör ihtiyacı olabilir [91]. Hem kardiyovasküler (örn. sıvı replasmanına ek olarak inotropik destek) hem de solunum sistemlerinin (oksijen desteği ve mekanik ventilasyon gibi) değerlendirilmesi ve desteklenmesi gereklidir. Kritik derecede ağır hastalığı olan bebekler sıklıkla hem kardiyovasküler hem de solunum desteğine gereksinim duyarlar [135, 138].

Antibiyotik tedavisi: NEK'ten şüphelenilen veya tanı almış tüm hastalar için, kültürler için uygun örnekler alındıktan sonra geniş spektrumlu antibiyotiklerin başlanması önerilir. Antibiyotik tedavisi klinik denemelerde değerlendirilmemiş olmasına rağmen, klinik deneyime ve aşağıdaki gözlemsel bilgilere dayanarak NEK için rutin tedavide temel dayanak haline gelmiştir [140-143]:

-NEK vakalarının yaklaşık yüzde 20 ile 30'unda belgelenmiş bakteriyemi

-Patojenik bakterilerin patolojik numunelerden ve NEK hastalarının periton sıvısından elde edilmesi

-Patojenik bakteriler tarafından bağırsakta üretilen intramural gaz varlığı

-İntraabdominal sepsis ve NEK için deneysel hayvan modellerinde antibiyotiklerin etkinliği

-NEK'i önlemede enteral verilen antibiyotiklere karşı parenteral antibiyotiklerin etkinliği

-NEK gelişen bebeklerde değişen bağırsak mikrobiyomunun kanıtı

NEK'li yenidoğanların yüzde 20 ile 30'unda eşlik eden bakteriyemi olduğu için, geç başlangıçlı bakteremiye (≥ 7 gün olarak sepsis tanımlanmıştır) yol açan patojenleri kapsayacak şekilde ampirik antimikrobiyal rejimler kullanılır. Bağırsak perforasyon şüphesinde anaerobik etkinlik sağlanmalıdır (peritonit bulgularının veya pnömoperitoneumun radyolojik kanıtlarının varlığı baz alınarak) [48].

Bunlara ek olarak, retrospektif çok merkezli bir kohort çalışmasında, anaerobik antimikrobiyal tedavi verilen hastalar ile anaerobik antibiyotik almayanlar arasında ölüm veya bağırsak darlıklarının prognozu açısından bir fark yoktu [144]. Cerrahi prosedür geçiren bebekler içinde, anaerobik antimikrobiyal tedavi verilen grupta ölüm olasılığı daha düşük saptandı. Bu sebeple, evrensel olarak geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi kabul edilirken, anaerobik bakteri spektrumunu içeren spesifik bir rejimi desteklemek için yeterli kanıt yoktur [145]. Sonuç olarak, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kullanılacak uygun antibiyotik rejimi konusunda fikir birliği yoktur. Antibiyotik ajanlarının seçimi, belirli bir yenidoğan yoğun bakımındaki (yerel antibiyogram) organizmaların duyarlılıklarına göre yapılmalıdır.

Ampirik antibiyotik tedavisi: NEK tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu ampirik antibiyotik kombinasyonları, bunlarla sınırlı kalmamak üzere, aşağıdaki seçenekleri içerir [146]:

-Ampisilin, gentamisin (veya amikasin) ve metronidazol

-Ampisilin, gentamisin (veya amikasin) ve klindamisin

-Ampisilin, sefotaksim (varsa) ve metronidazol (seftazidim, sefotaksim için alternatif bir seçimidir)

-Piperasilin-tazobaktam ve gentamisin (veya amikasin)

-Vankomisin, piperasilin-tazobaktam ve gentamisin

-Meropenem

Metisiline dirençli Stafilokokus aureus (MRSA) veya ampisiline dirençli enterokok enfeksiyonlarının yüksek sıklıkta olduğu merkezlerde ampisilin yerine vankomisin kullanılabilir. Belirgin biçimde gentamisine direnç olan merkezlerde, gentamisin yerine amikasin düşünülmelidir. Aminoglikozidlerin oral kullanılması önerilmez çünkü bu tedavi dirençli bakteri suşlarının gelişmesine yol açabilir ve standart tedaviden daha yararlı olduğu gösterilmemiştir [147, 148].

Antibiyotik rejimleri kan kültürleri, periton sıvısı veya cerrahi örneklerin sonuçlarına göre revize edilir. Fungal enfeksiyondan şüphelenildiğinde flukonazol veya amfoterisin B kullanılmalıdır. Abdominal apse oluşumu ile komplike olmadıkça 10-14 günlük bir tedavi süresi genellikle yeterlidir. Bell evre I NEK vakaları için, hastalığın ortaya çıkışındaki geniş varyasyon nedeniyle, antibiyotikleri erken stoplamayı ve hastalığın seyrine bağlı olarak beslenmeye devam etmeyi seçebiliriz. Bell evre II veya üstü evredeki hastalar için, kültür sonuçları negatif olsa bile, toplam 10 veya 14 günlük antibiyotik kürünü tamamlamak için tedaviye devam edilmelidir [138, 149-151].

Tedavi yanıtının izlenmesi: Seri fiziksel muayene, laboratuvar ve radyolojik çalışmalar hastalığın seyrini gösterir ve klinik iyileşme veya kötüleşme olup olmadığını belirlemede yardımcı olur. Medikal tedaviye yanıtta başarısızlık var ve kayda değer ölçüde hastalık ilerlemişse, cerrahi müdahale düşünülebilir [152, 153].

-Seri fiziksel muayeneler: Dikkatli seri fiziksel değerlendirmeler, NEK'in klinik belirtileri hızla değişebildiği için şüpheli NEK yönetiminin önemli bir parçasıdır. Özellikle, vital bulgulardaki değişiklikleri (artan kalp hızı ve solunum hızı, kan basıncındaki değişkenlik) ve karın muayenesi, hastalığın ilerlemesine işaret edebilir ve daha erken radyolojik ve cerrahi değerlendirmeyi sağlayabilir. Abdominal eritem veya

morluk, belirgin abdominal distansiyon ve artan hassasiyet gibi olası bağırsak perforasyonunu düşündüren değişiklikler, tedavi yönetiminde acil değerlendirmeye ve tedavide değişikliklere öncülük etmelidir. Muayenelerin sıklığı bebeğin klinik seyrine ve NEK'in progresyon hızına göre ayarlanmalıdır. Karın muayeneleri genellikle iki saatte bir yapılır. Bu arada, kalp hızı ve solunum paternlerindeki ve/veya kan basıncındaki herhangi bir major değişiklikte, karın muayenesi, laboratuvar testleri ve görüntüleme çalışmaları ve artan abdominal muayene sıklığı dahil olmak üzere daha ileri değerlendirme yapılmalıdır [152, 153].

-Laboratuvar: İlk değerlendirme sonuçları ve bebeğin klinik durumuna bağlı olarak laboratuvar izlemi yapılır. NEK'ten şüphelenildiğinde (Bell evre I) veya tanı konulduğunda (Bell evre II ve III), tam kan sayımı, serum elektrolit ve kreatinin ölçümleri, kan üre nitrojen ve asit-baz çalışmaları, laktat seviyeleri ölçümü yapılır. Bu testler, hastalığın ciddiyetine göre her 12 ile 24 saatte bir tekrarlanır. Trombositopeni, metabolik asidoz, düşük monosit sayısı ve artmış kan şekeri NEK ile ilişkilidir. Bu testler başlangıçta anormal ise, takiplerde normalizasyon bebeğin durumunda iyileşme ve medikal tedaviye yanıtın iyi olduğunu gösterir. Tersine, kalıcı olan anormal veya gittikçe kötüleşen sonuçlar, medikal tedaviye yanıtta başarısızlık ve hastanın klinik durumunun potansiyel olarak kötüleşme olduğunu gösterir. Trombositopeni gibi spesifik laboratuvar anormallikleri, tedaviye olan ihtiyacı ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için daha çok sıklıkla test yapılmasını gerektirebilir. Bazı klinisyenler, hastalığın seyrini takip etmek için dışkıda kan izlemi yapar, ancak bu yaklaşımın hastalık gidişatını ön gördüğüne dair doğrulayıcı kanıt yoktur [152, 153].

-Abdominal radyografi: Hastalığın tanısı ve progresyon takibi için nispeten duyarsız bir kılavuz olmasına rağmen yukarıda açıklanan klinik izlem ile birlikte bağırsak canlılığı ve işlev bozukluğunun devam eden değerlendirmesine yardımcı olmak için seri çalışmalarda kullanılır. Abdominal radyografi hastalığın ilk evresinde her 6 ile 12 saatte bir supin pozisyonunda ve klinik kötüleşmeyi düşündüren fiziksel bulgular varsa daha sık aralıklarla çekilmelidir. Hastalığın progresyonunu izlemek için yapılan radyografik özellikler arasında artan bağırsak distansiyonu, özellikle bağırsak perforasyonu için tehlike arz eden şüpheli fikse dilatasyon (sentinel ans), artan bağırsak duvarı kalınlaşması, asit varlığı ve açık perforasyon bulunur. Şiddetli bağırsak

inflamasyonu olan bebeklerde, gizli bağırsak perforasyonu ve yaygın doku nekrozu dahil olmak üzere doku düzeyinde meydana gelen değişiklikleri gizleyebilen gazsız bir karın radyografik görüntü saptanabilir. Karın radyografisindeki aşamalar diğer klinik semptom ve bulgulardaki aşamalarla paralel seyreder. Bu hastalarda, radyografiler daha seyrek çekilir, pnömatozis intestinalis gerilediğinde ve bağırsak gazı paterni normale döndüğünde devam ettirilmez [138, 152-155].

-Ultrasonografi: Seri radyografiye yardımcı olarak bazı merkezlerde kullanılmaktadır, ancak yeterince eğitilmiş radyolog olmadığı için evrensel olarak kullanılmamaktadır. Ultrasonografi bağırsak duvarı kalınlığı, distansiyon, lokal kan akışı ve NEK'li bebeklerde pnömatozis intestinalis, serbest sıvı ve nekroze bağırsak ansları da dahil olmak üzere bağırsak yapısı ve işlevi hakkında gerçek zamanlı bilgi sağlar [156]. Bağırsak ultrasonunun dinamik yapısı sayesinde, statik görüntüleme ile tespit edilemeyen motilite ve perfüzyonu değerlendirebilir. Ultrason, bağırsak perforasyon riski taşıyan ve cerrahi müdahale için aday olan ciddi nekrozlu hastaları belirlemede faydalı olabilir [157].

NEK Evrelerine göre yaklaşım;

Evre I: Temel yaklaşımı beslenmenin kesilmesi, oro-nazogastrik tüp yerleştirilerek dekompresyon yapılması (en az 2-3 gün), vital bulgu ve karın çevresinin yakın izlemi, kan kültürünün alınıp en az üç gün olmak üzere intravenöz antibiyotik tedavisinin başlanmasından (ampisilin + gentamisin / sefotaksim + metronidazol) oluşur. Yakın aldığı çıkardığı sıvı izlemi yapıp idrar çıkarmasının 1-3 cc/kg/h olması hedeflenir. Hiperkalemi veya anüri durumunda intravenöz sıvılara potasyum eklenmemelidir. Tüm dışkı ve aspirasyon örnekleri kanama açısından incelenmelidir. Perforasyon veya iyileşmenin değerlendirilmesi amacı ile seri ADKG'leri çekilmelidir. Tam kan sayımı izlemi lökosit ve trombosit sayısında ani düşüş olabileceği için yapılmalıdır. Kalori alımı en az 90-110 kalori/kg/gün olacak şekilde Total parenteral nutrisyon (TPN) desteği başlanmalıdır. Kan gazı değerlendirilmesi hipoksi, metabolik veya respiratuar asidozun belirlenmesi ve düzeltilmesi amacı ile önerilmektedir. Sıvı alımı üçüncü boşluğa olan kayıplar, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, böbrek yetmezliğine göre ayarlanmalıdır. Düşük dozda dopamin, intestinal kanlanma ve renal perfüzyon için başlanabilir. Cerrahiye konsülte edilmelidir (2, 63).

Evre II: Evre IIA'da temel yaklaşıma ek olarak antibiyotik tedavisinin 7-10 güne tamamlanması, Evre IIB'de ise 14 güne tamamlanması gerekmektedir.

Evre III: Cerrahi endikasyonun doğduğu bu evrede beslenmenin 14 gün süreyle kesilmesi, sıvı ve elektrolit tedavisi, ventilatör desteği, inotropik destek ve parasentez önerilmektedir. Enteral beslenmenin 10-14 gün kesilmesi nedeniyle TPN için santral venöz kateter takılmalıdır [68]. Klinik veya radyolojik olarak kötüleşme olması hastanın cerrahi girişim gereksinimi olduğunun işareti olabilir [86]. Cerrahi tedavi görmüş hastalar ameliyattan sonra iki hafta enteral beslenmemeli, hemodinamik destek ve parenteral antibiyotik tedavisi verilmelidir. İki haftadan sonra az miktarda enteral beslenmeye başlanmalı ve beslenme hacimleri yavaş yavaş arttırılmalıdır [86].

2.1.10.2. Cerrahi Tedavi

Bağırsak perforasyonunun neden olduğu pnömoperitoneumun cerrahi olarak tanımlanması ve konservatif medikal tedaviye rağmen şiddetli sistemik bozulma, cerrahi müdahale için iki mutlak endikasyondur [94, 132].

Metabolik, hematolojik ve hemodinamik durumun kötüleşmesi sıklıkla devam eden veya kötüleşen nekroz ile ilişkilidir ve cerrahi müdahale ihtiyacını yönlendirmeye yardımcı olabilir. Bu metabolik düzensizlikler arasında şiddetli metabolik asidoz, progresif veya kalıcı trombositopeni, hipotansiyon, hiponatremi, nötropeni ve pozitif kan kültürü yer alır. Ağır derecede hastalığı olan bir bebekte cerrahi operasyon yapılması ve zamanı önemli bir karardır. Kritik hastalığı olan bir bebekte ameliyat yapılması, canlı bağırsağın korunmasını sağlayabilir ancak cerrahi prosedür stabil olmayan bir hastada tolere edilmeyebilir. NEK tanısından şüphe duyulduğunda veya tanı doğrulandığında, bebeğin değerlendirilmesi ve tedavisinde neonatoloji ekibine destek olması için pediatrik bir cerrahla görüşülür. Cerrahi operasyonun kararı bu multidisipliner ekip tarafından verilmektedir [131, 132, 158].

Bağırsağın canlı olan bölümü en uzun şekilde tutulması amaçlanıp, enterik kötüleşmeyi kontrol etmek ve nekrotik bağırsağı rezeke etmek için cerrahi müdahale yapılır. Cerrahi müdahale için tek mutlak endikasyon, şiddetli nekroza sekonder bağırsak perforasyonunu gösteren abdominal görüntülemeyle saptanan

pnömoperitoneumdur. Bu arada, abdominal radyografide delil olmadan perforasyon meydana gelebileceğinden, intestinal perforasyonun saptanması kolay değildir [131, 158, 159].

Cerrahi müdahale gereksinimi olan risk altındaki hastaları doğru bir şekilde tanımlamada kullanılacak sensitif ve spesifik olduğu gösterilen bir belirteç yoktur. Sonuçta, klinik kötüleşmeyi daha iyi tanımlayacak ve geri dönüşsüz şiddetli nekrozu olan hastaları saptayan çok sayıda göstergeden oluşan klinik skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Bu puanlama sistemlerini kullanan çalışmalara göre, çok sayıda persistan klinik (örn. hipotansiyon, abdominal eritem, palpe edilebilir abdominal kitle), radyolojik (örn. fiks bağırsak ansları ve ciddi pnömatozis intestinalis) ve laboratuvar anormallikleri (örn. hiponatremi, pozitif kan kültürü, asidoz, trombositopeni veya nötropeni) olan hastaların yüksek olasılıkla cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyacakları sonucuna ulaşılmıştır. Ek olarak, pnömoperitoneum yokluğunda klinik tedavide bu skorlama sistemlerinin rutin kullanımlarını önermeden önce bunları doğrulamak için daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Medikal tedaviye zayıf yanıtın olması veya hiç yanıt olmadığını gösteren klinik (örn. hipotansiyon, abdominal kitle), laboratuvar (persistan trombositopeni ve asidoz) ve görüntüleme bulgularının (örn. sentinel bağırsak ansı, yeni asit bulgusu, azalmış veya saptanmayan peristaltizm ve azalmış bağırsak perfüzyonunun ultrasonografik bulguları dahil) birlikte kullanarak genel bir değerlendirme yapıp cerrahi karar verilmelidir [158, 160, 161].

NEK'li bebeklerde yapılan temel cerrahi prosedürler primer periton drenajı (PPD) veya eksploratif laparotomi ile etkilenen bağırsak bölgesinin/bölgelerinin rezeksiyonudur. Laparotomi daha sık uygulanıyor olsa da bu iki işlemden hangisinin daha etkili olduğu belirsizdir. Veri eksikliğinden dolayı, cerrahi personelin ve merkezlerin klinik deneyimine ve tercihlerine bağlı olarak hangi müdahalenin seçileceği kurumlar arasında farklılık gösterir.

Primer periton drenajı yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YDYBÜ) yatak başında yapılır. Bu prosedürün primer amacı hava ve dışkı ile kontamine asitlerin bir miktar drene edilmesiyle basınçta rahatlama sağlamak ve ayrıca nekroze bağırsak rezeksiyonundan önce bir miktar bağırsağın iyileşmesini sağlamak için ekstra zaman kazanmaktır. Özellikle PPD, lokal anestezi altında yatak başında yapılabildiği için,

hasta olma eğilimi olan aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerde (DA <1000 gr) ilk tercih cerrahi prosedür olabilir. PPD, laparotomiye kıyasla daha yüksek mortalite ile ilişkilidir, bunun sebebi belki de PPD'nin ameliyathaneye nakledilemeyen daha çok hasta bebeklerde yapılmasıdır [162].

Laparotomi genelde etkilenen bağırsak segmentinin rezeksiyonunu ve proksimal enterostomi (genellikle ileostomi) ve distal mukus fistülünün yerleştirilmesinden meydana gelir. Ameliyathane şartları ve genel anestezi çoğunlukla gerektirir. Çoğu bebekte, bebeğin klinik durumu göz önüne alınarak, genelde ilk prosedürün ardından dört ile altı hafta sonra yapılan reanastomoz operasyonu gerekir. Reanastomozdan önce bağırsaklardaki striktürleri tespit etmek için genelde lavman yapılır [163].

Drenaj ve laparotomi arasında mortalite ve toplam parenteral beslenme süresi açısından hiçbir fark göstermeyen iki randomize kontrollü çalışmaya rağmen primer cerrahi müdahale olarak primer peritoneal drenaj (PPD) veya laparotomi seçimi tartışmalıdır [164, 165]. Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (<1.000 g) nörogelişimsel sonuç üzerine yapılan bir çalışma, laparotominin 18-22 aylıkken hayatta kalma olasılığı ve daha iyi nörogelişimsel sonuç açısından PPD'ye göre bir avantaja sahip olduğunu öne sürmüştür [166]. Sınırlı verilere göre mevcut iki cerrahi prosedürün (primer periton drenajı ve primer laparotomi) benzer sonuçlara sahip olduğu görülmektedir [164, 166-170]. Yapılan gözlemsel bir kohort çalışmaya göre NEK veya spontan intestinal perforasyonlu ADDA bebeklerde (DA <1000 g) iki cerrahi yaklaşım arasında mortalite oranında hiçbir fark olmadığı sonucuna varılmıştır [166].

2.1.10.3. Diğer tedavi seçenekleri

1. Terapotik hipotermi: Hipoksik iskemik ensefalopatide ve çoklu organ disfonksiyonunda yararı kanıtlanmış bir tedavi seçeneğidir. Reperfüzyon-reoksijenasyon sonrası kurtarıcı bir tedavidir yöntemidir ve sağkalım oranını intestinal zedelenmeyi azaltarak artırır [62]. Hall ve ark. [171] ciddi NEK gelişen 15 prematüre bebekte 48 saatlik hafif hipoterminin güvenilir ve uygun bir tedavi yöntemi olduğunu bildirmişlerdir. Ancak geniş çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

2. Kök hücre tedavisi: İntestinal kriptlerdeki pluripotent kök hücreler villus oluşturma ve çoğalma kapasitesine sahiptir. Henüz deneysel aşamada olan bu tedavi seçeneğinin NEK’te histopatolojik hasarı azalttığı yönünde veriler edinilmiştir [62]. Deneysel NEK’in hayvan modelleri, kök hücre terapisi de dahil olmak üzere hastalık için farklı potansiyel terapileri incelemek için onlarca yıldır kullanılmıştır. Kök hücreler çeşitli hastalık modellerinde anti-inflamatuvar özelliklere sahip oldukları ve doku sağlığı ve işlevlerinde iyileşmelere neden olduğu gösterilmiştir [172-174]. Kök hücrenin kendi kendini çoğaltma, ayırma, apoptozu önleme ve iltihabı azaltma kabiliyeti, NEK’teki bu hücrelerin potansiyel terapötik değerine ilgi uyandırmıştır. Kök hücre tedavisi, Nekrotizan enterokolit için bir tedavi olarak umut vericidir. [175].

3. Ozon ve hiperbarik oksijen tedavisi: Ozon, immünomodulatuvar etkileri ve antioksidan enzim aktivasyonu olan bir hücre metabolizması aktivatörüdür. Bir hayvan NEK modelinde ozon tedavisinin intestinal zedelenmeyi ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir [176]. Hiperbarik oksijen ise antioksidanlarda ve doku oksijen konsantrasyonunda artış sağlayarak nötrofil aktivasyonunun düzenlenmesi, anjiyogenezin uyarılması ve enflamasyonu azaltılması ile NEK’te iyileşmeye katkıda bulunur [62, 177].

2.1.11. Komplikasyonlar

NEK geçirip sağ kalanların yaklaşık %50’si erken postoperatif komplikasyonlar geliştirir. En yaygın komplikasyonlar arasında yara enfeksiyonu, yara yerinin ayrılması, kompartman sendromu ve stomalara sekonder komplikasyonlar bulunur. NEK, hastalığın akut aşamasında ve hemen iyileşme sonrası aşamada aşağıdaki önemli komplikasyonlarla ilişkilidir [132]:

-Ekstraintestinal ve intestinal kanamayı arttıran DİK

-Enfektif komplikasyonlar: Peritonit, apse oluşumu, sepsis ve menenjit

-Metabolik komplikasyonlar: Metabolik asidoz ve hipoglisemi

-Kardiyovasküler ve solunumsal komplikasyonlar: Solunum yetmezliği, hipotansiyon ve şok

Vakaların yarısında stoma komplikasyonları (striktür, prolapsus, retraksiyon) görülür. Proksimal jejunostomili hastalarda sıvı kaybı dehidratasyon, elektrolit dengesizliği, peri-stomal deri bozuklukları ve büyüme geriliğine yol neden olur [87]. Bu nedenle ostominin en kısa sürede kapatılması gerekmektedir. NEK vakalarının yaklaşık %15-30'unda striktür gelişir; genellikle kolonda, özellikle splenik fleksurada ve/veya ostomiye yakın bölgelerde meydana gelir [178].

NEK nedeniyle opere edilen ve sağ kalan infantlarda gastrointestinal komplikasyonlar sık saptanır. Daha ileri dönemde gelişen intestinal daralma, KBS, enterokolik fistül, enterosel ve karın içi apse geç komplikasyonlar arasında yer almaktadır. NEK'in en yaygın saptanan geç dönem gastrointestinal komplikasyonları arasında bağırsakta striktür oluşumu ve kısa bağırsak sendromu yer alır. NEK sebebiyle opere olup hayatta kalan 4260 hastada saptanan gastrointestinal sekellere yönelik bir literatür derlemesinde aşağıdaki bulgular ve aşağıdaki sıklıklarda saptanmıştır [179]: Striktürler: %24, Bağırsak yetmezliği: %13, Tekrarlayan NEK: %8, Adezyon ileusu: %6

Striktür oluşumu, bağırsakta oluşan daralma alanlarından bazıları kendiliğinden düzelse de, diğerleri daha dar hale gelir ve cerrahi rezeksiyon gerektiren striktürler oluşturur. Bağırsak striktürleri medikal veya cerrahi olarak tedavi edilen bebeklerin yüzde 9 ile 36'sında saptanır ve NEK'in ciddiyeti, pnömatozis intestinalis varlığı veya gebelik haftasıyla (GH) ile ilişkili değildir [180-183]. Striktürler çoğunlukla kolonda oluşur, ancak ileum ve jejunum da etkilenir [184]. Striktürler tipik olarak akut ataktan sonraki iki ile üç ay içinde meydana gelir, ancak bazen 20 ay kadar gecikmiş şekilde tespit edilir. Primer anastomozla kıyaslanınca enterostomiye müteakip oluşan striktürler daha yaygın olarak görülür [179]. Sonuç olarak, bağırsak daralmasını veya striktürleri saptamak için enterostomi kapatılmadan ve bağırsağın reanastomozundan önce (tipik olarak akut NEK epizodundan dört ile altı hafta sonra gerçekleştirilir) veya beslenme intoleransı geliştiğinde kontrast lavmanlar yapılır [185, 186].

Kısa bağırsak sendromu, normal ince bağırsak uzunluğunun yüzde 25'inden daha azı olarak tanımlanan neonatal kısa bağırsak sendromu [187], NEK nedeniyle opere edilen bebeklerin yaklaşık yüzde 9'unda saptanır ve önemli malabsorpsiyona yol açar [181]. GH'nin azalmasıyla kısa bağırsak sendromlu insidansı artmaktadır [188]. NEK,

kısa bağırsak sendromunun yol açtığı neonatal başlangıçlı bağırsak yetmezliğinin en sık nedenidir [189]. Bu bebekler aynı zamanda sepsis [190] ve total parenteral beslenmeye bağlı oluşan bağırsak yetmezliği ile ilişkili karaciğer hastalığı için risk altındadır. Böyle komplikasyonları olan hastalarda hayat kurtarıcı işlem olarak bağırsak ve karaciğer transplantasyonları yapılmaktadır [123].

2.1.12. Prognoz

Yenidoğan yoğun bakımındaki katedilen gelişmeler, erken tanı ve agresif tedavi NEK'li bebeklerin progresyonlarını iyileştirmiştir. Ayrıca, NEK, neonatal yoğun bakım ünitelerinde takip edilen bebek ölümlerinin yaklaşık yüzde 10'unu oluşturmaktadır [162, 191]. Literatürde yer alan sistematik derlemede, doğrulanmış NEK'li (Bell evre II ve III) bebeklerdeki genel ölüm oranı yüzde 23.5 idi [191].

NEK'te gebelik haftasının azalması ve cerrahi müdahale uygulanması mortalite oranını artırır [162, 188, 191-193]. Ölüm oranı, ameliyat edilen aşırı erken doğmuş bebeklerde %50 ölüm oranıyla en yüksektir [191]. Artmış prematüriteye bağlı ölüm oranındaki artış retrospektif bir çalışma ile ortaya konup NEK gelişimi ve mortalite riskinin artan DA ile azaldığı saptandı [192]. Düşük doğum ağırlığı, cerrahi müdahaleye maruz kalma ve erken gebeliğe ek olarak bildirilen diğer risk faktörleri arasında mekanik ventilasyon, vazopresör ajanlarla tedavi ve siyah etnik köken yer almaktadır [41]. Fulminan hastalıktaki risk faktörleri (başlangıçtan itibaren 48 saat içinde ölüme hızlı ilerleme) arasında portal vende hava saptanması, anemi, beslenmenin hızlı arttırılması, yüksek immatür - total (I/T) nötrofil oranı, düşük lenfosit sayısı yer alır [194]. Retrospektif veriler göz önüne alındığında, NEK ve DA >2500 g olan term bebeklerdeki bildirilen ölüm oranı yüzde 11 olarak saptanmıştır. Bu bebeklerdeki nispeten yüksek olan ölüm oranı, major konjenital anomaliler, kromozomal anormallikler ve sepsis gibi ilişkili olan risk faktörlerine bağlı olduğu düşünülür [38].

Uzun dönem sonuçlar: NEK'ten sağ kurtulanların yaklaşık yarısında uzun vadede sekel kalmamaktadır. Ayrıca, hayatta kalanlarda uzun vadeli morbidite olarak gastrointestinal komplikasyonlar, büyüme geriliği ve bozulmuş nörogelişimsel sonuç bulunur [191, 195].

Cerrahi veya medikal olarak tedavi edilen NEK tanılı aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerde ($DA < 1000$ g), bu durumun uzun vadede büyüme geriliği ile ilişkili olup olmadığı hala belirsizdir. Çok merkezli geniş bir çalışmaya göre, NEK sebebiyle ameliyat edilen ADDA bebekler NEK'siz bebeklerle kıyaslandığında önemli derecede büyüme gecikmesi olasılığı daha yüksek olarak saptanmıştır. Medikal olarak tedavi edilen ADDA bebekler, NEK'siz olanlara kıyaslandığında büyüme açısından farklılık olmadığı saptanmıştır [196]. Buna karşılık Hong ve ark. yaptığı çalışmaya göre, medikal (yüzde 56) veya cerrahi (yüzde 61) olarak tedavi gören bebeklerde ciddi büyüme geriliği oranlarının (yaşa göre ağırlıkça < 3 . persentil olarak tanımlandı) NEK olmayan (yüzde 36) bebeklere göre daha yüksek olduğunu saptadı. Taburculuk sonrası persistan stomaları (örn. kolostomi) olan bebekler büyüme geriliği açısından daha yüksek risk altındadır [139].

Medikal veya cerrahi olarak tedavi edilen NEK'ten sağ kurtulan hastalar, okul çağına kadar saptanabilen nörogelişimsel gerilik açısından risk altındadır [191, 197-201]. Sistemik yapılan derlemelere göre, NEK'li bebeklerde gelişimsel olarak gerilik meydana gelme olasılığı, NEK'siz olan aynı yaştaki kontrol gruplara kıyasla iki kat daha fazla olarak saptandı. NEK'li bebekler, bilişsel bozukluk, ciddi görme bozukluğu, serebral palsy için yüksek risk altındaydı. Cerrahi tedavi gören hastalar, medikal tedavi görenlere göre daha kötü nörogelişimsel sonuçlara sahipti [200-202].

2.1.13. Korunma

Nekrotizan enterokolit gelişmesini ve ilerlemesini önleyecek pek çok yöntem denenmiş ancak yaygın kabul gören bir strateji henüz geliştirilememiştir.

NEK'in klinik yönetimi esas olarak destekleyicidir ve önlemeyi amaçlamaktadır. Düşük doğum ağırlığı ve prematürite NEK gelişiminde etkisi kanıtlanmış en önemli risk faktörleri olduğundan korunmada prematürlüğün önlenmesi veya azaltılması NEK gelişimini önleyecektir[5]. Prenatal maternal steroid uygulama işlemi pulmoner olgunlaşmanın indüksiyonu ve NEK profilaksisi açısından pozitif bir etki olarak tanımlandı [203]. Resüsitasyon sırasında göğüs kompresyonu ve adrenalin gerektiren pretermelerde NEK riskinin arttığını gösteren çalışmalar vardır [204]. Umbilikal kordonun sağılmasının NEK sıklığını azalttığı sonucuna varan çalışmalar vardır [205].

Beslenme stratejileri: Formül mama yerine hem anne hem de donör anne sütünün kullanılması, uzun süredir NEK insidansını azaltmanın bir yolu olarak umut vericidir. Konservatif beslenme stratejileri ve anne sütü kullanımındaki artış ve inek sütü bazlı ürünlerden kaçınma NEK insidansını azaltır [5]. Anne sütünün koruyucu etkisi, içeriğinde bulunan IL-10 gibi antienflamatuar içerik, EPO, lizozim, EGF gibi büyüme faktörü, immüoglobulinler, intestinal mikroflorayı düzenleyen prebiyotik ve probiyotiklerle ilişkilidir. Yenidoğanlarda platelet activating factor (PAF)'ü yıkan platelet activating factor-asetil hidrolaz (PAF-AH) enzimi aktivitesi düşüktür. Anne sütünde, mamalarda olmayan PAF-AH aktivitesi varlığı da anne sütünün koruyucu etkisini açıklamaktadır [48]. İnsan sütü, doğal anti-enflamatuar özelliklere sahip birkaç biyoaktif proteine sahiptir, bağırsak epitel büyümesini destekleyen çeşitli faktörler içerir ve gelişen bağırsak mikrobiyomunu değiştirir [206, 207]. Yalnızca anne sütü ile emzirmenin, formül beslemeye göre 6-10 kat daha düşük NEK riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur [208]. Anne sütü ile formül mama arasındaki en büyük fark, oligosakkaritlerin miktarı ve kompozisyonudur. Anne sütüyle beslenen bebeklerde elde edilen koruyucu etkide, anne sütü oligosakkaritlerinin (HMO) rol aldığı olduğu düşünülmektedir [209]. Donör anne sütünün pastörizasyondan sonra bile formül beslemeden daha faydalı olduğu ile ilgili olarak donör anne sütü verilen preterm bebeklerde formülle beslenmenin aksine NEK riskinde azalma olduğu bir derlemeyle ortaya kondu [210].

NEK'in beslenen yenidoğanlarda daha fazla görüldüğü ve bağırsak lümeninde kalan besinin bakteriler için substrat görevi gördüğü sanılmaktadır [211]. NEK'li hastaların sadece %10'unu hiç beslenmeden NEK gelişenler oluşturmaktadır. NEK %90 beslendikten sonra ortaya çıktığından NEK'in gelişmesinde prematüriteden sonra beslenme NEK gelişiminde ikincil faktör olarak yer alır [65, 212]. Beslenmenin sıklığı, tipi ve konsantrasyonu ile ilgili kabul edilmiş evrensel kurallar yoktur. Erken enteral beslenmenin gastrointestinal motilite ve hormon sekresyonunu stimule ederek gastrointestinal bölgenin fonksiyonel adaptasyonunu geliştirdiği için avantajlı olduğunu kabul edenler vardır. Buna rağmen ÇDDA'lı bebeklerde erken beslenmeden sakınılmaktadır. Beslemeyi ertelemeye alternatif bir yaklaşım trofik beslenme (minimal enteral besleme)'dir [213]. Az miktarda anne sütü veya mama ile trofik beslenmenin uzun süreli açlığa sekonder enflamasyon yanıtını bağırsak atrofisini önlediği iddia

edilmektedir. Trofik beslenme, sindirim hormonlarının salınımını uyarır, sindirim enzimlerini aktive eder, intestinal kan akımını ve motiliteyi artırır. Trofik beslenen bebeklerde hastanede kalış süresi daha kısa, beslenme toleransı ve büyüme hızı daha iyi ve sepsis riski daha az bulunmuştur [44]. Bununla birlikte Cochrane grubunun yaptığı meta-analizlerde erken enteral beslenmenin prematüre bebeklerde NEK insidansı üzerinde bir etkisi olmadığı, yavaş ve hızlı enteral beslenen bebekler arasında NEK sıklığı açısından fark bulunmadığı belirtilmiştir [5, 48]. Ancak son kılavuzlarda minimal enteral beslemeye, ≥ 1000 g bebeklerde hayatın ilk 2 gününde başlanmasını ve artışların 30 cc/kg/gün olmasını önermektedirler [214].

NEK insidansı ile enteral beslenme hacminin arttırılma hızı arasında doğru orantılı bir ilişki vardır. Standart beslenme rejimi ile NEK insidansında %87, NEK gelişme riskinde %29 düşüş belirlenmiştir [215]. Ancak parenteral nutrisyon süresi bu yaklaşımın doğal bir sonucu olarak uzamaktadır. Diğer yandan enteral beslenmenin yavaş ilerlemesi tam enteral beslenmeye geçmeyi erteler ve hayatta kalma, büyüme ya da gelişim için yan etkilere neden olabilecek risklerle bağlantılı Toplam parenteral beslenme süresini uzatır [216]. Yavaş ve hızlı ilerleme besleme stratejilerini karşılaştıran 4 çalışmanın metaanalizinde NEK oranlarında hiç bir fark gösterilmemiştir [213].

NEK'li hastalarda olgunlaşmamış bir enterik sinir sistemi ve bağırsak dismotilitesi, enteral beslenmede kademeli ve temkinli artışları gerektirir. Agresif ve uygunsuz enteral beslenme, NEK için olası bir risk faktör olabilir (221, 222). Düşük volümlü beslenmeler ve bu aşamaları kademeli olarak artırmak, ventilatör desteği alan, umbilikal kateter kullanan veya dopamin gibi ilaçlar alan bebeklerde güvenli bir yaklaşım gibi görünmektedir (223). Rutin gastrik rezidü kontrolünün NEK gelişimi üzerine olumlu bir etki göstermediği Cochrane sistematik derlemesinde gösterildi (224). Keir ve ark. yaptığı çalışmaya göre eritrosit transfüzyonu esnasında beslenmeye ara verilmesi NEK riskini azalttığı sonucuna varıldı (225). PDA hastalarında beslenme ile ilgili olarak minimal enteral beslenmeyi veya normal beslenmenin sürdürülmesinin NEK riskini artırmadığı bildiren çalışmalar vardır (226).

NO, anti-enflamatuar etkisiyle bağırsak mukozal bütünlüğünü sağlayan endojen bir vazodilatör ajandır. Arjinin, NO üretiminde NOS için tek substrattır. NEK gelişen

prematüre bebeklerin plazma L-arjinin düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır. Randomize bir çalışmada arjinin suplementasyonunun NEK'in tüm evrelerinin insidansını azalttığı saptanmıştır [62]. Diğer bir amino asit glutamin, enterositler için anahtar yakıt olan, bağırsak epitelinde büyüme ve bütünlüğü sağlayan bir aminoasittir. Hayvan NEK modellerinde, glutamin verilmesi ile bağırsağın enflamatuvar hasarının azaldığı saptanmıştır. Anne sütünün NEK'ten koruyucu olmasında içerdiği yüksek miktarda glutamin düzeyinde önemi vardır. Yapılan bir çalışmada düşük glutamin düzeylerinin NEK ile ilişkisi gösterilmiştir [5, 66]. Bununla birlikte Cochrane metaanalizinde prematüre bebeklerde enteral veya parenteral glutamin eklenmesinin NEK insidansını etkilemediği belirlenmiştir [5, 42].

Oral antibiyotikler: Uzamış ampirik antibiyotik tedavisinden kaçınılması da NEK oranının azalmasıyla ilişkilendirildi. Antibiyotik tedavileri barsak mikrobiyomunu etkileyip NEK gelişimine yol açabilir. 5 gün ve daha fazla antibiyotik tedavisi alan bebeklerde NEK riskini bildiren çalışmalar vardır (219, 220). Beş çalışma ile yapılan Cochrane metaanalizinde koruyucu oral antibiyotik kullanımının NEK sıklığını ve NEK ilişkili mortaliteyi azalttığı, dirençli bakteri ile kolonizasyonu artırdığı gösterilmiştir (215). Nekrotizan enterokolit patogenezinde değişmiş intestinal bakteriyel kolonizasyonun ve patojen bakterilerin rolü olması sebebiyle, NEK'li bebeklerde koruyucu amaçlı enteral antibiyotik verilmesi önerilmektedir. Oral antibiyotik verilmesinin NEK riskini azalttığına dair elimizde kanıtlar bulunmaktadır. Ancak bu uygulamanın doğal mikroflorayı bozma ve bakteriyel direnç gelişimi gibi zararlı etkilerinin olması nedeniyle tavsiye edilen bir yaklaşım değildir (41, 43).

Probiyotik, prebiyotik ve postbiyotikler: Sağlıklı term yenidoğanlarda barsak florası doğumdan hemen sonra annenin vajinal florası ile kolonize olmaya başlar. Özellikle anne sütü ile beslenen bebeklerde yaşamın ilk haftalarında bifidobakterilerin çoğunluğunu oluşturduğu karmaşık bir flora meydana gelmektedir. Ancak prematür bebeklerde yoğun bakım ünitesinde izlem, gecikmiş enteral beslenme, antibiyotik kullanımı ve az anne sütü alımı nedeni ile kısıtlı ve farklı organizmalar ile gecikmiş ve anormal kolonize olmaktadır. Bifidobakteriler azalarak patojen organizmalar ile kolonizasyon gelişmektedir [217].

Probiyotikler (Lactobacillus, Bifidobacterium, Saccharomyces, Streptococcus suşları) faydalı etkileri olan canlı mikroorganizmalardır. Bunlar prematüre bağırsağındaki normal kolonizasyonun devamlılığını sağlayarak, NEK gelişimini önleyici etki gösterirler [42]. Probiyotikler, normal intestinal kolonizasyona yardımcı olarak bağırsağın savunma sistemini iyileştirmektedirler. Probiyotiklerin mukozal IgA salgılanması, epiteliyal hücre çoğalması, enflamasyon, apoptozis ve bağırsak geçirgenliğini düzenlediği gösterilmiştir [5]. Onyediyedi randomize çalışmanın incelendiği güncel bir derlemede probiyotiklerin Evre II NEK riskini, ÇDDA“lı bebeklerde her türlü ölüm riskini azalttığı belirlenmiştir.

Prebiyotik ve postbiyotikler ise konakçı bakterilerin çoğalmasını sağlayan, münin gibi sindirilmeyen diyet dışı supplementler veya uzun zincirli karbonhidratlardır. Normal mama ile beslenenlerle karşılaştırıldığında, prebiyotik ilaveli (%10 uzun zincirli frukto-oligosakkarid, %90 kısa zincirli galakto-oligosakkarid) mama ile beslenen prematür bebekler dışkıda Bifidobacterium kolonizasyonun arttığı, patojenik bakterilerin kolonizasyonunun azaldığı gösterilmiştir. Yan etki olarak karında şişkinlik, gaz problemi ve ishal bildirilmiştir [44].

Ayrıca hazırlık çalışmalarında, konakçı bakterilerden izole edilen “microbial associated molecular protein”lerin (MAMPs), inaktive edilmiş probiyotiklerin enfeksiyon riski taşımaksızın TLR aracılıklı koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir [44]. Probiyotiklerin uygulanmasının NEK insidansını azalttığı sonucuna varıldı [218]. Probiyotiklerin profilaktik takviyesi, önemli ölçüde azalmış NEK insidansı (risk oranı 0.55,% 95 güven aralığı) ve mortalite (risk oranı 0.72,% 95 güven aralığı) ile ilişkilendirildi ve bu nedenle NEK için önleyici bir önlem olarak önerildi [219]. Yapılan bir çalışmada oral laktoferinin neonatal sepsis ve NEK oranını azalttığını gösterdi ve bu da gelecekte potansiyel profilaktik önlem olarak önerilebileceğini işaret etti [220].

Epidermal Büyüme Faktörü: Epidermal büyüme faktörü (EGF) gastrointestinal salgıların önemli bir bileşeni olup aynı zamanda anne sütünde bulunan güçlü koruyucu bir faktördür. EGF hücre göçünde ve hücre çoğalmasında etkilidir; hasar sonrasında bağırsak bariyerinin devamlılığını, mukozal yenilenmeyi ve proenflamatuvar sitokinlerin baskılanmasını sağlar. NEK“li prematüre bebeklerin tükürük sekresyonunda EGF düzeyleri düşük bulunmuştur. NEK“li bebeklerde yapılan hazırlık

çalışmalarında EGF verilen hayvan modellerinde NEK insidansının azaldığı ve EGF'nin bağırsak epitelinin iyileşmesini ve devamlılığını sağladığı gösterilmiştir [42, 44].

Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), anne sütünde bulunan bir başka büyüme faktörüdür. İntestinal villöz enterositlerde G-CSF reseptörü ekprese edilmektedir. Bir çalışmada, gastrointestinal sistemin gelişimi ve bütünlüğünün sağlanması amacı ile evre I NEK olan yenidoğan vakalarına verilen enteral rhG-CSF tedavisinin iyileşme süresini kısaltabileceği, hastalığın ilerlemesini durdurabileceği yönünde verilere ulaşılmıştır [221].

Oral İmmünglobulinler: İmmünglobulinlerin anne sütünde NEK'ten koruyucu etkiden sorumlu olduğu bilinmektedir. Yenidoğanlarda özellikle sekretuar IgA düzeyi düşüktür. Oral Ig A ve Ig G'nin mukoza koruyucu etkileri birkaç çalışmada gösterilmiştir. Ancak, NEK insidansında anlamlı bir azalma belirlenmemiştir. Henüz bu konuda randomize kontrollü çalışmalar yapılmadığından kullanılması kanıta dayalı bir uygulama değildir [23, 44]. Cochrane çalışmasında enteral ve intravenöz verilen IgG'nin etkisi olduğuna dair bir veriye rastlanmamıştır [5].

Eritropoetin (EPO) ve İnsülin: Anne sütünde ve amniyon sıvısında bulunan EPO'nun endotel hücreleri arasındaki bağlantıları olduğu ve kan beyin bariyerini koruduğu saptanmıştır. Enteral EPO gelecekte NEK profilaksisinde kullanılabilir [5, 62]. Yapılan bir çalışmada EPO tedavisi alan grupta almayanlara göre NEK insidansı daha düşük saptanmıştır [222]. Literatürdeki çalışmalarda prematür anemisinde kullanılan rekombinant EPO tedavisinin NEK'te koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir [217, 223]. Deneyisel çalışmalarda "insulin-like growth factor I" (IGF-I) ve II'nin (IGF-II) mukozayı hipoksi ve apopitozdan koruduğu, intestinal büyüme ve farklılaşmada rol aldığı gösterilmiştir. Bir hayvan modelinde iskemi reperfüzyon hasarında oral insülinin yararlı etkileri olduğu ifade edilmiştir [62]. Başka bir hayvan çalışmasında ise insülinin koruyucu etkisi olmadığı bildirilmiştir [224].

Glukokortikoidler: Antenatal steroid tedavisi, immatür bağırsakta enflamasyonu baskılayarak, yapısal ve fonksiyonel matürasyonu uyararak olumlu etki oluşturur. Gastrointestinal fonksiyona etkisi aerobik bakterilerle kolonizasyonu ve

bakteriyel translokasyonu azaltma, makromoleküllerin mukozal emilimini azaltma, laktaz, maltaz, sükras ve Na/K-ATPaz enzim aktivitelerini artırma şeklindedir. Geniş randomize çalışmalarla antenatal steroid tedavisinin NEK insidansını azalttığı saptanmıştır [44]. Bununla beraber postnatal steroid tedavisi çok umut verici gibi değildir. Üç ayrı Cochrane grubu meta-analizinde, doğumdan önceki 96 saatte, yaşamın ilk 7-10 günü içinde ve doğumdan üç hafta sonra verilen steroid tedavisinin NEK insidansını azaltmada etkisi olmadığı saptanmıştır. Ayrıca erken postnatal dönemde özellikle indometazinle beraber steroid verilmesinin artmış SİP ile ilişkili olduğu saptanmıştır [5].

Laktoferrin: Laktoferrin, hücrel immünitede rol alan bir anne sütü glikoproteinidir. Prematüre bebeklerde geç neonatal sepsis riskini tek başına veya probiyotiklerle birlikte kullanıldığında azaltmaktadır. Çok merkezli bir çalışmada Evre II NEK sıklığı laktoferrin grubunda %1.9 iken, laktoferrin+probiyotik grubunda %0, kontrol grubunda %6.0 olarak bulunmuştur. Ancak geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır [23, 220].

Amniyon Sıvısı Simülasyonu (ASS): Amniyon sıvısı fetal enfeksiyon ve travmaya karşı bir bariyer görevi görür. Aynı zamanda fetal bağırsak gelişimini etkileyen çeşitli aminoasitler, hormonlar, vitaminler, mineraller ve büyüme faktörleri içerir. ASS steril, kalorisi olmayan, izotonik, büyüme faktörleri; rekombinant eritropoetin (rEPO) ve rekombinant granülosit koloni stimüle edici faktör (rGCSF) içeren bir solüsyondur. Fetal intestinal villusların luminal yüzeyinde çokça EPO ve G-CSF reseptörleri bulunmaktadır. Ancak, bugünkü bilgiler beslenmemiş bebekte kullanımını desteklemek için yeterli değildir [225].

Sıvı Kısıtlaması: Sıvı fazlalığı NEK patogenezinde rol alır. Bir meta-analize göre kısıtlı sıvı alımı postnatal kilo kaybını arttırmakta ve NEK riskini azaltmaktadır [226]. Bu noktada dikkatli bir şekilde, bebeğin dehidratasyona girmesine izin vermeden, fizyolojik gereksinimlerini karşılayacak kadar olan bir sıvı kısıtlamasına gidilmelidir [44].

Antioksidanlar: Nekrotizan enterokoliti de içeren birçok yenidoğan hastalığının gelişiminde serbest radikallerin rolü olduğu sanılmaktadır. Bir hayvan çalışmasında

kullanılan insan rekombinant superoksit dismutazın zedelenmeyi önlediği ve eikosanoid salınımını azalttığı saptanmıştır. Yine başka bir hayvan modelinde, E vitamininin lipid peroksidasyonunu ve intestinal zedelenmeyi azalttığı bildirilmiştir. Antioksidanların kullanımı konusunda daha çok kanıt gerekmektedir [25]. Bununla beraber deneysel bir NEK modelinde enteral surfaktan verilmesinin histopatolojik hasarı değiştirmemekle birlikte antioksidan enzimlerin düzeyini arttırdığı saptanmıştır [227].

Gastrik İçeriğin Asidifikasyonu: Prematüre bebekler sıklıkla hipoklorhidriktirler ve gavaj ile beslenme sonrası mideleri enterik, gram negatif bakterilerle kolonize olur. Prematüre beslenmesinin, gastrik bakteriyel çoğalmayı inhibe edecek kadar asidifikasyonunun NEK insidansını ve riskini anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir [23, 44].

Çoklu Doymamış Yağ Asitleri (PUFAs): Mukozal membranların fosfolipid yapısındaki en önemli yapıtaşı fosfatidilkolindir (FK). Araşidonik asit, FK'nin yağ asidi komponentidir, intestinal vazodilatör ve sitoprotektif eikozanoidlerin bir substratıdır. PUFAs, enflamasyon ve immüniteyi dengede tutar, deneysel çalışmalar PAF metabolizması üzerinden koruyucu etki yaptığını ileri sürmüşlerdir [23, 44].

2.2 İrisin

İrisin, molekül ağırlığı 12587 kDa (191) olan 112 amino asit kalıntısından oluşan yeni bir miyokin [228], adipokin [229] ve nörokindir [230]. İrisin, peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör gama koaktivatör 1-alfa'nın uyarılmasıyla, egzersiz ve soğuğa maruz kaldıktan sonra iskelet kası tarafından üretilen bir miyokindir [231].

İrisin, beyaz adipoz dokusunun, kahverengi adipoz dokuya dönüşümünü doğrudan uyararak enerji tüketimine ve ardından kilo kaybına neden olur. Glikoza olan toleransı ve insülin duyarlılığını arttıran bir miyokindir [232]. Son zamanlarda iskelet kası tarafından salgılanan egzersize bağlı bir hormon olarak tanımlanmış ve egzersizin metabolizma üzerindeki yararlı etkilerine aracılık ettiği öne sürülmüştür [232].

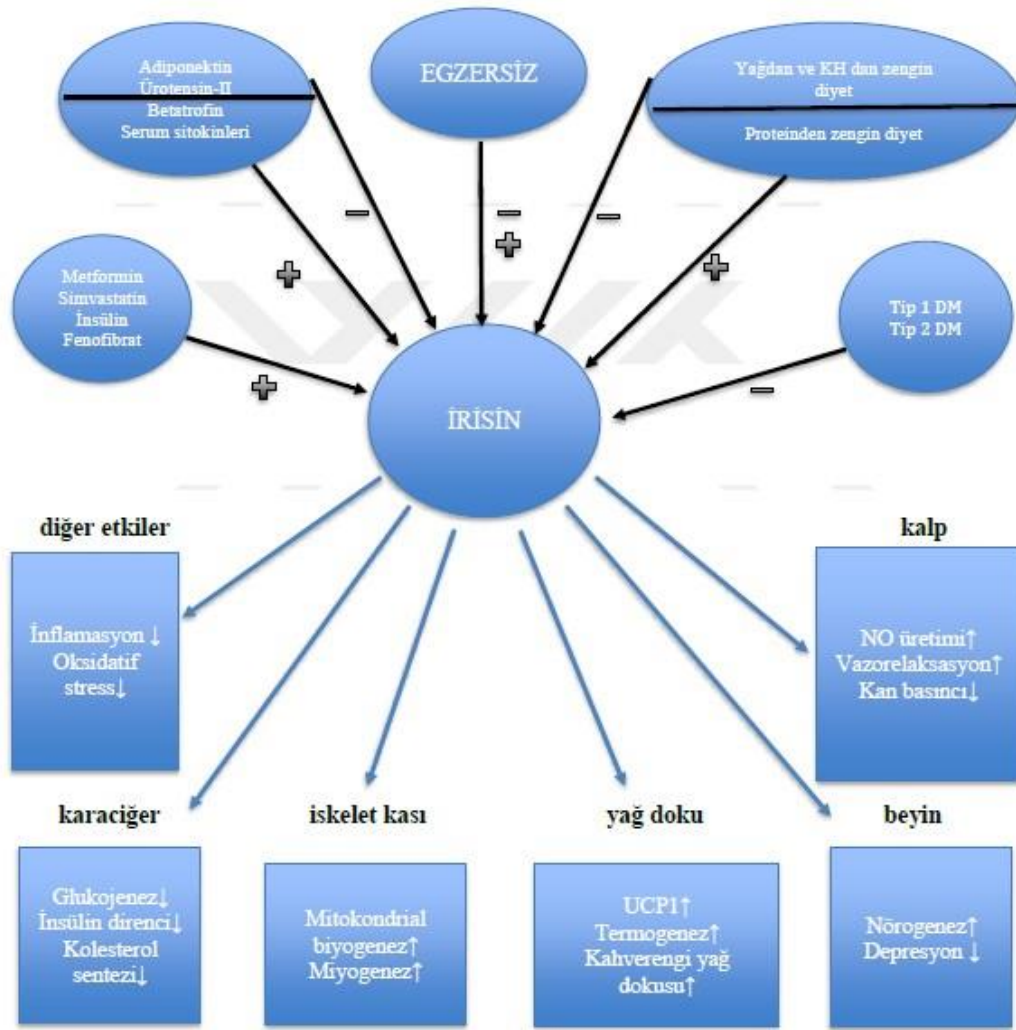
İrisinin glukoz ve lipid homeostazisinde, kardiyovasküler ve endotel fonksiyonlarında ve merkezi sinir sisteminin düzenlenmesinde rol oynadığına inanılmaktadır [233]. Egzersiz, obezite, diyet, kronik hastalıklar ve farklı farmakolojik

ajanlar dahil olmak üzere vücuttaki irisinin fizyolojik seviyelerini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır.

İrisin iskelet kası, yağ dokusu, kalp dokusu, intrakraniyal arterler başta olmak üzere böbrekler, miyelin kılıf, nöral hücreler, optik sinir, overler, purkinje hücreleri, rektum, tükürük bezleri, ekrin ter bezi, mide, testisler ve dilde üretilmektedir (228).

Egzersizin, nörodejeneratif hastalık riskini azaltmak da dahil olmak üzere sağlık üzerinde birçok yararlı etkisi vardır. Bu tür etkilere (en azından kısmen) iskelet kaslarından salınan sitokinler ve diğer küçük proteinler topluluğu olan miyokinlerin aracılık ettiği düşünülmektedir. Bir endokrin organ olarak iskelet kası, beyin de dahil olmak üzere farklı organlarda farklı işlevlere katkıda bulunan çok çeşitli miyokinleri sentezler ve salgılar. Bu tür bir miyokin, egzersiz sırasında iskelet kasından dolaşıma zara bağlı öncüsü olan Fibronektin tip III alan içeren protein 5'ten (FNDC5) salgılanan yakın zamanda keşfedilen protein İrisin'dir. İrisin, glukoz homeostazı ve beyaz yağ dokusunun esmerleşmesi gibi metabolik süreçlere katkıda bulunur. İrisin ayrıca kan beyin bariyerini geçer ve hipokampusta beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) artan ekspresyonu ile sonuçlanan nöroprotektif bir genetik program başlatır. Ayrıca, egzersiz ve FNDC5/İrisin'in iskemi ve Alzheimer hastalığı da dahil olmak üzere nörodejeneratif hastalık modellerinde yaralanmalara karşı çeşitli nöro-koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir [234].

Sonuç olarak, çeşitli endokrin ve metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynayan yeni bir miyokin/adipokin olan irisin, egzersiz, obezite ve insülin direnci varlığının yanında kullanılan farmakolojik ajanlar ve bireye ait kronik hastalıklar gibi birçok durumdan etkilendiği gösterilmiştir (Şekil 6).



Şekil 6. İrisin salınımını etkileyen faktörler

Şimdiye kadar, insanda optimal irisin seviyesi belirlenmemiş ve farklı patolojik durumlarda seviyeleri hakkında tartışılmalı sonuçlar gözlemlenmiştir. Aslında, DM, insülin direnci ve metabolik sendromda hem azalmış hem de artmış irisin seviyeleri gözlenmiştir [235, 236]. İrisinin önemli metabolik fonksiyonları vardır, ancak insanda metabolik bir biyobelirteç olarak rolü henüz tam olarak belirlenmemiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Etik Kurulu onayı alınarak, Kasım 2021 ile Nisan 2022 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde Nekrotizan Enterokolit tanısıyla takip edilen hastalarda yapılan çalışmamız tek merkezli ve prospektif olarak hazırlandı. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalarda sık karşılaşılan, SIRS'tan septik şoka ilerleyen bu dinamik inflamatuvar süreçte bakteriyemiye erken tanımlayabilecek, hastalığın prognozunu ön görmeyi sağlayacak ucuz, kolay ulaşılabilir, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir belirteç bulabilme amacıyla bu çalışma planlandı. Çalışmamıza 32. gestasyonel haftadan önce doğan veya doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan, Nekrotizan Enterokolit tanısı alan toplam 40 hasta dahil edildi. 40 adet kontrol grubu hasta yine 32. gestasyonel haftadan önce veya 1500 gramın altında doğan yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan Nekrotizan Enterokolit olmayan hastalardan seçildi.

Hastaların demografik verileri, hastaneye yatış nedeni, yoğun bakımda yatış süresi, preterm erken membran rüptürüne antenatal maruz kalma süresi, komorbid durumları, yoğun bakımda yatışı sırasında hayatını kaybedip kaybetmediği hastaya ait forma kaydedildi. Tüm hastalardan ve kontrol grubundan yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tam kan, biyokimya, CRP, PCT alındı. Yine tüm hastalardan ve kontrol grubundan irisin değerlendirilebilmek amacıyla biyokimya tüpüne kan örneği alındı ve santirfuj edilip saklandı.

Yenidoğan yoğun bakım servisine yatışı yapılan toplam 40 adet Nekrotizan Enterokolit tanılı hastalar ile 40 adet kontrol grubu hastanın Nekrotizan Enterokolit tanısı aldığı süreçte tam kan, biyokimya, CRP, PCT çalışıldı.

Gebelik haftası >32 hafta olan hastalar ve doğum ağırlığı >1500 g olan hastalar çalışmamıza dahil edilmedi.

Hastaların irisin değerleri Dicle Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında BioTek ELx50 marka ELISA yıkama cihazı ve BioTek ELx800 model ELISA okuma cihazıyla ELISA yöntemiyle çalışıldı.

Biyokimyasal parametreler Coulter AU5800 cihazında değerlendirildi. Tam kan sayımı için 1-2 ml kan EDTA'lı tüpe alınmış olup ve Sysmex XN-1000 kan sayımı cihazında değerlendirilmiştir.

PCT, Radiometer AQT90 Flex cihazında immun assay yöntemiyle merkez laboratuvarı acil biriminde çalışıldı ve 0,1 mg/dl değerinin üzeri yüksek kabul edildi.

CRP, SIMENS marka NEFELOMETRE NnII model cihazda nefelometri yöntemi ile çalışılmakta ve referans aralığı 0-0,5 mg/dl idi, >0,5 değeri yüksek kabul edilmektedir.

3.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normallik testi Kolmogorov-Smirnov testiyle saptandı. Sayısal değişkenler ortalama ($\pm$ standart sapma) ve minimummaksimum olarak özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak verildi. İki grup arasında sayısal değişkenler karşılaştırılırken değişkenler normal dağılım göstermediğinden Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler karşılaştırılırken ise Ki-kare ve Fisher exact testi kullanıldı. Ölçüm değişkenleri arasında korelasyon olup olmadığı normal dağılıma uymayanlar için Spearman korelasyon testiyle karşılaştırıldı ve korelasyon katsayıları hesaplandı. Önem kontrolleri yapılacak. İstatistiksel önemlilik düzeyi her bir test için 0,05 olarak alındı

4. BULGULAR

Çalışmamıza Kasım 2021 ile Nisan 2022 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Nekrotizan Enterokolit tanılı 40 vaka ile kontrol grubunda 40 olmak üzere 80 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan vaka grubundaki hastaların %10(4)'ü normal spontan vajinal yol (NSVY) ile doğarken %90(36)'sı sezaryen (C/S) ile doğurtulmuştu. NSVY ile doğan hastaların 4'ü (%10) nekrotizan enterokolit ve 3'ü (%8.8) kontrol grubundan oluşuyordu. C/S ile doğan hastaların 36'sı (%90) vaka grubu, 37'si (%91,3) kontrol grubundan oluşuyordu. Doğum şekli açısından vaka ve kontrol grupları birbirine benzerdir. Doğum şekli açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. ($p=0,692$) (Tablo 2).

Tablo 2. Doğum şekline göre yapılan değerlendirme

		Vaka Grubu (n: 40)	Kontrol Grubu (n: 40)	P değeri
		Sayı (n) (%)	Sayı (n) (%)	
DOĞUM ŞEKLİ	NSVY	4 (10.0)	3 (7.50)	0.692
	Sezaryen	36 (90.0)	37 (92.50)	

NSVY: Normal spontan vajinal yolla doğum.

Hastalarımızın ortalama doğum haftaları vaka grubunda 26 hafta 6 gün, kontrol grubunda ise 28 hafta olarak belirlenmiştir. Gestasyon haftası daha küçük olan, yani daha erken doğan bebeklerin NEK olma olasılığı anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur ($p=0.046$). Çalışmaya alınan olguların doğum ağırlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Vaka grubunun ortalama doğum ağırlığı 970.7 ± 322.9 gram, kontrol grubunda ortalama 1003.8 ± 322.7 gram olarak bulundu.

Ayrıntılar **Tablo 3'**de gösterilmektedir.

Tablo 3. Çalışma Gruplarında Gestasyon Haftası ve Doğum Ağırlığının Karşılaştırılması

	Vaka Grubu (n: 40)	Kontrol Grubu (n: 40)	
Parametre	Ortalama±SS	Ortalama±SS	P değeri
Gestasyon Haftası	26W6D±2.53W	28W±2.42W	0.046**
Doğum Ağırlığı	970.75±322.99	1,003.88±322.75	0.711

W: hafta, D: gün. SS: Standart Sapma

Cinsiyet açısından yapılan değerlendirmede de iki grup benzer bulunmuş olup, hasta grubumuzda da kontrol grubunda da bebeklerin %60'ı erkek %40'ı ise kızdır (**Tablo 4**).

Tablo 4. Çalışmaya alınan vaka ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Vaka Grubu (n: 40)	Kontrol Grubu (n: 40)
CİNSİYET	Sayı (n) (%)	Sayı (n) (%)
Kız	16 (40.0)	16 (40.0)
Erkek	24 (60.0)	24 (60.0)

Çalışmamızda sadece hastalar değil; beraberinde hastaların anneleri de dahil edilmiştir. Hastaların annelerinin eşlik eden hastalıkları (çoğul gebelik, preeklampsi, gestasyonel diyabet, koryoamniyonit, EMR) ve bu durumların NEK üzerine olası etkisi de araştırılmıştır.

Annelerinde preeklampsi tanısı olmayan hastaların 33'ü (%82,5) Vaka grubundan ve 29'u (%72,5) kontrol grubundan oluşuyordu. Annelerinde preeklampsi tanısı olan hastaların ise 7'si (%17,5) vaka grubu ve 11'i (%27,5) kontrol grubu hastalardan oluşuyordu. Preeklampsi açısından değerlendirildiğinde kontrol grubu hastalarda istatistiksel olarak (%92,3) anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,284$) (Tablo 4). <32 haftalık bebeklerde preeklampsinin doğum endikasyonları arasında önemli bir yer tutmasından dolayı anlamlı bir istatistiksel sonuç olabileceği düşüncesiyle çalışılmıştır.

Çoğul gebelik açısından değerlendirildiğinde ise annelerinde çoğul gebelik olmayan hastaların 28'i (%70) vaka grubundan ve 22'si (%55) kontrol grubundan oluşuyordu.

Annelerinde çoğul gebelik olan hastaların 12'si (%30) vaka grubu ve 18'i (%45) kontrol grubu hastalardı. Annelerinde çoğul gebelik olan hastalarda NEK gelişimi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,166$) (Tablo 4).

Annelerinde gestasyonel diyabet tanısının olmasının hastalar üzerine etkileri araştırılmış olup hastalar karşılaştırıldığında, annesinde gestasyonel diyabet tanısı olmayan hastaların 40'ı (%100) vaka grubu ve 38'i (%95) kontrol grubundan oluşmaktaydı. Annelerinde gestasyonel diyabet tanısı olan hastaların 2'si (%5) kontrol grubundan oluşmaktaydı. Bu açıdan değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,152$) (Tablo 4).

Vaka Grubu ve kontrol grubu arasında koryoamniyonit varlığı ($p: 0,210$) ve annede EMR varlığı ($p:0,143$) açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışma Gruplarının Annede Morbidite Durum Varlığına Göre Karşılaştırılması

		Vaka Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
		(n: 40)	(n: 40)	
		Sayı (n) (%)	Sayı (n) (%)	
ANNEDE ÇOĞUL GEBELİK	Yok	28 (70.0)	22 (55.0)	0.166
	Var	12 (30.0)	18 (45.0)	
ANNEDE PREEKLAMPSİ/ EKLAMPSİ	Yok	33 (82.5)	29 (72.5)	0.284
	Var	7 (17.5)	11 (27.5)	
ANNEDE GESTASYONEL DİYABET	Yok	40 (100.0)	38 (95.0)	0.152
	Var	0 (0.0)	2 (5.0)	
ANNEDE KORYOAMNİYONİT	Yok	32 (80.0)	36 (90.0)	0.210
	Var	8 (20.0)	4 (10.0)	
ANNEDE EMR	Yok	25 (62.5)	31 (77.5)	0.143
	Var	15 (37.5)	9 (22.5)	

EMR: Erken membran rüptürü

Bebeklerin komorbid durumlarına göre yapılan değerlendirmede de Vaka Grubu ve kontrol grubundaki bebeklerde RDS (p: 0.396), sepsis (p: 1.000), evre 3 ve üzeri intrakranial kanama [180] (p: 0.268) ve PDA varlığı (p: 0.204) iki grup için benzer bulunmuştur(**Tablo 6**).

Tablo 6. Çalışma Gruplarının Hastada Komorbid Durum Varlığına Göre Karşılaştırılması

		Vaka Grubu (n: 40)	Kontrol Grubu (n: 40)	p değeri
		Sayı (n) (%)	Sayı (n) (%)	
RDS	Yok	4 (10.0)	2 (5.0)	0.396
	Var	36 (90.0)	38 (95.0)	
SEPSİS	Yok	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
	Var	40 (100.0)	40 (100.0)	
İKK (≥Grade 3)	Yok	31 (83.8)	35 (92.1)	0.268
	Var	6 (16.2)	3 (7.9)	
PDA	Yok	19 (48.7)	21 (63.6)	0.204
	Var	20 (51.3)	12 (36.4)	

RDS: respiratuar distress sendromu, İKK: İntrakranial kanama, PDA: patent duktus arteriyosus.

Antenatal steroid ve surfaktan kullanımı da iki grup için benzerdir (sırasıyla p=0.809 ve p=1.000). Ancak kan transfüzyonu açısından yapılan değerlendirmede, vaka grubunun %97.5'ine kan transfüzyonu yapıldığı belirlenmiş ve bu oran kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur (p: 0.025). Ayrıntılar **Tablo 7**'de gösterilmektedir.

Tablo 7. Çalışma Gruplarının Kan Transfüzyonu, Antenatal Steroid ve Surfactan Tedavisi Varlığına Göre Karşılaştırılması

		Vaka Grubu (n: 40)	Kontrol Grubu (n: 40)	p değ.
		Sayı (n) (%)	Sayı (n) (%)	
ANTENATAL STEROİD	Yok	28 (70.0)	27 (67.5)	0.809
	Var	12 (30.0)	13 (32.5)	
SURFAKTAN TEDAVİSİ	Hayır	4 (10.0)	4 (10.0)	1.000
	Evet	36 (90.0)	36 (90.0)	
KAN TRANSFÜZYONU	Hayır	1 (2.5)	7 (17.5)	0.025**
	Evet	39 (97.5)	33 (82.5)	

Çalışmamızın katılımcılarının ekokardiyografi (EKO) değerlendirmesi de yapılmıştır. Buna göre Vaka Grubundaki 40 hastanın 39'unun EKO bilgisi mevcut olup, bu hastaların %59'unun EKO'sunda patolojik bulgu saptanmıştır. Buna karşın, kontrol grubundaki 32 hastanın EKO bilgisi mevcut olup bu hastaların da %50'sinin EKO'sunda patolojik bulgu kaydedilmiştir. İki grup arasında patolojik EKO açısından anlamlı bir fark mevcut değildir (p: 0.450).

Detaylar **Tablo 8**'de gösterilmektedir.

Tablo 8. Hastaların Ekokardiyografi Değerlendirmesi

	Vaka Grubu (n: 40)	Kontrol Grubu (n: 40)	
	Sayı (n) (%)	Sayı (n)	p değeri
EKO Normal	16 (41.0)	16 (50.0)	
EKO Patolojik	23 (59.0)	16 (50.0)	0.450
Total	39 (100.0)	32 (100.0)	

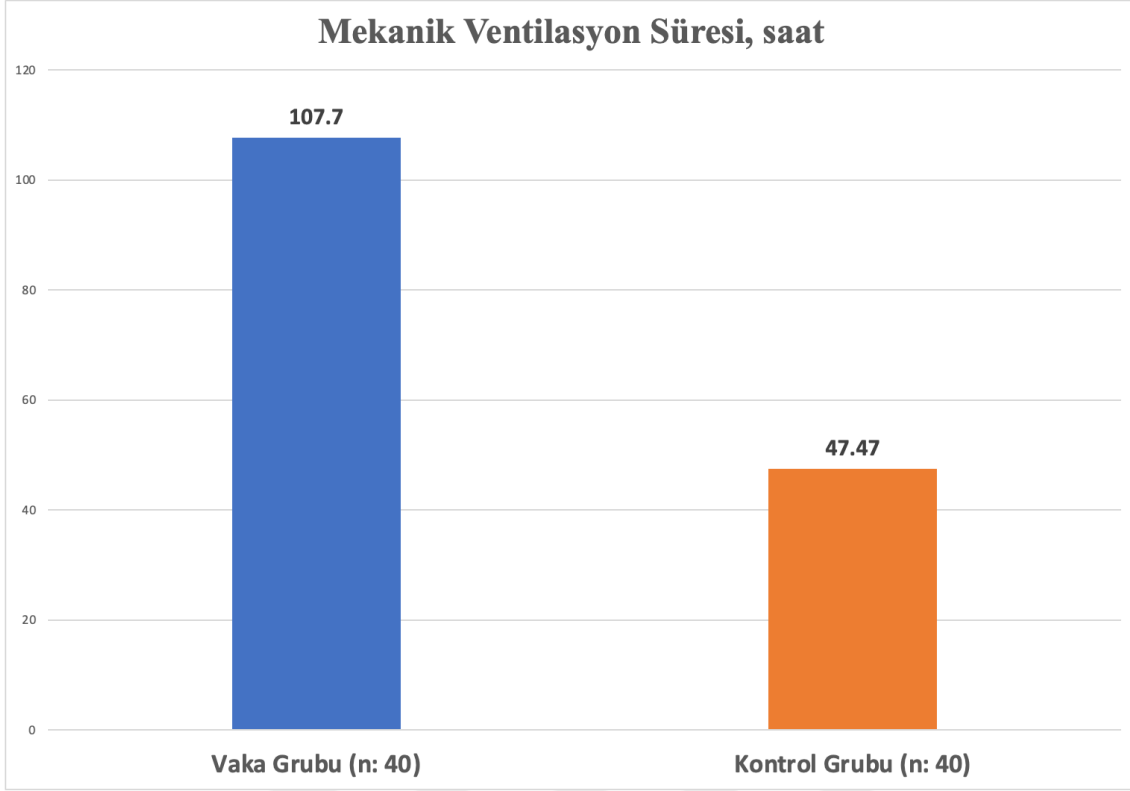
EKO: Ekokardiyografi

Çalışmamızdaki hastalar mekanik ventilasyon alma sürelerine göre de değerlendirilmişlerdir. Hastalarımızın ortalama mekanik ventilatörde kalma süresi vaka grubunda 107.7 ± 128.63 saat olup, kontrol grubuna kıyasla (47.47 ± 123.82) anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).

Detaylar **Tablo 9** ve **Şekil 7**'de gösterilmektedir.

Tablo 9. Mekanik Ventilasyonda Geçirilen Süreye Göre Yapılan Değerlendirme

	Vaka Grubu (n: 40)	Kontrol Grubu (n: 40)	
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	p değeri
Mekanik Ventilasyon Süresi, saat	107.7 $\pm$ 128.63	47.47 $\pm$ 123.82	p<0.001**



Şekil 7.Mekanik Ventilasyonda Geçirilen Süreye Göre Yapılan Değerlendirme

Hastaların laboratuvar değerleri de incelenmiştir. Kan sayımında yapılan değerlendirmede kan beyaz küre değerleri iki grupta benzerdir ($p=0.981$). Lenfosit düzeyleri Vaka Grubunda anlamlı oranda daha düşüktür (ort. 2.68 vs. ort. 3.56) ($p=0.015$). Kan sayımında nötrofil ve monosit değerleri iki grup için benzer iken (p değerleri sırasıyla 0.147 ve 0.679), NEK hastalarında kan trombosit düzeylerinin anlamlı oranda daha düşük olduğu belirlenmiştir (213.83 vs. 340.95) ($p<0.001$).

Hastaların biyokimyasal parametreleri incelendiğinde; kan glukoz düzeylerinin iki grup için benzer olduğu ($p=0.116$), buna karşılık üre ve kreatinin değerlerinin her ikisinin de vaka grubunda anlamlı oranda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p değerleri sırasıyla 0.002 ve 0.001). Karaciğer fonksiyon testlerine bakıldığında AST düzeylerinin vaka grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p= 0.008$). ALT düzeyleri de vaka grubunda daha yüksek saptanmıştır, ancak iki grup arasındaki fark anlamlı düzeye erişememiştir ($p=0.109$).

Kan elektrolit düzeyleri incelendiğinde; vaka grubu ile kontrol grubunda kan sodyum, potasyum, kalsiyum ve fosfor düzeylerinin benzer olduğu belirlenmiştir. Buna karşın klor düzeyleri vaka grubunda (ort. 108.85), kontrol grubundan (ort. 106.1) anlamlı oranda daha yüksek saptanmıştır ($p=0.048$).

Tiroid hormonları açısından yapılan değerlendirmede iki grubun hem TSH hem de sT4 düzeylerinin benzer olduğu saptanmıştır (p değerleri sırasıyla 0.589 ve 0.408).

Çalışmamızda inflamatuvar belirteçler olan Procalcitonin ve CRP düzeyleri de gruplar için değerlendirilmiştir. Procalcitonin için yapılan değerlendirmede vaka grubunda ortalama düzeyin 17.9 ± 32.2 olduğu belirlenirken, kontrol grubunda bu düzeyin 2.1 ± 4.4 olduğu belirlenmiştir. Vaka Grubunda procalcitonin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0.001$). Benzer şekilde CRP değerleri için yapılan karşılaştırmada da vaka grubunda ortalama CRP düzeylerinin (2.4 ± 3.6) kontrol grubuna kıyasla (0.35 ± 0.75) anlamlı oranda daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$).

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması **Tablo 10**'da gösterilmektedir.

Tablo 10. Çalışmamızda İncelenen Hastaların Tam Kan Sayımı, Biyokimyasal Parametreleri ve Diğer Laboratuvar Değerlerinin İncelenmesi

	Vaka Grubu (n: 40)	Kontrol Grubu (n: 40)	p değeri
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Beyaz Küre	12.78±7.86	11.32±3.98	0.981
Lenfosit	2.68±1.71	3.56±1.7	0.015**
Nötrofil	7.4±6.24	5.11±3.36	0.147
Monosit	1.9±1.63	1.79±0.9	0.679
Trombosit	213.83±129.6	340.95±152.21	<0.001**
Glukoz(mg/dL)	76.16±36.92	90.4±39.68	0.116
Üre	75.44±79.01	31.58±30.53	0.002**
Kreatinin	1.15±0.91	0.67±0.63	0.001**
AST	75.38±78.66	40.15±24.96	0.008**
ALT	28.51±71.15	15.39±22.45	0.109
Sodyum	137.93±8.7	134.8±5.08	0.109
Potasyum	4.68±0.93	4.84±0.81	0.413
Klor	108.85±9.06	106.1±5.46	0.048**
Kalsiyum	11.51±15.84	9.12±1.69	0.192
Fosfor	4.86±1.08	4.72±0.94	0.546
TSH	2.61±4.37	5.41±15.1	0.589
sT4	1.0±0.38	1.03±0.28	0.408
Procalcitonin	17.929±32.264	2.146±4.4	<0.001**
CRP	2.47±3.6	0.35±0.75	<0.001**

SS: Standart sapma, AST: Aspartat Transaminaz, ALT: Alanin Transaminaz, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, sT4: serbest T4, CRP: C-reaktif protein

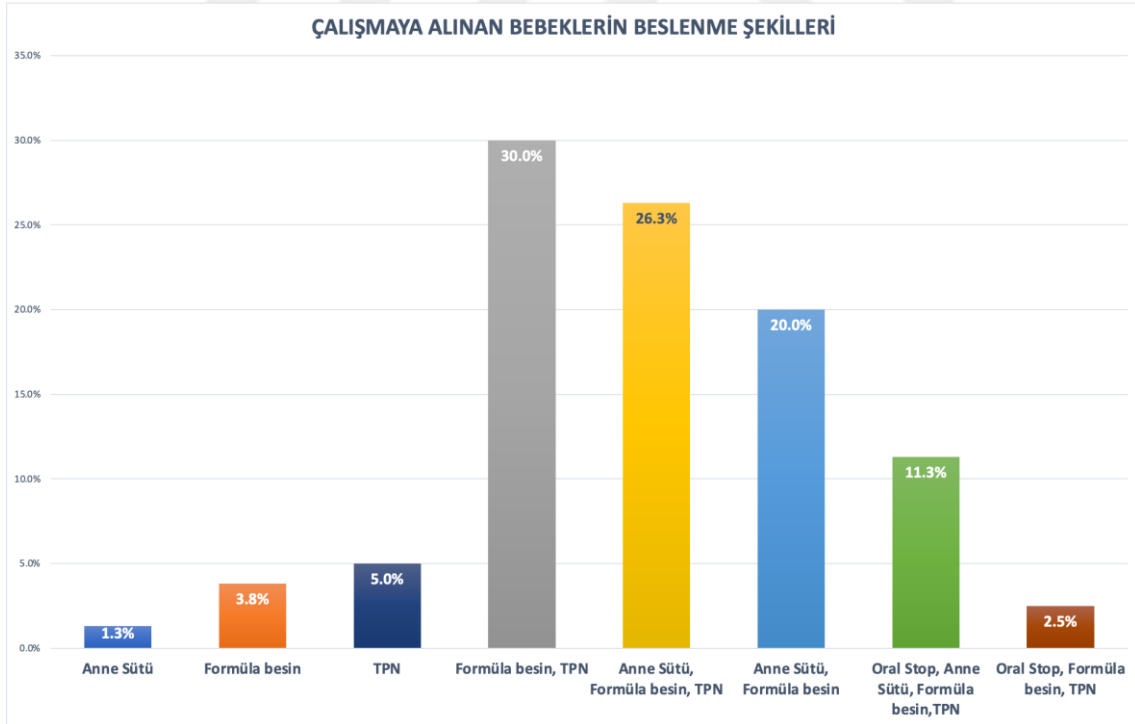
Çalışmamızda bebeklerin nasıl beslendikleri de ayrıca değerlendirilmiştir. Buna göre en sık beslenme şeklinin %30 bebeğe uygulanan formül besin ve TPN olduğu belirlenmiştir. Takiben %26.3 bebekte anne sütü, Formül besin ve TPN verilmiştir. Bebeklerin %20'sine anne sütü ve Formül besin verilmiştir.

Beslenme şekilleri ile ilgili detaylar **Tablo 11**'de ve **Şekil 8**'de gösterilmektedir.

Tablo 11. Çalışmada İncelenen Bebeklerin Beslenme Şekilleri

Beslenme Şekli	Sayı (n) (%)
Formüla besin, TPN	24 (30.0)
Anne Sütü, Formül besin, TPN	21 (26.3)
Anne Sütü, Formül besin	16 (20.0)
Oral Stop, Anne Sütü, Formül besin,TPN	9 (11.3)
Oral Stop, TPN	4 (5.0)
Formül besin	3 (3.8)
Oral Stop, Formül besin, TPN	2 (2.5)
Anne Sütü	1 (1.3)
Total	80 (100.0)

TPN: Total Parenteral Nutrisyon

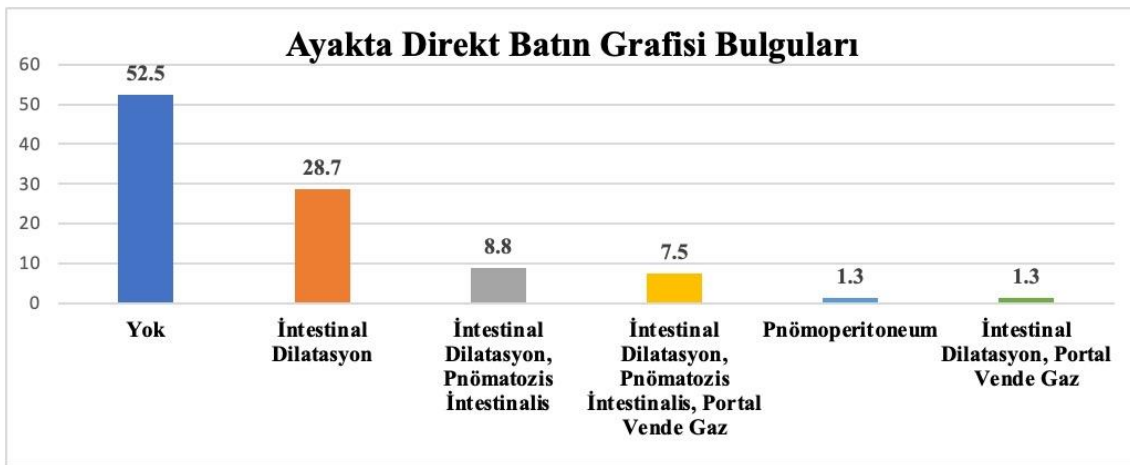


Şekil 8. Bebeklerin Beslenme Şekilleri

Çalışmamızda bebeklerin ayakta direkt batın grafisi (ADBG) bulguları da değerlendirildi. Buna göre bebeklerin %52.5'sinde herhangi bir bulgu mevcut değildir. Bebeklerin %50'sinin kontrol grubu olduğuna dikkat edilmelidir. Vaka grubunda olan bebeklerde en sık rastlanan bulgular ise sıklık sırasına göre intestinal dilatasyon, intestinal dilatasyon ve pnömatozis intestinalis kombinasyonu, intestinal dilatasyon, pnömatozis intestinalis ve portal vende gaz kombinasyonu olarak kaydedilmiştir. Detaylar **Tablo 12** ve **Şekil 9**'da gösterilmektedir.

Tablo 12. Bebeklerin Ayakta Direkt Batın Grafisi (ADBG) Bulguları

Beslenme Şekli	Sayı (n) (%)
Yok	42 (52.5)
İntestinal Dilatasyon	23 (28.7)
İntestinal Dilatasyon, Pnömatozis İntestinalis	7 (8.8)
İntestinal Dilatasyon, Pnömatozis İntestinalis, Portal Vende Gaz	6 (7.5)
Pnömoperitoneum	1 (1.3)
İntestinal Dilatasyon, Portal Vende Gaz	1 (1.3)
Total	80 (100.0)

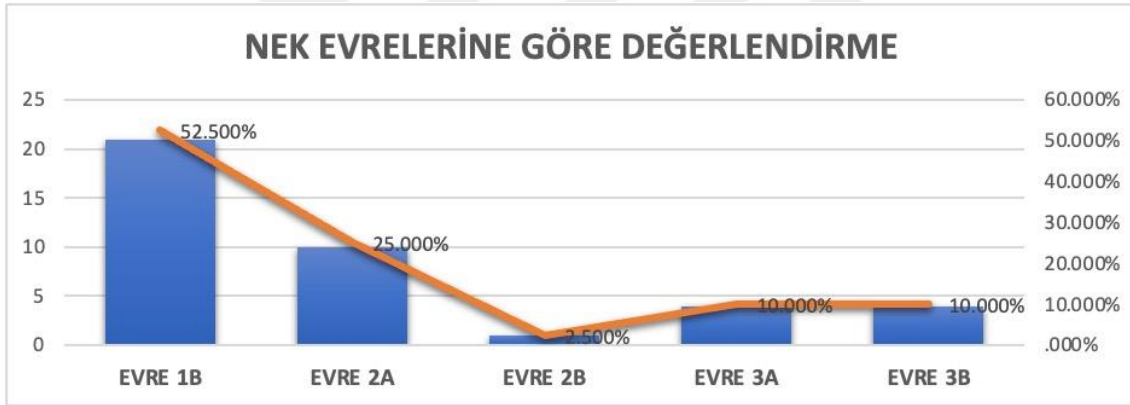


Şekil 9. Bebeklerin Ayakta Direkt Batın Grafisi (ADBG) Bulgularının Gösterimi

Vaka grubundaki bebekler, hastalığın evrelerine göre sınıflandırılmış olup, yapılan değerlendirmede hastaların %52.5'inin Evre 1B, %25'inin Evre 2A olduğu tespit edilmiştir. Hastaların NEK evrelerine göre yapılan değerlendirme **Tablo 13**'de ve **Şekil 10**'da gösterilmektedir.

Tablo 13. Çalışmamızdaki Vaka Grubunun Evrelerine Göre Dağılımı

Vaka Grubu (n: 40)	
NEK	Sayı (n) (%)
EVRE 1B	21 (52.5)
EVRE 2A	10 (25.0)
EVRE 2B	1 (2.5)
EVRE 3A	4(10.0)
EVRE 3B	4 (10.0)
Toplam	40 (100)



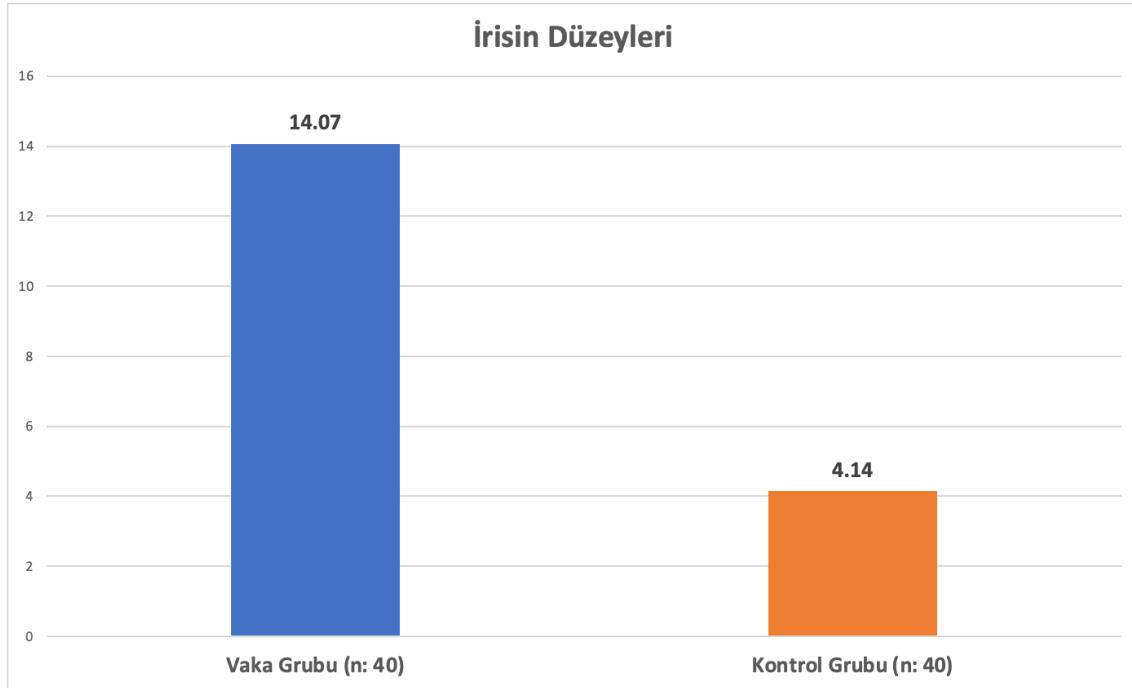
Şekil 10. NEK Hastalarının Evrelerine Göre Değerlendirilmesi

Çalışmamızda incelenen esas parametre İrisin düzeyleridir. Katılımcılar hasta ve kontrol grubu olarak ayrıldıklarında, vaka grubunun ortalama iris düzeyi (14.0 ± 10.9) kontrol grubuna kıyasla (4.1 ± 2.5) anlamlı oranda daha yüksektir ($p < 0.001$). Ayrıntılar **Tablo 14** ve **Şekil 11**'de gösterilmiştir.

Tablo 14. İrisin Düzeylerinin İncelenmesi

	Vaka Grubu (n: 40)	Kontrol Grubu (n: 40)	p değeri
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
İrisin	14.07±10.91	4.14±2.56	<0.001**

SS: Standart sapma



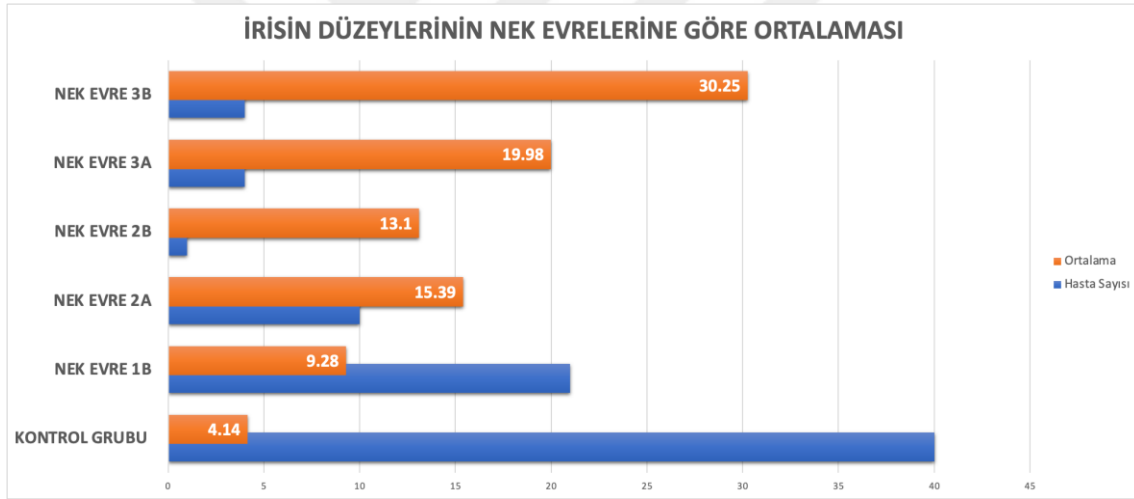
Şekil 11. İrisin Düzeylerinin Gösterimi

İrisin düzeyleri NEK hastalarında evrelere göre de değerlendirilmiştir. Buna göre, NEK evreleri Evre 1B'den Evre 3B'ye doğru ilerledikçe irisin düzeyleri de anlamlı düzeyde artış göstermektedir. NEK'in tüm evrelerindeki irisin düzeyleri de kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda daha yüksektir ($p<0.001$). Bulgular **Tablo 15** ve **Şekil 12**'de gösterilmektedir.

Tablo 15. İrisin Düzeylerinin NEK Evrelerine Göre Değerlendirilmesi

	İrisin düzeyleri	
	Hasta Sayısı	Ortalama±SS p değeri
KONTROL GRUBU	40	4.1±2.5
NEK EVRE 1B	21	9.2±8.6
NEK EVRE 2A	10	15.3±8.0
NEK EVRE 2B	1	13.1±0
NEK EVRE 3A	4	19.9±14.7
NEK EVRE 3B	4	30.2±8.5
TOPLAM	80	9.1±9.3

NEK: Nekrotizan Enterokolit



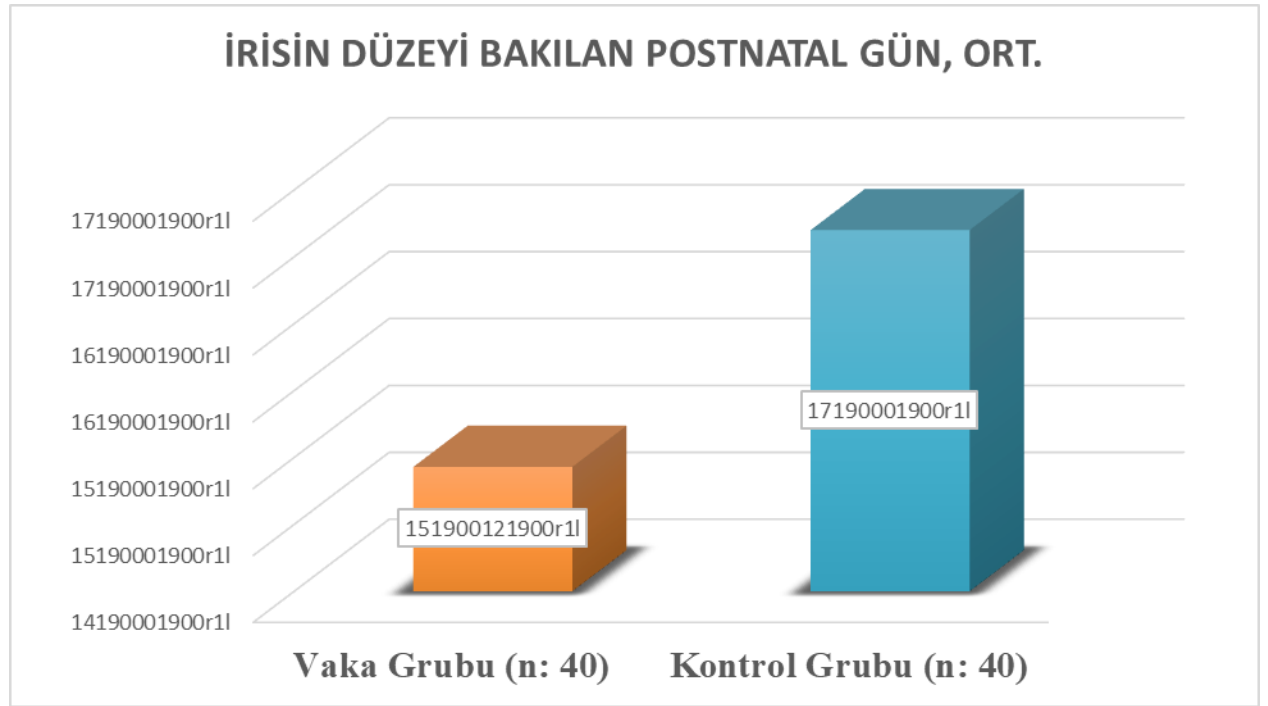
Şekil 12. İrisin Düzeylerinin NEK Evrelerine Göre Değerlendirilmesi

Postnatal dönemde hangi gün kan alındığı da NEK açısından önemli olabilmektedir. Bu bağlamda hastalarımızdan irisin bakılması için postnatal kaçınıcı günde kan alındığı da değerlendirilmiştir. Vaka grubunda irisin düzeyi bakılan postnatal kan alma günü ortalama 15.4±8.5 gün iken, bu süre kontrol grubunda 17.2±7.2 gündür. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur (p=0.210).

Ayrıntılar **Tablo 16** ve **Şekil 13**'de gösterilmektedir.

Tablo 16. İrisin Düzeyi Bakılan Günün(Postnatal) Gruplara Göre Karşılaştırılması

	Vaka Grubu (n: 40)	Kontrol Grubu(n: 40)	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	P değeri
İrisin Düzeyi Bakılan gün (Postnatal)	15.43±8.56	17.2±7.25	0.21



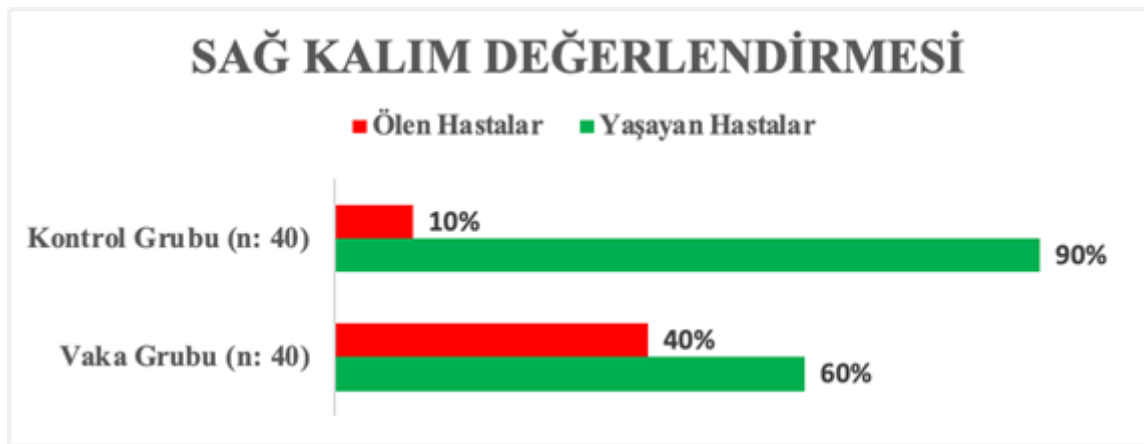
Şekil 13. İrisin düzeyi bakılan postnatal günün gruplara göre karşılaştırılması

Çalışmamızda hastaların sağ kalım değerlendirmesi de yapılmıştır. Buna göre Vaka Grubundaki 40 hastanın 16'sı (%40) öldü. Kontrol grubunda ise sadece 4 hasta (%10) ölmüştür. Dolayısıyla NEK hastalarının ölüm oranı anlamlı oranda daha yüksektir (p=0.002). Kontrol grubunda ölüm nedenleri ileri derecede immatürite, erken neonatal sepsis, respiratuar distres sendromundan oluşmaktadır.

Detaylar **Tablo 17** ve **Şekil 14'de** gösterilmektedir.

Tablo 17. Sağ kalıma göre yapılan değerlendirme

	Vaka Grubu (n: 40)	Kontrol Grubu (n: 40)	p değeri
	Sayı (n) (%)	Sayı (n) (%)	
Yaşayan Hastalar	24 (60.0)	36 (90.0)	0.002**
Ölen Hastalar	16 (40.0)	4 (10.0)	
Total	40 (100.0)	40 (100.0)	



Şekil 14. Sağ Kalım Değerlendirme Sonuçlarının Gösterimi

Çalışmamızdaki hastalarda irisin düzeyleri ile sağ kalım arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Buna göre, Vaka Grubunda olup ölen hastaların irisin düzeyi en yüksek olarak saptanmıştır. NEK olup sağ kalan hastaların irisin düzeyleri, kontrol grubunda olup ölen hastaların irisin düzeylerinden de yüksektir. Vaka grubunda irisin düzeyi, hem sağ kalımdan bağımsız şekilde kontrol grubundan daha yüksektir, hem de ölen vaka grubunda bulunan hastalardaki irisin düzeyi, sağ kalan vaka grubundaki hastalarının irisin düzeyinden daha yüksektir. Gruplar arasındaki bu farklılık anlamlı düzeydedir ($p<0.010$).

Ayrıntılar **Tablo 18**'de gösterilmektedir.

Tablo 18. Sağ Kalım Durumuna Göre İrisin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

		İrisin Düzeyleri	
		Ortalama±SS	p değeri
Vaka Grubu (n: 40)	Sağ Kalan (n: 24 hasta)	12.39±9.76	0.010**
	Ölen (n: 16 hasta)	16.59±12.35	
Kontrol Grubu (n: 40)	Sağ Kalan (n: 36 hasta)	4.12±2.66	
	Ölen (n: 4 hasta)	4.35±1.63	
Tüm Hastalar (n: 80)	Sağ Kalan (n: 60 hasta)	7.43±7.62	
	Ölen (n: 20 hasta)	14.14±12.08	

SS: Standart Sapma

Çalışmamızda PDA ile irisin arasındaki ilişki de incelenmiştir. PDA olan hastalarda irisin düzeyleri ortalama 10.9 ± 10.2 iken, PDA olmayanlarda ise bu değer 7.6 ± 7.8 olarak belirlenmiştir. PDA varlığına göre irisin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur. Benzer şekilde vaka grubunda PDA varlığına göre irisin düzeylerinin anlamlı oranda değişmediği belirlenmiştir ($p=0.482$). Kontrol grubunda da PDA varlığına göre irisin düzeylerinin değişiklik göstermediği belirlenmiştir ($p=0.851$).

Ayrıntılar **Tablo 19**'da gösterilmektedir.

Tablo 19. PDA Varlığına Göre İrisin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

		İrisin Düzeyleri	
		Ortalama±SS	P değeri
Vaka Grubu (n: 40)	PDA Yok (n: 19)	11.8±9.6	0.482
	PDA Var (n: 20)	14.9±10.8	
	Total (n: 39)	13.4±10.2	
Kontrol Grubu (n: 40)	PDA Yok (n: 21)	3.9±2.22	0.851
	PDA Var (n: 12)	4.1±3.2	
	Total (n: 33)	4.1±2.6	

SS: Standart Sapma

Araştırmamızda son olarak korelasyon analizleri gerçekleştirilmiştir. Buna göre vaka grubunda irisin düzeyleri ile hemogram parametrelerinin korelasyon gösterip

göstermediğine bakıldığında; irisin düzeyleri ile kan beyaz küre sayısı, lenfosit sayısı ve trombosit sayısı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Kan nötrofil düzeyleri ve monosit düzeyleri ile irisin düzeyleri arasında anlamlı, pozitif yönlü ama zayıf bir korelasyon olduğu belirlenmiştir.

Ayrıntılar **Tablo 20**'de gösterilmektedir.

Tablo 20. NEK'li hastalarda İrisin düzeyleri ile Hemogram Parametreleri Arasındaki İlişki

İRİSİN DÜZEYLERİ	Hasta sayısı (n)	Korelasyon katsayısı (r)	Anlamlılık (p)	Sonuç
Beyaz küre sayısı	40	.370*	0.019	İlişki yok
Lenfosit	40	-0.059	0.719	İlişki yok
Nötrofil	40	.375*	0.017	Anlamlı, zayıf korelasyon
Monosit	40	.465**	0.002	Anlamlı, zayıf korelasyon
Trombosit	40	-0.302	0.059	İlişki yok

Değerlendirmede Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanılmış olup anlamlı çıkan parametreler koyu renkli olarak gösterilmiştir.

Vaka grubunda irisin düzeyleri ile biyokimyasal parametrelerin korelasyon gösterip göstermediğine bakıldığında ise; irisin düzeyleri ile glukoz, kreatinin, AST, Sodyum, Potasyum, Klor, Kalsiyum, STH, sT4, Procalcitonin ve CRP düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Kan üre, ALT ve fosfor düzeyleri ile irisin düzeyleri arasında anlamlı, pozitif yönlü ama zayıf bir korelasyon olduğu belirlenmiştir.

Ayrıntılar **Tablo 21**'de gösterilmektedir.

Tablo 21. NEK'li hastalarda İrisin düzeyleri ile Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişki

İRİSİN DÜZEYLERİ	Hasta sayısı (n)	Korelasyon katsayısı (r)	p	Sonuç
Glukoz	40	0.054	0.738	İlişki yok
Üre	40	.329*	0.038	Anlamlı, zayıf korelasyon
Kreatinin	40	0.178	0.272	İlişki yok
AST	40	0.121	0.458	İlişki yok
ALT	40	.419**	0.007	Anlamlı, zayıf korelasyon
Na	40	0.138	0.395	İlişki yok
Potasyum	40	0.057	0.725	İlişki yok
Klor	40	0.09	0.579	İlişki yok
Kalsiyum	40	0.093	0.567	İlişki yok
Fosfor	18	.474*	0.047	Anlamlı, zayıf korelasyon
TSH	38	-0.191	0.252	İlişki yok
sT4	38	0.123	0.463	İlişki yok
procalcitonin	40	0.229	0.155	İlişki yok
CRP	40	0.178	0.273	İlişki yok

Değerlendirmede Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanılmış olup anlamlı çıkan parametreler koyu renkli olarak gösterilmiştir.

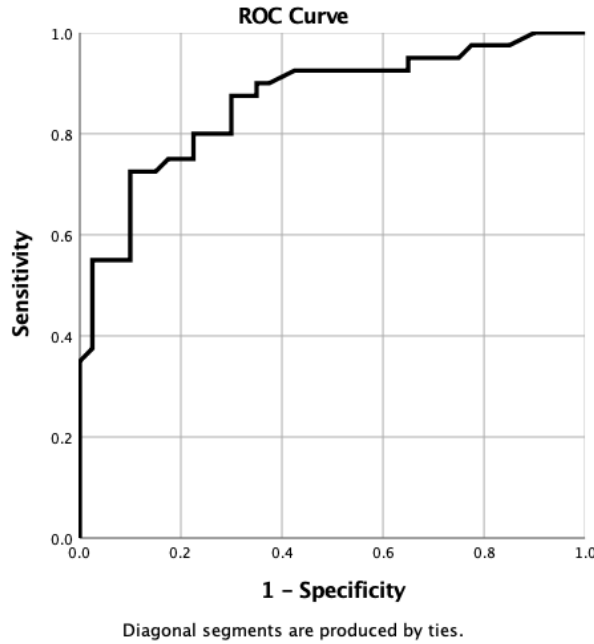
NEK'li hasta grubunda irisin düzeyleri ile NEK tanısı konduktan sonraki (postnatal) kan alma tarihi arasında da anlamlı bir korelasyon olmadığı belirlenmiştir (Tablo 22).

Tablo 22. NEK'li hastalarda İrisin düzeyleri ile Postnatal Kan Alma Zamanı Arasındaki İlişki

İRİSİN DÜZEYLERİ	Hasta sayısı (n)	Korelasyon katsayısı (r)	p	Sonuç
İrisin düzeyi bakılan postnatal gün	40	-0.177	0.274	İlişki yok

Değerlendirmede Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanılmış olup anlamlı çıkan parametreler koyu renkli olarak gösterilmiştir.

Çalışmamız için son olarak, vaka grubunda irisin düzeyleri için ROC eğrisi analizi gerçekleştirilmiştir. Buna göre vaka grubunda irisin düzeyinin hastalığı öngörmesi açısından yapılan değerlendirmede eğri altında kalan alanın %86.4 olduğu ve irisin düzeylerinin NEK'i öngörmeye anlamlı duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$). ROC eğrisi **Şekil 15**'te gösterilmektedir.



Şekil 15. NEK'li hastalarda irisin düzeyleri için çizilen ROC Eğrisi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Nekrotizan Enterokolit tanısıyla takip edilen hastalar ile Nekrotizan Enterokolit tanısı olmayan kontrol grubu hastalar değerlendirildi. Hastalarımızın 40'ı Nekrotizan Enterokolit tanılıydı. 40 kontrol grubu hastası ile toplamda 80 hastalık bir çalışma yapılmıştır. İki grupta da bulunan hastalarımız <32 hafta veya 1500 gram altında bulunmaktaydı. Hastalarımız birçok açıdan değerlendirildi. Özellikle İrisin düzeylerinin diğer parametreler ile olan ilişkisi üzerinde duruldu.

Haque ve ark. [237] ADDA'lı yenidoğanların doğum şeklinin NEK gelişim sıklığını etkilemediğini göstermişlerdir. Gane ve ark. [238]'ın yaptıkları çalışma da bununla benzer sonuçlar verip NSVY-C/S doğum arasında NEK gelişimiyle ilgili bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda hastalarımızın tamamı <32 haftalık olduğundan doğum şekli açısından hastalar değerlendirildiğinde vaka ve kontrol grubu hastalar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,692$). Bu sonucun hastalarımızın <32 gebelik haftasının altında olması ve 32. gebelik haftasının altında olan gebeliklerde NSVY ile doğumunun birçok nedenden dolayı kontrendike olmasından kaynaklandığını ve C/S oranını arttırdığını düşünmekteyiz. Bu gibi çalışmalarda term bebeklerde yapılacak olan çalışmaların daha anlamlı sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda; NEK olan bebeklerin doğum haftalarını NEK olmayanlara göre daha düşük bulduk. Bu sonuç literatürlerle de uyumluydu [23, 239-241]. Gestasyonel yaş büyüdükçe NEK görülme sıklığı azaldığından bu anlamlı fark da beklediğimiz bir sonuçtu.

Çalışmamızda cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmazken literatürlerde bazı yayınlar erkek cinsiyeti daha baskın saptarken [242], bazı yayınlarda anlamlı fark bulunamamıştır [243].

Perinatal risk faktörlerinden çoğul gebelik ile ilgili yenidoğanlar arasında yapılan karşılaştırmalı çalışmada, monokoryonik ikiz gebelikten doğan yenidoğanlarda morbidite oranı ve NEK görülme sıklığı, dikoryonik ikiz yenidoğanlara göre anlamlı

derecede yüksek saptandığı bildirilmiştir [244]. Bizim çalışmamızda anlamlı fark bulunmadı.

Friedman ve ark. [245] ın annenin preeklampitik olmasının NEK prognozu üzerine etkisini araştırdıkları bir çalışmada NEK gelişme riski açısından preeklampsinin bir etkisi olmadığını saptamışlardır. Buna karşın Ersch ve ark. [246] ın yaptığı çalışmada, preeklampitik annelerde NEK şüphesiyle tedavi edilen prematür bebekler arasında fark bulamazken, sadece ilerlemiş NEK olgularında, preeklampsisi oranlarını artmış olarak belirlemişlerdir. Çetinkaya ve ark. [247] tarafından yapılan prospektif bir çalışmada preeklampitik anneden doğan prematüre yenidoğanlarda NEK görülme riskinin arttığı ifade edilmektedir. Bizim çalışmamızda anlamlı fark bulunmadı.

Bental ve ark.'nın gestasyonel diyabet olan anne bebekleri ile, diyabet olmayanlarla anne bebeklerini karşılaştırdıklarında hastalarda NEK gelişme riski yönünden anlamlı fark bulamamışlardı [248]. Bizim çalışmamızda annede gestasyonel diyabet istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Been ve arkadaşlarının yaptığı 33 çalışmadan oluşan bir meta-analizde histolojik koryoamniyot ve NEK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ancak klinik koryoamniyot ile NEK arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur [249]. Fung ve arkadaşlarının yaptığı ve gebelik haftası <28 olan ve doğum ağırlığı <1000 g olan 388 bebekten oluşan bir çalışmada koryoamniyot ve kontrol grubu hastalarda NEK gelişme insidansı her iki grupta benzerdi. Yine Hua ve ark. [250] ın yaptığı bir çalışmada koryoamniyot ile NEK gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda koryoamniyotli anne bebeklerinde NEK daha fazla olmasına rağmen çoklu analizlerde NEK riski açısından anlamlılık saptanmadı.

Literatürde yapılan araştırmalarda EMR'nin, NEK gelişimi için bir risk faktörü olmadığı belirtilmektedir. Siyah Bilgin ve ark.'nın bir çalışmasında EMR'nin NEK gelişimi için bir risk faktörü olmadığını bildirmişlerdir [251]. Yine başka bir çalışmada da Refuerzo ve ark. 32-34 gestasyonel haftada doğan yenidoğanların annelerinde EMR varlığının NEK ile ilişkisini inceledikleri araştırmalarında, NEK gelişimi yönünden risk faktörü olmadığını tespit etmişlerdir [252]. Bizim çalışmamızda da vaka ve kontrol grubu arasında EMR varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı.

Respiratuvar Distres Sendromu ‘nun doğum sonrası stres yaratan faktörlerden biri olarak NEK sıklığını arttırdığına dair çalışmalar vardır [46, 253-255]. Vinocur ve ark. geç baslangıçlı NEK’e yol açan risk faktörlerini saptamak için yaptıkları çalışmada, mekanik ventilatör aracılığı ile NEK gelişim riskini artırdığını bildirmişlerdir [256-258]. Çalışmamızda da NEK’li olgularda yüksek oranda RDS tespit edildi. Nekrotizan enterokolitli hasta grubunda mekanik ventilatörde kalma süreleri, NEK ‘li olmayan gruba göre daha yüksek oranda bulundu. Bu durumun, NEK’li olguların daha düşük doğum ağırlığına ve gebelik haftasına sahip olmasına bağlı olabilir. Bizim çalışmamızda RDS’nin NEK sıklığını anlamlı düzeyde artırdığı bulunmamıştır.

Salbah ve ark. [259] ın NEK gelişimi ve sonuçlarını inceledikleri çalışmalarında, NEK gelişimine neden olan etmenlere bakılmış ve sepsisin NEK gelişiminde önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir. Yapılan bir başka çalışmada çoklu lojistik regresyon analizinde NEK için en önemli risk faktörü sepsis olarak saptamıştır [238] Shaul ve ark. 24-34 haftalık gebelik haftasında 6146 bebekten oluşan Patent duktus arteriyozusun nekrotizan enterokolit üzerindeki etkisi üzerinde çalışmıştır. Patent duktus arteriyozus, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde nekrotizan enterokolit gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak belirtmiştir. Stephanie ve ark Aralık 2004 ile Haziran 2018 arasında doğmuş hastaları içeren tek merkezli bir retrospektif vaka kontrol çalışmasında 176 yenidoğan NEK tanısı konulan hasta incelediler. Analize, NEK ve PDA’lı 31 hastayı ve yalnızca PDA’lı 57 kontrol dahil edilmiş. Bu çalışmalarında PDA’nın kendisinin NEK için bir risk olacağını öne sürülmüştür [260].

Nigel ve ark. 105 NEK tanılı hastadan oluşan gözlemsel çalışmalarında hiçbir hastada İVK görülmediğini belirtti [260]. Hovard C ve ark 1991 ve 2003 yılları arasında retrospektif bir vaka kontrol çalışması yürüttüler. Çok düşük doğum ağırlıklı 957 bebekten oluşan bir kohorttan, IVH progresyonu olan 53 çift bebek seçildi. IVH progresyonu olan bebeklerin NEK’ten muzdarip olma olasılığı önemli ölçüde daha yüksekti [261]. Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının gebelik yaşı birbirine yakın olduğu için RDS, PDA, İVK ve Sepsis sıklığında fark saptanmamıştır.

Antenatal steroid uygulamasıyla NEK arasındaki ilişki tartışmalıdır. Sehdev ve ark.’nın yaptığı çalışmada, antenatal steroid alan ve almayan yenidoğanlar arasında NEK açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır [262]. Patole ve ark. antenatal steroid uygulamasının NEK’e karşı koruyucu olduğunu kanıtladılar [263]. Wang ve ark. [264]

çalışmalarında tek doz steroid ile birden fazla dozda steroid uygulaması arasında ve deksametazon-betametazon arasında NEK gelişimi açısından bir farklılık saptanmamışlardır. Torrance ve ark. [265]'in çalışmalarındaysa intrauterin büyüme geriliği olan bebekler steroid tedavisi alan ve almayan şeklinde 2 gruba bölünmüş, gruplar arasında NEK gelişimi açısından bir farklılık saptanmamıştır. Başka bir çalışmadaysa antenatal steroid uygulamasının akciğer gelişimine pozitif katkı verip yaşıyan ÇDDA'lı bebek sayısını arttırarak NEK gelişme ihtimalini de arttırdığı söylenmiştir [238]. Bizim çalışmamızdaysa vaka ve kontrol grubu arasında tam doz antenatal steroid uygulanması arasında bir farklılık saptanmamıştır.

Boo ve ark. [266] çalışmalarında sürfaktan tedavisinin artmış NEK riski ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızda antenatal steroid tedavisi ile ilgili vaka ve kontrol grubunda anlamlı istatistiksel analiz bulunmamıştır.

İlk olarak 2012 yılında Transfüzyon İlişkili Nekrotizan Enterokolit (TANEK) hakkındaki 12 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde TANEK insidansının NEK vakalarının %20-35'i arasında değişmekte olduğu rapor edildi [80]. Valieva ve ark. ÇDDA olan bebeklerdeki NEK gelişen hastaların %17'sinde öncesinde transfüzyon yapıldığını belirttiler [267]. Çalışmalarda 2017 yılına kadar TANEK insidansının yüksek oranlarda olduğu bilinirken, 2018 tarihli bir metaanaliz çalışması, RBC transfüzyonuna maruz kalan bebeklerde TANEK oranlarında bir azalma olduğunu ortaya koydu [268]. Hatta Sharma ve ark. çalışmaları da, NEK ile transfüzyon arasında hiçbir ilişki bulunmadığını göstermişler [269]. Bu son metaanalizde daha eski çalışmalardaki TANEK insadansının yüksekliği ile ilgili problemin; NEK geliştirmemiş hastalardan uygun bir kontrol grubunun seçilmemesi olarak değerlendirilmiş. Tayland'da 2019 yılında yayınlanan, 444 vakanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada TANEK insidansının NEK vakalarının % 5,2'si ile önceki raporlardan daha düşük olup NEK ile transfüzyon arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır [270]. Çalışmamızda vaka ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0.025).

Wojkowska-Mach ve ark. [271]'in çalışmalarında NEK tanısı alan bebeklerin daha uzun süre mekanik ventilatörde kalıp daha uzun süre oksijen desteği aldıklarını bulmuşlardır. Literatürde bununla hemfikir olan birçok çalışma bulunmaktadır [238]. Gregory ve ark. [272] tek merkezli vaka-kontrol çalışmasında, preterm bebeklerde NEK

gelişimini etkileyen faktörleri incelemişlerdir. Yenidoğan döneminde mekanik ventilasyon ihtiyacı olan bebeklerde NEK riskinin diğer bebeklere kıyasla 13 kat yüksek olduğu saptanmıştır. Carter ve ark. [243]'ün çalışmalarında mekanik ventilasyon ihtiyacı olan gün sayısı ile NEK gelişme riskinin orantılı olduğu ve NEK gelişiminde önemli faktörlerden biri olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda yapılan vaka ve kontrol grubunda istatistiksel analiz sonucu anlamlı bulunmuştur.

Moss ve arkadaşlarının [273] yaptığı çalışmada olguların %11'inde hiç beslenmeden NEK geliştiği saptanmış ve bu olguların NEK öncesi enteral beslenen gruba göre kliniğinin daha ağır olduğu belirlenmiştir. Boo ve ark. [266]'nın yaptığı çalışmada da TPN kullanan bebeklerde NEK anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Schanler ve ark. [274] güçlendirilmiş anne sütü ile formula kullanımı arasında NEK ilişkisini inceledikleri çalışmalarında her gün güçlendirilmiş anne sütünün ≥ 50 ml/kg ile beslenen yenidoğanların, sadece prematüre yenidoğan formülü ile beslenenlere göre NEK geliştirmelerinin istatistiksel olarak daha az olası olduklarını gösterilmiştir. Lucas ve ark. [275] güçlendirilmiş anne sütü ile formula alan yenidoğanları karşılaştırdıkları çalışmalarında da NEK riski açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Stanger ve ark. [276]'nın ADDA'lı yenidoğanlarda barsak obstruksiyonu nedenlerini araştırdıkları çalışmalarında güçlendirilmiş anne sütü kullanımının özellikle NEK öyküsü olan yenidoğanlarda dikkatli kullanılması gerekliliği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda Nekrotizan enterokolitli hastalarda daha çok TPN ve formül besin kullanımı görüldü.

Sharma ve ark. 'nın yaptıkları bir çalışmada NEK'li bebeklerin en sık Evre II ve Evre III'de oldukları tespit edilmiştir [277]. Bizim çalışmamızda da NEK'li olguların evreleri incelendiğinde; en sık Evre 1 NEK olguları görülürken, en az evre III NEK olguları bulunmaktaydı.

İrisin, FNDC5 molekülünün proteolitik ürünüdür [278]. İlk olarak iskelet kasından sentezlendiği bulunmuştur. Son çalışmalar göstermiştir ki birçok dokudan (kalp, bubreler, miyelin kılıf, rektum, overler, mide vb.) sentezlenmektedir [279]. Esas kaynak yağ dokusu ve iskelet kası olarak kabul edilmektedir. İrisin egzersiz ve soğuk ile agree olur. İrisin sentezinin artması ile birlikte UCP-1 ekspresyonu artar. Kullandığı yolaklar sonucunda beyaz adipoz doku kahverengi adipoz dokuya dönüşür. Bu işlem sırasında ısı açığa çıkar [280]. Biraz önce anlattığımız gibi tiroid hormonları ile irisin

hormonu hemen hemen aynı fizyolojik yolak üzerinden etki etmektedir [280, 281]. Zybek –Kocik ve ark. çalışmasında hipotiroidili hastalardaki irisin düzeylerini, ötiroid kontrol grubuna göre düşük olarak tespit etmiştir. Aynı şekilde Yang ve ark. çalışmasında da hipotiroidik grup irisin düzeylerini, kontrol grubuna göre düşük bulmuştur [282, 283]. Ateş ve ark. T4 seviyesi ile irisin arasında negatif korelasyon bulmuştur [284]. Lee ve ark. ise serum TSH düzeyi ile irisin arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Samy ve ark. yaptıkları çalışmada TSH ile irisin arasında anlamlı bir korelasyon tespit edememişlerdir [285]. Ruchala ve ark. ise farklı olarak hipotiroidi ve hipertiroidi hastalarını karşılaştırmıştır. Hipotiroidi hastalarının, hipertiroidi hastalarından daha düşük irisin düzeylerine sahip olduğunu göstermişlerdir [1]. Elefsen ve ark. ları da sadece otiroid hastaları çalışmaya dahil etmiştir. İrisin düzeyi ile tiroid hormon düzeyi arasında anlamlı bir ilişki gösterememişlerdir [286]. Bizim çalışmamızda TSH ve sT4 ile irisin arasında korelasyon bulunmamıştır.

Cinsiyet ve plazma irisin düzeyleri arasındaki ilişkiye bakılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda cinsiyet ile irisin düzeyleri arasında bir ilişki olmadığı belirtilirken [287-291], Al-Daghri ve ark., çalışmalarında kızlarda serum irisin düzeylerinin erkeklerden daha yüksek olduğunu, diğer çalışmalardan farklı olan bu sonucun olası nedeninin ise adölesan erkeklerde kahverengi adipoz dokunun kızlara göre daha yüksek yoğunluğa sahip olması olabileceğini raporlamışlardır [292]. Başka bir çalışmada, kızlarda serum irisin düzeyinin erkeklerden daha yüksek olmasının nedeninin ise, daha büyük çocuklarda adipoz dokunun yağ içeriğinin ve dağılımının erkek ve kadın arasında farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. [287].

Stengel ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, morbid obez bireylerde dolaşımdaki irisin düzeylerinin anoreksik ve normal ağırlıktaki bireylerden daha yüksek olduğunu [293]; Huh ve arkadaşları, ağırlık kaybı sonrası dolaşımdaki irisin seviyelerinin azaldığını saptamışlardır ve bu azalmanın kas kütleindeki azalmandan kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir [294] Bu sonuçlar irisin ile beden kütle indeksi [69] arasında pozitif bir ilişkinin olduğunu ortaya koymaktadır. Liu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hafif şişman veya obez, diyabeti olmayan erkeklerde dolaşımdaki irisin düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır [295].

Çocuklarda yapılan çalışmalarda dolaşımdaki irisin düzeylerinin insülin direnci ve metabolik sendromu olanlarda daha yüksek olduğu belirtilirken [293, 296, 297] [287]. Reinehr ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, obez ve bozulmuş glikoz toleransına sahip çocukların normal ağırlıktaki çocuklara göre plazma irisin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur [288]. Çocukların bir yıl takip edildikten sonra puberte durumlarına göre irisin düzeylerine bakıldığında; puberteye yeni giren 5 obez çocuğun irisin düzeylerinde bir yıl öncesine göre anlamlı bir artış olurken; çalışma boyunca puberte döneminde ağırlık durumlarında değişiklik olmayan 35 çocukta irisin düzeyleri değişmemiştir. Bu sonucun nedeni, puberteye giriş ile birlikte insülin direncindeki artışın, plazma irisin düzeylerini arttırması nedeniyle puberteye giriş ile irisin düzeylerinin artması olarak belirtilmiştir [288]. Viitasalo ve arkadaşları, 6-9 yaşlarında 444 çocukla yaptıkları çalışmada, hafif şişman/obez çocuklarda plazma irisin düzeyleriyle plazma yağ asitleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Hafif şişman/obez çocuklarda yaşa ve cinsiyete göre uyarlama yaptıktan sonra kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) ve tekli doymamış yağ asitleri (TDYA) daha yüksek plazma irisin seviyesiyle ilişkilendirilmiştir [289]. Foda ve ark., 2017 yılında yayınladıkları çalışmalarında, doğumun, irisinin maternal ve fetal dolaşıma salınması için güçlü bir uyarıcı olduğunu bildirmişlerdir. Yenidoğan serum irisin seviyelerinin doğum ağırlığı ve doğumun ilk aşamasının süresi ile pozitif ilişkili olduğu ve yenidoğan doğum ağırlığı ve doğumun ilk evresinin süresinin, göbek kordonu serum irisin seviyeleri ile pozitif ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar ayrıca, Normal gebelik seviyelerine kıyasla preeklampsili olgularda serum irisin düzeylerinin anlamlı olarak azaldığını da bildirmişlerdir. Doğum sürecine, maternal serum irisin düzeylerinde belirgin bir artışın eşlik ettiği de ayrıca belirtilmiştir [298].

Despina D. ve ark. miadında doğum yapan 81 anneden oluşan bir kohortta, kolostrum/serum irisin konsantrasyonları prospektif olarak postnatal 3-4.günlerde değerlendirdi. Mevcut çalışmanın sonuçları, metabolik enerji ile ilgili peptitlerin irisin, adropin ve kopeptin'in erken dönem insan sütünde (kolostrum) bulunduğunu göstermektedir. Hem adropin hem de kopeptin, anne serumu ile karşılaştırıldığında kolostrumda önemli ölçüde daha yüksek, irisin ise daha düşük konsantrasyonlarda saptanır. İnsan kolostrumundaki irisin, kopeptin ve adropinin kaynağı şu anda bilinmemektedir. İrisin kolostrumda bulunur ve termoregülasyon, vasküler adaptasyon,

glukoz metabolizması, akciğer fonksiyonu ve sıvı homeostazı ile ilgili olarak postnatal adaptasyonda rol oynayabileceğini belirttiler. Bu bulgular, özellikle sezaryen ile doğan, hipotermiye, solunum bozukluklarına ve dehidratasyona yatkın bebeklerde erken emzirme gerekliliğini artırabilir. Erken anne sütü irisin postnatal adaptasyondaki tam işlevlerinin ve etki şeklinin daha iyi anlaşılmasını sağlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Anne sütünün biyokimyasal değerlendirmesi, bu eşsiz biyolojik sıvının sağladığı yeni moleküller ve özellikler hakkında ek bilgiler sağlayabilir [299].

Nina ve ark. 53 çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebek ve 19 zamanında doğan kontrol grubu olmak üzere toplam 72 yenidoğan üzerinde yapılan çalışmalarında yaşamın 1. haftasındaki serum irisin düzeyi, doğum ağırlığı, doğum uzunluğu, doğumda baş çevresi, 5. haftada ağırlık ve baş çevresi dahil olmak üzere çeşitli antropometrik parametrelerle pozitif korelasyon gösterdi. Yaşamın 1. haftasındaki serum irisin seviyeleri, 4 hafta sonraki konsantrasyonları ile pozitif korelasyon gösterdi. Erken doğmuş bebeklerin annelerinde gebelik komplikasyonları olan ve olmayanlar arasında irisin seviyelerinde bazı farklılıklar bulduk (veriler gösterilmemiştir). Hipertansiyon tanısı alan annelerin bebeklerinin 5. haftasında hipertansiyonu olmayan annelere göre anne sütü irisin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti [300].

Dan ve ark. yaptığı 1866 katılımcının dahil edildiği çalışmada LGA yenidoğanlarda AGA yenidoğanlarla karşılaştırıldığında kordon kanı irisin düzeylerini bildirdi. Kordon kanı irisin düzeyi LGA yenidoğanlarda AGA yenidoğanlara göre daha yüksekti. AGA yenidoğanlarla karşılaştırıldığında SGA yenidoğanlarda kordon kanı irisin düzeylerini bildirdi. Kordon kanı irisin SGA yenidoğanlarda daha düşüktü [301].

Duktus arteriosusu açık tutan nedenlerden bilinenler arasında yüksek prostaglandin (PG) ve nitrik oksit (NO) seviyeleri verilebilir. PG ve NO vazodilatasyon oluşturarak duktusun intrauterin dönemde açık kalmasını sağlarlar. Ayrıca duktusun kapanması için göreceli hipoksik ortam da gereklidir. Li Ye ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada irisinin vasküler endotel hücrelerindeki en önemli Ca^{2+} geçirgen katyon kanallarından biri olan TRPV4 kanalları aracılığıyla endotel hücrelerine Ca^{2+} akışını aktive ederek endotel bağımlı vazodilatasyonu indükleyebileceği gösterilmiştir [302]. NEK gelişenlerde PDA oranı yüksekti ancak vaka ve kontrol grubunda yapılan istatistiksel analiz anlamlı kabul bulunmadı. NEK'li hastalarımızda tespit ettiğimiz

yüksek irisin düzeyleri, irisinin PG ve NO gibi vazodilatasyon etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları mevcuttur. Öncelikle tek merkezli olması, hasta sayısının görece kısıtlı olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Bu kısıtlılıklarına rağmen çalışmamız, NEK’li bebeklerde irisin düzeylerini araştıran ilk araştırma olması yönünden literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda Nekrotizan Enterokolit tanısıyla takip edilen hastalar ile Nekrotizan Enterokolit tanısı olmayan kontrol grubu hastalar değerlendirildi. Hastalarımızın 40'ı Nekrotizan Enterokolit tanılıydı. 40 kontrol grubu hastası ile toplamda 80 hastalık bir çalışma yapılmıştır. İki grupta da bulunan hastalarımız <32 hafta veya 1500 gram altında bulunmaktaydı.

- 1- Nekrotizan enterokolit tanılı hastalarda kontrol grubuna göre irisin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi.
- 2- Vaka grubunda C-reaktif protein ve prokalsitonin değerleri anlamlı derecede yüksek tespit edildi.
- 3- Vaka grubunda eritrosit transfüzyonu açısından yapılan istatistiksel analiz anlamlı oranda yüksek bulundu.
- 4- PDA varlığına göre irisin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi.
- 5- NEK evreleri ilerledikçe irisin düzeyleri de anlamlı düzeyde artış göstermekteydi. NEK'in tüm evrelerindeki irisin düzeyleri de kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda daha yüksektir.
- 6- Antenatal dönemde steroid tedavisinin Nekrotizan enterokolit insidansını azaltmadığı görüldü.
- 7- Nekrotizan enterokolit tanılı hastalarda irisin düzeyi, hem sağ kalımdan bağımsız şekilde kontrol grubundan daha yüksektir, hem de ölen NEK hastalarındaki irisin düzeyi, sağ kalan NEK hastalarının irisin düzeyinden daha yüksektir. Gruplar arasındaki bu farklılık anlamlı düzeydedir.
- 8- Vaka grubunun mekanik ventilasyonda kalma süresi kontrol grubundan anlamlı oranda yüksekti.

Vaka grubundaki yüksek CRP ve PCT düzeyleri, bu iki molekülün de etkili biyobelirteç rolünü yerine getirdiğini göstermekte ve çalışmamızın güvenilirlik düzeyine referans olma niteliğindedir.

Vaka grubundaki hastalarda irisin yüksekliği irisinin Nekrotizan Enterokolit tanısında bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürdü. Ancak bu konudaki kanıt düzeyimiz yetersizdir.

Bulgularımızın çoğu üzerinde daha önce çalışma yapılmamış olmasından dolayı pozitif bulgular üzerinde daha fazla çalışma yapılarak irisinin rolü hakkında daha fazla ve yeni bilgi elde etmek mümkündür.



7.KAYNAKLAR

1. Ruchala M, Zybek A, Szczepanek-Parulska E. Serum irisin levels and thyroid function—Newly discovered association. *Peptides* **2014**; 60: 51-5.
2. Maheshwari A, Corbin LL, Schelonka RL. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Research and Reports in Neonatology* **2011**; 1: 39.
3. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *New England Journal of Medicine* **2011**; 364(3): 255-64.
4. Eaton S, Rees CM, Hall NJ. Current research in necrotizing enterocolitis. *Early human development* **2016**; 97: 33-9.
5. Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. In: *Seminars in perinatology*: Elsevier, 2008:70-82.
6. Cassir N, Simeoni U, La Scola B. Gut microbiota and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Future microbiology* **2016**; 11(2): 273-92.
7. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Annals of surgery* **1978**; 187(1): 1.
8. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, et al. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. *The Pediatric infectious disease journal* **1998**; 17(7): 593-8.
9. Hällström M, Koivisto A-M, Janas M, Tammela O. Laboratory parameters predictive of developing necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation. *Journal of pediatric surgery* **2006**; 41(4): 792-8.
10. Guida JD, Kunig AM, Leef KH, McKenzie SE, Paul DA. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrics* **2003**; 111(6): 1411-5.
11. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatric clinics of North America* **1986**; 33(1): 179-201.

12. Çetinkaya M, Köksal N. Nekrotizan enterokolit. Güncel Pediatri **2004**; 2(4): 146-51.
13. Acunaş B, Vatansever Ü, Duran R, ALADAĞ ÇİFTDEMİR N. Çok düşük doğum tartılı yenidoğanlarda nekrotizan enterokolit şiddetini öngörecektmenlerin incelenmesi. Türk Pediatri Arşivi **2006**; 41(2): 95-9.
14. Thompson AM, Bizzarro MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns. Drugs **2008**; 68(9): 1227-38.
15. Neu J. Neonatal necrotizing enterocolitis: an update. Acta paediatrica **2005**; 94: 100-5.
16. Martin CR, Walker WA. Intestinal immune defences and the inflammatory response in necrotising enterocolitis. In: Seminars in Fetal and Neonatal Medicine: Elsevier, 2006:369-77.
17. Sherid M, Ehrenpreis ED. Types of colitis based on histology. Disease-a-Month **2011**; 57(9): 457-89.
18. Özdamar C. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde nekrotizanenterokolit sıklığı ve özelliklerinin değerlendirilmesi. **2020**.
19. Durmuş A. Prematüre yenidoğanlarda eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ile nekrotizan enterokolit ilişkisi. **2019**.
20. ATEŞ UY, DİNDAR HTD. Nekrotizan enterokolitte mukozal hasarlanmada apoptozisin yeri: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı.
21. Menteş DA. Preterm yenidoğanlarda nekrotizan enterokolitin öncü bir göstergesi ve tedaviye yanıtın bir belirteci olarak fekal'calprotectin'düzeyinin araştırılması. **2007**.
22. Özduğan Z. Nekrotizan enterokolit olgularının geriye dönük olarak değerlendirilmesi ve risk faktörlerinin araştırılması: Trakya Üniversitesi, **2014**.
23. Patel BK, Shah JS. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a systemic review. International Scholarly Research Notices **2012**; 2012.
24. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996–1997. Pediatrics **2000**; 106(5): 1070-9.
25. Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. Clinics in perinatology **1994**; 21(2): 205-18.

26. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *Jama* **2015**; 314(10): 1039-51.
27. Rees CM, Eaton S, Pierro A. National prospective surveillance study of necrotizing enterocolitis in neonatal intensive care units. *Journal of pediatric surgery* **2010**; 45(7): 1391-7.
28. Battersby C, Santhalingam T, Costeloe K, Modi N. Incidence of neonatal necrotising enterocolitis in high-income countries: a systematic review. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* **2018**; 103(2): F182-F9.
29. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics* **2012**; 129(2): e298-e304.
30. Hunter C, Podd B, Ford H, Camerini V. Evidence vs experience in neonatal practices in necrotizing enterocolitis. *Journal of Perinatology* **2008**; 28(1): S9-S13.
31. Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. In: *Seminars in Neonatology*: Elsevier, 2003:449-59.
32. Henry MC, Moss RL. Neonatal necrotizing enterocolitis. In: *Seminars in pediatric surgery*: Elsevier, 2008:98-109.
33. Hsueh W, Caplan MS, Qu X-W, Tan X-D, De Plaen IG, Gonzalez-Crussi F. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenetic concepts. *Pediatric and Developmental Pathology* **2003**; 6(1): 6-23.
34. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *Journal of perinatology* **2003**; 23(4): 278-85.
35. Ostlie DJ, Spilde TL, St Peter SD, et al. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. *Journal of pediatric surgery* **2003**; 38(7): 1039-42.
36. Lambert D, Christensen R, Henry E, et al. Necrotizing enterocolitis in term neonates: data from a multihospital health-care system. *Journal of Perinatology* **2007**; 27(7): 437-43.
37. Li Q-Y, An Y, Liu L, et al. Differences in the clinical characteristics of early- and late-onset necrotizing enterocolitis in full-term infants: a retrospective case-control study. *Scientific reports* **2017**; 7(1): 1-7.

38. Velazco CS, Fullerton BS, Hong CR, et al. Morbidity and mortality among “big” babies who develop necrotizing enterocolitis: a prospective multicenter cohort analysis. *Journal of pediatric surgery* **2018**; 53(1): 108-12.
39. Polin RA, Pollack PF, Barlow B, et al. Necrotizing enterocolitis in term infants. *The Journal of pediatrics* **1976**; 89(3): 460-2.
40. Neu J, Mihatsch W. Recent developments in necrotizing enterocolitis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* **2012**; 36: 30S-5S.
41. Clark RH, Gordon P, Walker WM, Laughon M, Smith PB, Spitzer AR. Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis. *Journal of Perinatology* **2012**; 32(3): 199-204.
42. Henry MC, Moss RL. Necrotizing enterocolitis. *Annual review of medicine* **2009**; 60: 111-24.
43. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *Jama* **2004**; 292(19): 2357-65.
44. Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson AB, Clandinin MT. Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. *World journal of gastroenterology: WJG* **2008**; 14(14): 2142.
45. Luig M, Lui K, NSW, Group AN. Epidemiology of necrotizing enterocolitis—Part I: Changing regional trends in extremely preterm infants over 14 years. *Journal of paediatrics and child health* **2005**; 41(4): 169-73.
46. Sankaran K, Puckett B, Lee DS, et al. Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* **2004**; 39(4): 366-72.
47. Neu J, Chen M, Beierle E. Intestinal innate immunity: how does it relate to the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. In: *Seminars in pediatric surgery*: Elsevier, 2005:137-44.
48. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *The Lancet* **2006**; 368(9543): 1271-83.
49. Morgan JA, Young L, McGuire W. Pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis. *Current opinion in infectious diseases* **2011**; 24(3): 183-9.

50. Guner YS, Chokshi N, Petrosyan M, Upperman JS, Ford HR, Grikscheit TC. Necrotizing enterocolitis—bench to bedside: novel and emerging strategies. In: *Seminars in pediatric surgery*: Elsevier, 2008:255-65.
51. Gephart SM. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis (TANEC): evidence and uncertainty. *Advances in neonatal care: official journal of the National Association of Neonatal Nurses* **2012**; 12(4): 232.
52. Ewer A. Role of platelet-activating factor in the pathophysiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatrica* **2002**; 91: 2-5.
53. Crissinger KD. Understanding necrotizing enterocolitis—promising directions. *Pathophysiology* **1999**; 5(4): 247-56.
54. Lin J. Too much short chain fatty acids cause neonatal necrotizing enterocolitis. *Medical hypotheses* **2004**; 62(2): 291-3.
55. Sürmeli Onay Ö. Yenidoğanlarda Nekrotizan Enterokolit ve Benzeri Klinik Tablolarda Serolojik Belirteçlerin Değerlendirilmesi. **2013**.
56. Lebenthal E, Lee P. Development of functional response in human exocrine pancreas. *Pediatrics* **1980**; 66(4): 556-60.
57. Nusrat A, Parkos C, Verkade P, et al. Tight junctions are membrane microdomains. *Journal of cell science* **2000**; 113(10): 1771-81.
58. McElroy SJ, Underwood MA, Sherman MP. Paneth cells and necrotizing enterocolitis: a novel hypothesis for disease pathogenesis. *Neonatology* **2013**; 103(1): 10-20.
59. Hackam DJ, Upperman JS, Grishin A, Ford HR. Disordered enterocyte signaling and intestinal barrier dysfunction in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. In: *Seminars in pediatric surgery*: Elsevier, 2005:49-57.
60. Hoffmann W. Trefoil factors. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS* **2005**; 62(24): 2932-8.
61. Afrazi A, Sodhi CP, Richardson W, et al. New insights into the pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis: Toll-like receptors and beyond. *Pediatric research* **2011**; 69(3): 183-8.
62. Athalye-Jape G, More K, Patole S. Progress in the field of necrotising enterocolitis—year 2012. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* **2013**; 26(7): 625-32.

63. Caplan MS, Simon D, Jilling T. The role of PAF, TLR, and the inflammatory response in neonatal necrotizing enterocolitis. In: *Seminars in pediatric surgery*: Elsevier, 2005:145-51.
64. Gribar SC, Sodhi CP, Richardson WM, et al. Reciprocal expression and signaling of TLR4 and TLR9 in the pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis. *The Journal of Immunology* **2009**; 182(1): 636-46.
65. Yurdakök M. What next in necrotizing enterocolitis? *Turkish Journal of Pediatrics* **2008**; 50(1).
66. Chauhan M, Henderson G, McGuire W. Enteral feeding for very low birth weight infants: reducing the risk of necrotising enterocolitis. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* **2008**; 93(2): F162-F6.
67. Cilieborg MS, Boye M, Thymann T, Jensen BB, Sangild PT. Diet-dependent effects of minimal enteral nutrition on intestinal function and necrotizing enterocolitis in preterm pigs. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* **2011**; 35(1): 32-42.
68. Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, Avery ME. *Avery's Diseases of the Newborn*: Elsevier Saunders, **2005**.
69. Penn AH, Altshuler AE, Small JW, Taylor SF, Dobkins KR, Schmid-Schönbein GW. Digested formula but not digested fresh human milk causes death of intestinal cells in vitro: implications for necrotizing enterocolitis. *Pediatric research* **2012**; 72(6): 560-7.
70. Cilieborg MS, Boye M, Sangild PT. Bacterial colonization and gut development in preterm neonates. *Early human development* **2012**; 88: S41-S9.
71. Coggins SA, Wynn JL, Weitkamp J-H. Infectious causes of necrotizing enterocolitis. *Clinics in perinatology* **2015**; 42(1): 133-54.
72. Warner BB, Deych E, Zhou Y, et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. *The Lancet* **2016**; 387(10031): 1928-36.
73. Herrmann K, Carroll K. An exclusively human milk diet reduces necrotizing enterocolitis. *Breastfeeding Medicine* **2014**; 9(4): 184-90.

74. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *The Journal of pediatrics* **2011**; 159(3): 392-7.
75. Siggers RH, Siggers J, Thymann T, Boye M, Sangild PT. Nutritional modulation of the gut microbiota and immune system in preterm neonates susceptible to necrotizing enterocolitis. *The Journal of nutritional biochemistry* **2011**; 22(6): 511-21.
76. Young C, Sharma R, Handfield M, Mai V, Neu J. Biomarkers for infants at risk for necrotizing enterocolitis: clues to prevention? *Pediatric research* **2009**; 65(7): 91-7.
77. Luo C-C, Shih H-H, Chiu C-H, Ma W-C, Chung H-Y. Reduced apoptosis in newborn compared to adult rat intestine after ischemia-reperfusion injury. *Neonatology* **2004**; 85(2): 90-3.
78. Nowicki PT. Ischemia and necrotizing enterocolitis: where, when, and how. In: *Seminars in pediatric surgery*: Elsevier, 2005:152-8.
79. Young CM, Kingma SD, Neu J. Ischemia-reperfusion and neonatal intestinal injury. *The Journal of pediatrics* **2011**; 158(2): e25-e8.
80. Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. *Pediatrics* **2012**; 129(3): 529-40.
81. Gordon PV. Understanding intestinal vulnerability to perforation in the extremely low birth weight infant. *Pediatric research* **2009**; 65(2): 138-44.
82. Tarrado X, Castanon M, Thio M, Valderas J, Aparicio LG, Morales L. Comparative study between isolated intestinal perforation and necrotizing enterocolitis. *European journal of pediatric surgery* **2005**; 15(02): 88-94.
83. Chan KYY, Leung FWL, Lam HS, et al. Immunoregulatory protein profiles of necrotizing enterocolitis versus spontaneous intestinal perforation in preterm infants. *PloS one* **2012**; 7(5): e36977.
84. Simmonds A, LaGamma EF. Addressing the “New” NEC: Part I: rediscovering the basics. *The Indian Journal of Pediatrics* **2006**; 73(11): 1011-8.
85. Hughes B, Baez L, McGrath JM. Necrotizing enterocolitis: past trends and current concerns. *Newborn and Infant Nursing Reviews* **2009**; 9(3): 156-62.

86. Wu S-F, Caplan M, Lin H-C. Necrotizing enterocolitis: old problem with new hope. *Pediatrics & Neonatology* **2012**; 53(3): 158-63.
87. Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: an update. In: *Seminars in fetal and neonatal medicine*: Elsevier, 2011:145-50.
88. Edwards EM, Horbar JD. Variation in use by NICU types in the United States. *Pediatrics* **2018**; 142(5).
89. Carr BD, Gadepalli SK. Does surgical management alter outcome in necrotizing enterocolitis? *Clinics in perinatology* **2019**; 46(1): 89-100.
90. Kliegman R, Hack M, Jones P, Fanaroff A. Epidemiologic study of necrotizing enterocolitis among low-birth-weight infants: absence of identifiable risk factors. *The Journal of pediatrics* **1982**; 100(3): 440-4.
91. Caplan M. Necrotizing enterocolitis and short bowel syndrome. *Avery's Diseases of the Newborn*: Elsevier, **2012**:1022-9.
92. Sharma R, Tepas III JJ, Hudak ML, et al. Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis. *Journal of pediatric surgery* **2005**; 40(2): 371-6.
93. Epelman M, Daneman A, Navarro OM, et al. Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics* **2007**; 27(2): 285-305.
94. Sharma R, Hudak M, Tepas J, et al. Impact of gestational age on the clinical presentation and surgical outcome of necrotizing enterocolitis. *Journal of perinatology* **2006**; 26(6): 342-7.
95. Silva CT, Daneman A, Navarro OM, et al. Correlation of sonographic findings and outcome in necrotizing enterocolitis. *Pediatric radiology* **2007**; 37(3): 274-82.
96. Muchantef K, Epelman M, Darge K, Kirpalani H, Laje P, Anupindi SA. Sonographic and radiographic imaging features of the neonate with necrotizing enterocolitis: correlating findings with outcomes. *Pediatric radiology* **2013**; 43(11): 1444-52.
97. Garbi-Goutel A, Brévaut-Malaty V, Panuel M, Michel F, Merrot T, Gire C. Prognostic value of abdominal sonography in necrotizing enterocolitis of

- premature infants born before 33 weeks gestational age. *Journal of pediatric surgery* **2014**; 49(4): 508-13.
98. Sherman MP. Lactoferrin and necrotizing enterocolitis. *Clinics in perinatology* **2013**; 40(1): 79-91.
 99. Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, et al. Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color Doppler US. *Radiology* **2005**; 235(2): 587-94.
 100. Mintzer J, Parvez B, Chelala M, Alpan G, LaGamma E. Quiescent variability of cerebral, renal, and splanchnic regional tissue oxygenation in very low birth weight neonates. *Journal of neonatal-perinatal medicine* **2014**; 7(3): 199-206.
 101. Schat TE, Schurink M, van der Laan ME, et al. Near-infrared spectroscopy to predict the course of necrotizing enterocolitis. *PLoS One* **2016**; 11(5): e0154710.
 102. Kenton AB, O'Donovan D, Cass DL, et al. Severe thrombocytopenia predicts outcome in neonates with necrotizing enterocolitis. *Journal of perinatology* **2005**; 25(1): 14-20.
 103. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatric Clinics* **1996**; 43(2): 409-32.
 104. Christensen RD, Yoder BA, Baer VL, Snow GL, Butler A. Early-onset neutropenia in small-for-gestational-age infants. *Pediatrics* **2015**; 136(5): e1259-e67.
 105. Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. Concurrent bloodstream infections in infants with necrotizing enterocolitis. *The Journal of pediatrics* **2014**; 164(1): 61-6.
 106. Kosloske AM, Goldthorn JF. Paracentesis as an aid to the diagnosis of intestinal gangrene: experience in 50 infants and children. *Archives of Surgery* **1982**; 117(5): 571-5.
 107. Pinheiro JM, Clark DA, Benjamin KG. A critical analysis of the routine testing of newborn stools for occult blood and reducing substances. *Advances in Neonatal Care* **2003**; 3(3): 133-8.

108. Abramo TJ, Evans JS, Kokomoor FW, Katak AD. Occult blood in stools and necrotizing enterocolitis: is there a relationship? *American Journal of Diseases of Children* **1988**; 142(4): 451-2.
109. Gephart SM, Gordon PV, Penn AH, et al. Changing the paradigm of defining, detecting, and diagnosing NEC: Perspectives on Bell's stages and biomarkers for NEC. In: *Seminars in pediatric surgery*: Elsevier, 2018:3-10.
110. Garg BD, Sharma D, Bansal A. Biomarkers of necrotizing enterocolitis: a review of literature. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* **2018**; 31(22): 3051-64.
111. Goldstein GP, Sylvester KG. Biomarker discovery and utility in necrotizing enterocolitis. *Clinics in perinatology* **2019**; 46(1): 1-17.
112. Ng PC, Ma TPY, Lam HS. The use of laboratory biomarkers for surveillance, diagnosis and prediction of clinical outcomes in neonatal sepsis and necrotising enterocolitis. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* **2015**; 100(5): F448-F52.
113. Evennett N, Alexander N, Petrov M, Pierro A, Eaton S. A systematic review of serologic tests in the diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Journal of pediatric surgery* **2009**; 44(11): 2192-201.
114. Benkoe T, Baumann S, Weninger M, et al. Comprehensive evaluation of 11 cytokines in premature infants with surgical necrotizing enterocolitis. *PloS one* **2013**; 8(3): e58720.
115. Benkoe T, Reck C, Pones M, et al. Interleukin-8 predicts 60-day mortality in premature infants with necrotizing enterocolitis. *Journal of pediatric surgery* **2014**; 49(3): 385-9.
116. Ng EW, Poon TC, Lam HS, et al. Gut-associated biomarkers L-FABP, I-FABP, and TFF3 and LIT score for diagnosis of surgical necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Annals of surgery* **2013**; 258(6): 1111-8.
117. Thuijls G, Derikx JP, van Wijck K, et al. Non-invasive markers for early diagnosis and determination of the severity of necrotizing enterocolitis. *Annals of surgery* **2010**; 251(6): 1174-80.
118. Ng PC, Chan KYY, Yuen TP, et al. Plasma miR-1290 is a novel and specific biomarker for early diagnosis of necrotizing enterocolitis—biomarker discovery

- with prospective cohort evaluation. The Journal of pediatrics **2019**; 205: 83-90. e10.
119. Sylvester KG, Ling XB, Liu G, et al. A novel urine peptide biomarker-based algorithm for the prognosis of necrotising enterocolitis in human infants. Gut **2014**; 63(8): 1284-92.
 120. Sylvester KG, Ling XB, Liu GY-G, et al. Urine protein biomarkers for the diagnosis and prognosis of necrotizing enterocolitis in infants. The Journal of pediatrics **2014**; 164(3): 607-12. e7.
 121. Nielsen C, Lindholt JS, Erlandsen EJ, Mortensen FV. D-lactate as a marker of venous-induced intestinal ischemia: an experimental study in pigs. International journal of surgery **2011**; 9(5): 428-32.
 122. Garcia J, Smith FR, Cucinell SA. Urinary D-lactate excretion in infants with necrotizing enterocolitis. The Journal of pediatrics **1984**; 104(2): 268-70.
 123. Kim JH, PhD SAAM, Kim MS. Neonatal necrotizing enterocolitis: Pathology and pathogenesis. Up to Date **2019**.
 124. Gordon P, Christensen R, Weitkamp J-H, Maheshwari A. Mapping the new world of necrotizing enterocolitis (NEC): review and opinion. The e-journal of neonatology research **2012**; 2(4): 145.
 125. Gordon P, Swanson J, Attridge J, Clark R. Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria? Journal of perinatology **2007**; 27(11): 661-71.
 126. Duran R, Vatansever Ü, Aksu B, Inan M, Acunaş B. Yenidoğan döneminde “intestinal perforasyon” gelişen olgularımızın değerlendirilmesi Orijinal Araştırma. Türk Pediatri Arşivi **2007**; 42(1): 33-6.
 127. Yarkin Y, Maas C, Franz AR, Kirschner H-J, Poets CF. Epidemiological study on intestinal volvulus without malrotation in VLBW infants. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition **2019**; 104(4): F415-F8.
 128. Cordova J, Sriram S, Patton T, et al. Manifestations of cow's-milk protein intolerance in preterm infants. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition **2016**; 62(1): 140-4.
 129. Riffaud L, Ndikumana R, Azzis O, Cadre B. Glial heterotopia of the face. Journal of pediatric surgery **2008**; 43(12): e1-e3.

130. Lenfestey MW, de la Cruz D, Neu J. Food protein–induced enterocolitis instead of necrotizing enterocolitis? A neonatal intensive care unit case series. *The Journal of pediatrics* **2018**; 200: 270-3.
131. Robinson JR, Rellinger EJ, Hatch LD, et al. Surgical necrotizing enterocolitis. In: *Seminars in perinatology*: Elsevier, 2017:70-9.
132. Gephart SM, Underwood MA, Rosito S, Kim JH, Caplan MS. Grading the evidence to identify strategies to modify risk for necrotizing enterocolitis. *Pediatric research* **2020**; 88(1): 41-7.
133. Garg PM, Hitt MM, Blackshear C, Maheshwari A. Clinical determinants of postoperative outcomes in surgical necrotizing enterocolitis. *Journal of Perinatology* **2020**; 40(11): 1671-8.
134. Ceran B, ÇAKIR U, Solak Y, Tayman C. Türkiye’deki Yenidoğan Hekimlerinin Klinik Ultrasonografi Kullanımı ve Bakışının Değerlendirildiği Ulusal Anket Çalışması. *Güncel Pediatri* **2021**; 19(1): 113-20.
135. Christian VJ, Polzin E, Welak S. Nutrition management of necrotizing enterocolitis. *Nutrition in Clinical Practice* **2018**; 33(4): 476-82.
136. Kreiser TM. The Effects of Breast Milk on Necrotizing Enterocolitis. **2019**.
137. Thakkar HS, Lakhoo K. The surgical management of necrotising enterocolitis (NEC). *Early human development* **2016**; 97: 25-8.
138. Wertheimer F, Arcinue R, Niklas V. Necrotizing enterocolitis: enhancing awareness for the general practitioner. *Pediatrics in review* **2019**; 40(10): 517-27.
139. Hong CR, Fullerton BS, Mercier CE, et al. Growth morbidity in extremely low birth weight survivors of necrotizing enterocolitis at discharge and two-year follow-up. *Journal of pediatric surgery* **2018**; 53(6): 1197-202.
140. Kliegman R, Fanaroff A. Necrotizing enterocolitis. *New England Journal of Medicine* **1984**; 310(17): 1093-103.
141. Bell MJ, Ternberg JL, Bower RJ. The microbial flora and antimicrobial therapy of neonatal peritonitis. *Journal of pediatric surgery* **1980**; 15(4): 569-73.
142. Bury RG, Tudehope D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2001**; (1).

143. Faix RG, Polley TZ, Grasela TH. A randomized, controlled trial of parenteral clindamycin in neonatal necrotizing enterocolitis. *The Journal of pediatrics* **1988**; 112(2): 271-7.
144. Autmizguine J, Hornik CP, Benjamin DK, et al. Anaerobic antimicrobial therapy after necrotizing enterocolitis in VLBW infants. *Pediatrics* **2015**; 135(1): e117-e25.
145. Shah D, Sinn JK. Antibiotic regimens for the empirical treatment of newborn infants with necrotising enterocolitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2012**; (8).
146. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surgical infections* **2010**; 11(1): 79-109.
147. Egan EA, Mantilla G, Nelson RM, Eitzman DV. A prospective controlled trial of oral kanamycin in the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. *The Journal of pediatrics* **1976**; 89(3): 467-70.
148. Hansen TN, Ritter DA, Speer ME, Kenny JD, Rudolph AJ. A randomized, controlled study of oral gentamicin in the treatment of neonatal necrotizing enterocolitis. *The Journal of pediatrics* **1980**; 97(5): 836-9.
149. Hilgefort J, Newsom J. Common Pediatric Gastrointestinal Disorders. *Primary Care: Clinics in Office Practice* **2021**; 48(3): 443-59.
150. Jasani B, Patole S. Standardized feeding regimen for reducing necrotizing enterocolitis in preterm infants: an updated systematic review. *Journal of Perinatology* **2017**; 37(7): 827-33.
151. Carr JP, Burgner DP, Hardikar RS, Buttery JP. Empiric antibiotic regimens for neonatal sepsis in Australian and New Zealand neonatal intensive care units. *Journal of paediatrics and child health* **2017**; 53(7): 680-4.
152. de la Cruz D, Bazaciu C. Enteral feeding composition and necrotizing enterocolitis. In: *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*: Elsevier, 2018:406-10.
153. ÖZDEMİR ÖM. Prematürede anemi ve transfüzyon politikaları. *Pamukkale Tıp Dergisi* 15(2 ve 3): 2-.

154. Ahle M, Ringertz HG, Rubesova E. The role of imaging in the management of necrotising enterocolitis: a multispecialist survey and a review of the literature. *European radiology* **2018**; 28(9): 3621-31.
155. Splichal I, Donovan SM, Jenistova V, et al. High Mobility Group Box 1 and TLR4 Signaling Pathway in Gnotobiotic Piglets Colonized/Infected with *L. amylovorus*, *L. mucosae*, *E. coli* Nissle 1917 and *S. Typhimurium*. *International journal of molecular sciences* **2019**; 20(24): 6294.
156. Monica Epelman M, Daneman A, Navarro OM, Faingold M, Taylor G, Gerstle JT. Necrotizing Enterocolitis: Review of State-of-the-Art Imaging Findings with Pathologic Correlation1.". **2007**.
157. Cuna AC, Reddy N, Robinson AL, Chan SS. Bowel ultrasound for predicting surgical management of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric radiology* **2018**; 48(5): 658-66.
158. Munaco AJ, Veenstra M, Brownie E, Danielson LA, Nagappala KB, Klein MD. Timing of optimal surgical intervention for neonates with necrotizing enterocolitis. *The american surgeon* **2015**; 81(5): 438-43.
159. Kosloske AM. Indications for operation in necrotizing enterocolitis revisited. *Journal of pediatric surgery* **1994**; 29(5): 663-6.
160. Khalak R, D'Angio C, Mathew B, et al. Physical examination score predicts need for surgery in neonates with necrotizing enterocolitis. *Journal of Perinatology* **2018**; 38(12): 1644-50.
161. Tepas III J, Sharma R, Leaphart CL, Celso BG, Pieper P, Esquivia-Lee V. Timing of surgical intervention in necrotizing enterocolitis can be determined by trajectory of metabolic derangement. *Journal of pediatric surgery* **2010**; 45(2): 310-4.
162. Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *Journal of the American College of Surgeons* **2014**; 218(6): 1148-55.
163. Tan Y-W, Merchant J, Sharma V, et al. Extensive necrotising enterocolitis: objective evaluation of the role of second-look laparotomy in bowel salvage and survival. *World journal of surgery* **2015**; 39(12): 3016-22.

164. Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *New England Journal of Medicine* **2006**; 354(21): 2225-34.
165. Pierro A, Eaton S, Rees CM, et al. Is there a benefit of peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis in newborn infants? *Journal of pediatric surgery* **2010**; 11(45): 2117-8.
166. Blakely ML, Tyson JE, Lally KP, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation in extremely low birth weight infants: outcomes through 18 months adjusted age. *Pediatrics* **2006**; 117(4): e680-e7.
167. Rao SC, Basani L, Simmer K, Samnakay N, Deshpande G. Peritoneal drainage versus laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2011**; (6).
168. Rees CM, Eaton S, Khoo AK, Kiely EM, Pierro A, Group NT. Peritoneal drainage does not stabilize extremely low birth weight infants with perforated bowel: data from the NET Trial. *Journal of pediatric surgery* **2010**; 45(2): 324-9.
169. Rees CM, Eaton S, Kiely EM, Wade AM, McHugh K, Pierro A. Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation?: A randomized controlled trial. *Annals of surgery* **2008**; 248(1): 44-51.
170. Yanowitz TD, Sullivan KM, Piazza AJ, et al. Does the initial surgery for necrotizing enterocolitis matter? Comparative outcomes for laparotomy vs. peritoneal drain as initial surgery for necrotizing enterocolitis in infants < 1000 g birth weight. *Journal of pediatric surgery* **2019**; 54(4): 712-7.
171. Hall NJ, Eaton S, Peters MJ, et al. Mild controlled hypothermia in preterm neonates with advanced necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* **2010**; 125(2): e300-e8.
172. Diaco NS, Diamandis ZM, Borlongan CV. Amniotic fluid-derived stem cells as an effective cell source for transplantation therapy in stroke. *Brain Circulation* **2015**; 1(2): 119.

173. Galindo LT, Filippo TR, Semedo P, et al. Mesenchymal stem cell therapy modulates the inflammatory response in experimental traumatic brain injury. *Neurology research international* **2011**; 2011.
174. Rowart P, Erpicum P, Detry O, et al. Mesenchymal stromal cell therapy in ischemia/reperfusion injury. *Journal of immunology research* **2015**; 2015.
175. Drucker NA, McCulloh CJ, Li B, Pierro A, Besner GE, Markel TA. Stem cell therapy in necrotizing enterocolitis: Current state and future directions. In: *Seminars in pediatric surgery*: Elsevier, 2018:57-64.
176. Guven A, Gundogdu G, Vurucu S, et al. Medical ozone therapy reduces oxidative stress and intestinal damage in an experimental model of necrotizing enterocolitis in neonatal rats. *Journal of pediatric surgery* **2009**; 44(9): 1730-5.
177. Guven A, Gundogdu G, Uysal B, et al. Hyperbaric oxygen therapy reduces the severity of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model. *Journal of pediatric surgery* **2009**; 44(3): 534-40.
178. Hansen AR, Puder M. *Manual of neonatal surgical intensive care*: PMPH USA, **2016**.
179. Hau E-M, Meyer SC, Berger S, Goutaki M, Kordasz M, Kessler U. Gastrointestinal sequelae after surgery for necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood-fetal and neonatal edition* **2019**; 104(3): F265-F73.
180. Heida F, Loos M, Stolwijk L, et al. Risk factors associated with postnecrotizing enterocolitis strictures in infants. *Journal of pediatric surgery* **2016**; 51(7): 1126-30.
181. Horwitz JR, Lally KP, Cheu HW, Vazquez WD, Grosfeld JL, Ziegler MM. Complications after surgical intervention for necrotizing enterocolitis: a multicenter review. *Journal of pediatric surgery* **1995**; 30(7): 994-9.
182. Lemelle J, Schmitt M, De Miscault G, Vert P, Hascoet J. Neonatal necrotizing enterocolitis: a retrospective and multicentric review of 331 cases. *Acta Pædiatrica* **1994**; 83: 70-3.
183. Schwartz MZ, Richardson CJ, Hayden CK, Swischuk LE, Tyson KR. Intestinal stenosis following successful medical management of necrotizing enterocolitis. *Journal of pediatric surgery* **1980**; 15(6): 890-9.

184. Schimpl G, Höllwarth M, Fotter R, Becker H. Late intestinal strictures following successful treatment of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatrica* **1994**; 83: 80-3.
185. Radhakrishnan J, Blechman G, Shrader C, Patel MK, Mangurten HH, McFadden JC. Colonic strictures following successful medical management of necrotizing enterocolitis: a prospective study evaluating early gastrointestinal contrast studies. *Journal of pediatric surgery* **1991**; 26(9): 1043-6.
186. Wiland EL, South AP, Kraus SJ, Meinzen-Derr J. Utility of gastrointestinal fluoroscopic studies in detecting stricture after neonatal necrotizing enterocolitis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* **2014**; 59(6): 789-94.
187. Wales PW, de Silva N, Kim J, Lecce L, To T, Moore A. Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates. *Journal of pediatric surgery* **2004**; 39(5): 690-5.
188. Murthy K, Yanowitz T, DiGeronimo R, et al. Short-term outcomes for preterm infants with surgical necrotizing enterocolitis. *Journal of Perinatology* **2014**; 34(10): 736-40.
189. Salvia G, Guarino A, Terrin G, et al. Neonatal onset intestinal failure: an Italian Multicenter Study. *The Journal of pediatrics* **2008**; 153(5): 674-6. e2.
190. Cole CR, Hansen NI, Higgins RD, et al. Bloodstream infections in very low birth weight infants with intestinal failure. *The Journal of pediatrics* **2012**; 160(1): 54-9. e2.
191. Jones IH, Hall NJ. Contemporary outcomes for infants with necrotizing enterocolitis—a systematic review. *The Journal of pediatrics* **2020**; 220: 86-92. e3.
192. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *Journal of pediatric surgery* **2009**; 44(6): 1072-6.
193. Allin BSR, Long A-M, Gupta A, Lakhoo K, Knight M. One-year outcomes following surgery for necrotising enterocolitis: a UK-wide cohort study. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* **2018**; 103(5): F461-F6.

194. Lambert D, Christensen R, Baer V, et al. Fulminant necrotizing enterocolitis in a multihospital healthcare system. *Journal of perinatology* **2012**; 32(3): 194-8.
195. Pike K, Brocklehurst P, Jones D, et al. Outcomes at 7 years for babies who developed neonatal necrotising enterocolitis: the ORACLE Children Study. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* **2012**; 97(5): F318-F22.
196. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* **2005**; 115(3): 696-703.
197. Lainwala S, Perritt R, Poole K, Vohr B, Health NIOc, Network HDNR. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants who are transferred from neonatal intensive care units to level I or II nurseries. *Pediatrics* **2007**; 119(5): e1079-e87.
198. Humberg A, Spiegler J, Fortmann MI, et al. Surgical necrotizing enterocolitis but not spontaneous intestinal perforation is associated with adverse neurological outcome at school age. *Scientific reports* **2020**; 10(1): 1-9.
199. Martin CR, Dammann O, Allred EN, et al. Neurodevelopment of extremely preterm infants who had necrotizing enterocolitis with or without late bacteremia. *The Journal of pediatrics* **2010**; 157(5): 751-6. e1.
200. Rees CM, Pierro A, Eaton S. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* **2007**; 92(3): F193-F8.
201. Schulzke SM, Deshpande GC, Patole SK. Neurodevelopmental outcomes of very low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review of observational studies. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* **2007**; 161(6): 583-90.
202. Matei A, Montalva L, Goodbaum A, Lauriti G, Zani A. Neurodevelopmental impairment in necrotising enterocolitis survivors: systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* **2020**; 105(4): 432-9.
203. Bartholomew J, Kovacs L, Papageorgiou A. Review of the antenatal and postnatal use of steroids. *The Indian Journal of Pediatrics* **2014**; 81(5): 466-72.

204. Cho SJ, Shin J, Namgung R. Initial resuscitation at delivery and short term neonatal outcomes in very-low-birth-weight infants. *Journal of Korean medical science* **2015**; 30(Suppl 1): S45-S51.
205. Sekhon MK, Yoder BA. Impact of umbilical cord milking and pasteurized donor human milk on necrotizing enterocolitis: a retrospective review. *BMC pediatrics* **2018**; 18(1): 1-7.
206. Chatterton DE, Nguyen DN, Bering SB, Sangild PT. Anti-inflammatory mechanisms of bioactive milk proteins in the intestine of newborns. *The international journal of biochemistry & cell biology* **2013**; 45(8): 1730-47.
207. Underwood MA, Gaerlan S, De Leoz MLA, et al. Human milk oligosaccharides in premature infants: absorption, excretion, and influence on the intestinal microbiota. *Pediatric research* **2015**; 78(6): 670-7.
208. Lucas A, Cole T. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *The Lancet* **1990**; 336(8730-8731): 1519-23.
209. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology* **2012**; 22(9): 1147-62.
210. Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of systematic reviews* **2019**; (7).
211. Bradshaw WT. Necrotizing enterocolitis: etiology, presentation, management, and outcomes. *The Journal of perinatal & neonatal nursing* **2009**; 23(1): 87-94.
212. Pietz J, Achanti B, Lilien L, Stepka EC, Mehta SK. Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a 20-year experience. *Pediatrics* **2007**; 119(1): e164-e70.
213. Barone G, Maggio L, Saracino A, Perri A, Romagnoli C, Zecca E. How to feed small for gestational age newborns. *Italian journal of pediatrics* **2013**; 39(1): 1-5.
214. Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, et al. ASPEN clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis. *Journal of parenteral and enteral nutrition* **2012**; 36(5): 506-23.
215. Kamitsuka MD, Horton MK, Williams MA. The incidence of necrotizing enterocolitis after introducing standardized feeding schedules for infants

- between 1250 and 2500 grams and less than 35 weeks of gestation. *Pediatrics* **2000**; 105(2): 379-84.
216. Terrin G, Passariello A, Canani RB, Manguso F, Paludetto R, Cascioli C. Minimal enteral feeding reduces the risk of sepsis in feed-intolerant very low birth weight newborns. *Acta paediatrica* **2009**; 98(1): 31-5.
 217. SARI FN, DİLMEN U. Nekrotizan Enterokolitte Önleyici Tedavi Seçenekleri. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 6(2): 121-8.
 218. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal* **2014**; 9(3): 584-671.
 219. Olsen R, Greisen G, Schrøder M, Brok J. Prophylactic probiotics for preterm infants: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neonatology* **2016**; 109(2): 105-12.
 220. Pammi M, Abrams SA. Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2015**; (2).
 221. Canpolat FE, Yurdakök M, Korkmaz A, Yiğit Ş, Tekinalp G. Enteral granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of mild (stage I) necrotizing enterocolitis: a placebo-controlled pilot study. *Journal of pediatric surgery* **2006**; 41(6): 1134-8.
 222. Reynolds RM, Thureen PJ. Special circumstances: trophic feeds, necrotizing enterocolitis and bronchopulmonary dysplasia. In: *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*: Elsevier, 2007:64-70.
 223. Juul S, Ledbetter D, Joyce A, et al. Erythropoietin acts as a trophic factor in neonatal rat intestine. *Gut* **2001**; 49(2): 182-9.
 224. Yurdakök B, Canpolat FE, Orhan D, et al. Research Letters. *Indian pediatrics* **2010**; 47(10): 887-91.
 225. Smith CG. In the critically ill, nothing-by-mouth infant, would enteral administration of simulated amniotic fluid improve feeding tolerance compared with the current practice of no therapy? An evidence-based review. *Neonatal Network* **2011**; 30(2): 105-16.

226. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2008**; (1).
227. Canpolat FE, Yurdakök M, Ersin SC. Effects of enterally administered surfactant in a rat model of necrotizing enterocolitis. *Neonatology* **2012**; 102(1): 53-8.
228. Seshadri R. American diabetes association gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* **2002**; 25: S94-S96.
229. Rizk D. The prevalence and complications of urinary tract infections in women with gestational diabetes mellitus: Facts and fantasies. *INTERNATIONAL JOURNAL OF DIABETES AND METABOLISM* **2002**; 10: 29-32.
230. Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Watanabe R. What is gestational diabetes? *Diabetes care* **2007**; 30(Supplement_2): S105-S111.
231. Liu J. Irisin as an exercise-stimulated hormone binding crosstalk between organs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **2015**; 19(2): 316-21.
232. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* **2012**; 481(7382): 463-8.
233. Wang S, Pan J. Irisin ameliorates depressive-like behaviors in rats by regulating energy metabolism. *Biochemical and biophysical research communications* **2016**; 474(1): 22-8.
234. Gan L, Johnson JA. Oxidative damage and the Nrf2-ARE pathway in neurodegenerative diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* **2014**; 1842(8): 1208-18.
235. Choi Y-K, Kim M-K, Bae KH, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice* **2013**; 100(1): 96-101.
236. Elizondo-Montemayor L, Mendoza-Lara G, Gutierrez-DelBosque G, Peschard-Franco M, Nieblas B, Garcia-Rivas G. Relationship of circulating irisin with body composition, physical activity, and cardiovascular and metabolic disorders in the pediatric population. *International Journal of Molecular Sciences* **2018**; 19(12): 3727.

237. Haque KN, Hayes A-M, Ahmed Z, Wilde R, Yi Fong C. Caesarean or vaginal delivery for preterm very-low-birth weight ($\leq 1,250$ g) infant: experience from a district general hospital in UK. *Archives of gynecology and obstetrics* **2008**; 277(3): 207-12.
238. Gane B, Bhat BV, Adhisivam B, et al. Risk factors and outcome in neonatal necrotising enterocolitis. *The Indian Journal of Pediatrics* **2014**; 81(5): 425-8.
239. Angura P, Velaphi S. Risk factors for necrotising enterocolitis in an HIV-endemic region. *Paediatrics and international child health* **2014**; 34(3): 208-15.
240. Wang R-J, Kong X-Y, Cai N, Chen Y, Feng Z-C. Perinatal high-risk factors for necrotizing enterocolitis in preterm infants: a case-control study. *Zhongguo Dang dai er ke za zhi= Chinese Journal of Contemporary Pediatrics* **2014**; 16(4): 414-7.
241. Markel TA, Engelstad H, Poindexter BB. Predicting disease severity of necrotizing enterocolitis: how to identify infants for future novel therapies. *Journal of clinical neonatology* **2014**; 3(1): 1.
242. 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. *Journal of paediatrics and child health* **2005**; 41(4): 174-9.
243. Carter BM, Holditch-Davis D. Risk factors for NEC in preterm infants: how race, gender and health status contribute. *Advances in neonatal care: official journal of the National Association of Neonatal Nurses* **2008**; 8(5): 285.
244. Hack KE, Derks J, Elias S, et al. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* **2008**; 115(1): 58-67.
245. Friedman SA, Schiff E, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology* **1995**; 172(6): 1785-92.
246. Ersch J, Baenziger O, Bernet V, Bucher HU. Feeding problems in preterm infants of preeclamptic mothers. *Journal of paediatrics and child health* **2008**; 44(11): 651-5.

247. Cetinkaya M, Ozkan H, Koksall N. Maternal preeclampsia is associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Early human development **2012**; 88(11): 893-8.
248. Pekcevik¹ Y, Pasinli¹ A, Ozer EA, Erdogan¹ N. Risk factors of germinal matrix intraventricular hemorrhage in premature infants. Iranian Journal of Pediatrics **2014**; 24(2): 191.
249. Been JV, Lievense S, Zimmermann LJ, Kramer BW, Wolfs TG. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. The Journal of pediatrics **2013**; 162(2): 236-42. e2.
250. Hua M, Switzer J, Larson J, Berghella V. Is chorioamnionitis a risk factor for the development of necrotizing enterocolitis? Obstetrics & Gynecology **2014**; 123: 56S-7S.
251. BİLGİN BS, TEREK D, ALTUN KÖROĞLU Ö, et al. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Nekrotizan Enterokolit Sıklığı ve Özelliklerinin Değerlendirilmesi. The Journal of Pediatric Research **2016**; 3(4): 196-202.
252. Refuerzo JS, Blackwell SC, Wolfe HM, Hassan SS, Sorokin Y, Berry SM. Relationship between fetal pulmonary maturity assessment and neonatal outcome in premature rupture of the membranes at 32-34 weeks' gestation. American journal of perinatology **2001**; 18(08): 451-8.
253. Çetinkaya M. Köksall N. Nekrotizan enterokolit Güncel Pediatri **2004**; 2: 146-51.
254. Kafetzis DA, Skevaki C, Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. Current opinion in infectious diseases **2003**; 16(4): 349-55.
255. Kosloske A. Necrotizing enterocolitis in the neonate. Surgery, Gynecology & Obstetrics **1979**; 148(2): 259-69.
256. Görbe É, Chasen S, Harmath Á, Patkós P, Papp Z. Very-low-birthweight breech infants: Short-term outcome by method of delivery. The Journal of Maternal-Fetal Medicine **1997**; 6(3): 155-8.
257. Vinocur P, Stine M. Risk factors for late-onset necrotizing enterocolitis. Indiana Medicine: the Journal of the Indiana State Medical Association **1990**; 83(7): 478-80.

258. Premji S. Standardised feeding regimens: hope for reducing the risk of necrotising enterocolitis. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* **2005**; 90(3): F192-FF3.
259. Salhab WA, Perlman JM, Silver L, Sue Broyles R. Necrotizing enterocolitis and neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants < 1000 g. *Journal of Perinatology* **2004**; 24(9): 534-40.
260. Haefeli S, Kordasz M, Tsai C, et al. Risk factors for necrotizing enterocolitis in infants with patent arterial duct. A retrospective matched paired analysis. *Frontiers in pediatrics* **2020**; 8: 179.
261. Jen HC, Graber JJ, Hill JL, Alaish SM, Voigt RW, Strauch ED. Surgical necrotizing enterocolitis and intraventricular hemorrhage in premature infants below 1000 g. *Journal of pediatric surgery* **2006**; 41(8): 1425-30.
262. Sehdev HM, Abbasi S, Robertson P, et al. The effects of the time interval from antenatal corticosteroid exposure to delivery on neonatal outcome of very low birth weight infants. *American journal of obstetrics and gynecology* **2004**; 191(4): 1409-13.
263. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *The Lancet* **2007**; 369(9573): 1614-20.
264. Wang Y-C, Tseng H-I, Yang S-N, 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. *Pediatrics & Neonatology* **2012**; 53(3): 178-83.
265. Torrance HL, Derks JB, Scherjon SA, Wijnberger LD, Visser GH. Is antenatal steroid treatment effective in preterm IUGR fetuses? *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* **2009**; 88(10): 1068-73.
266. Boo N-Y, Cheah G. Risk factors associated with necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Malaysian neonatal intensive care units. *Singapore medical journal* **2012**; 53(12): 826.
267. Valieva OA, Strandjord TP, Mayock DE, Juul SE. Effects of transfusions in extremely low birth weight infants: a retrospective study. *The Journal of pediatrics* **2009**; 155(3): 331-7. e1.

268. Rai SE, Sidhu AK, Krishnan RJ. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis re-evaluated: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Perinatal Medicine* **2018**; 46(6): 665-76.
269. Paul DA, Mackley A, Novitsky A, Zhao Y, Brooks A, Locke RG. Increased odds of necrotizing enterocolitis after transfusion of red blood cells in premature infants. *Pediatrics* **2011**; 127(4): 635-41.
270. Janjindamai W, Prapruettrong A, Thatrimontrichai A, Dissaneevate S, Maneenil G, Geater A. Risk of necrotizing enterocolitis following packed red blood cell transfusion in very low birth weight infants. *The Indian Journal of Pediatrics* **2019**; 86(4): 347-53.
271. Wójkowska-Mach J, Róžańska A, Borszewska-Kornacka M, et al. Necrotising enterocolitis in preterm infants: epidemiology and antibiotic consumption in the Polish neonatology network neonatal intensive care units in 2009. *PLoS One* **2014**; 9(3): e92865.
272. Gregory KE. Clinical predictors of necrotizing enterocolitis in premature infants. *Nursing research* **2008**; 57(4): 260-70.
273. Moss R, Kalish L, Duggan C, et al. Clinical parameters do not adequately predict outcome in necrotizing enterocolitis: a multi-institutional study. *Journal of Perinatology* **2008**; 28(10): 665-74.
274. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics* **1999**; 103(6): 1150-7.
275. Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, et al. Randomized outcome trial of human milk fortification and developmental outcome in preterm infants. *The American journal of clinical nutrition* **1996**; 64(2): 142-51.
276. Stanger J, Zwicker K, Albersheim S, Murphy III JJ. Human milk fortifier: an occult cause of bowel obstruction in extremely premature neonates. *Journal of pediatric surgery* **2014**; 49(5): 724-6.
277. Sharma R, Garrison RD, Tepas III J, et al. Rotavirus-associated necrotizing enterocolitis: an insight into a potentially preventable disease? *Journal of pediatric surgery* **2004**; 39(3): 453-7.

278. Schumacher MA, Chinnam N, Ohashi T, Shah RS, Erickson HP. The structure of irisin reveals a novel intersubunit β -sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: implications for receptor activation. *Journal of Biological Chemistry* **2013**; 288(47): 33738-44.
279. Aydin S, Kuloglu T, Ozercan M, et al. Irisin immunohistochemistry in gastrointestinal system cancers. *Biotechnic & Histochemistry* **2016**; 91(4): 242-50.
280. Liu J-J, Liu S, Wong MD, et al. Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications* **2014**; 28(2): 208-13.
281. Song H, Wu F, Zhang Y, et al. Irisin promotes human umbilical vein endothelial cell proliferation through the ERK signaling pathway and partly suppresses high glucose-induced apoptosis. *PloS one* **2014**; 9(10): e110273.
282. Yang N, Zhang H, Gao X, et al. Role of irisin in Chinese patients with hypothyroidism: an interventional study. *Journal of International Medical Research* **2019**; 47(4): 1592-601.
283. Zybek-Kocik A, Sawicka-Gutaj N, Wrotkowska E, Sowiński J, Ruchała M. Time-dependent irisin concentration changes in patients affected by overt hypothyroidism. *Endokrynologia Polska* **2016**; 67(5): 476-80.
284. Ateş İ, Altay M, Topçuoğlu C, Yılmaz FM. Circulating levels of irisin is elevated in hypothyroidism, a case-control study. *Archives of endocrinology and metabolism* **2015**; 60: 95-100.
285. Samy DM, Ismail CA, Nassra RA. Circulating irisin concentrations in rat models of thyroid dysfunction—effect of exercise. *Metabolism* **2015**; 64(7): 804-13.
286. Ellefsen S, Vikmoen O, Slettaløkken G, et al. Irisin and FNDC5: effects of 12-week strength training, and relations to muscle phenotype and body mass composition in untrained women. *European journal of applied physiology* **2014**; 114(9): 1875-88.
287. Lopez-Legarrea P, De La Iglesia R, Crujeiras AB, et al. Higher baseline irisin concentrations are associated with greater reductions in glycemia and

- insulinemia after weight loss in obese subjects. *Nutrition & diabetes* **2014**; 4(2): e110-e.
288. Reinehr T, Elfers C, Lass N, Roth CL. Irisin and its relation to insulin resistance and puberty in obese children: a longitudinal analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **2015**; 100(5): 2123-30.
 289. Viitasalo A, Ågren J, Venäläinen T, et al. Association of plasma fatty acid composition with plasma irisin levels in normal weight and overweight/obese children. *Pediatric Obesity* **2016**; 11(4): 299-305.
 290. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Saridakis ZG, et al. Circulating irisin in healthy, young individuals: day-night rhythm, effects of food intake and exercise, and associations with gender, physical activity, diet, and body composition. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **2014**; 99(9): 3247-55.
 291. Blüher S, Panagiotou G, Petroff D, et al. Effects of a 1-year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children. *Obesity* **2014**; 22(7): 1701-8.
 292. Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Rahman S, et al. Irisin as a predictor of glucose metabolism in children: sexually dimorphic effects. *European Journal of Clinical Investigation* **2014**; 44(2): 119-24.
 293. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity—correlation with body mass index. *Peptides* **2013**; 39: 125-30.
 294. Huh J, Dincer F, Mesfum E, Mantzoros C. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *International journal of obesity* **2014**; 38(12): 1538-44.
 295. Liu J-J, Wong MD, Toy WC, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications* **2013**; 27(4): 365-9.
 296. de la Iglesia R, Lopez-Legarrea P, Crujeiras AB, et al. Plasma irisin depletion under energy restriction is associated with improvements in lipid profile in metabolic syndrome patients. *Clinical endocrinology* **2014**; 81(2): 306-11.

297. Hee Park K, Zaichenko L, Brinkoetter M, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *The journal of clinical endocrinology & metabolism* **2013**; 98(12): 4899-907.
298. Foda AA, Foda EA. Effects of delivery on maternal & neonatal irisin levels in normal and preeclamptic pregnant women. *Pregnancy Hypertension* **2017**; 10: 226-9.
299. Briana DD, Boutsikou M, Boutsikou T, Marmarinos A, Gourgiotis D, Malamitsi-Puchner A. Novel bioactive substances in human colostrum: could they play a role in postnatal adaptation? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* **2017**; 30(5): 504-7.
300. Mól N, Tomasik P, Klimasz K, Zasada M, Kwinta P. Irisin concentration in infant formulas and breast milk. *Minerva Pediatrica* **2018**.
301. Shan D, Liu X, Cai Y, Qiao X, Xu L, Zou L. Irisin level and neonatal birthweight: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* **2020**; 254: 25-32.
302. LI L, YE Z. Change rule of ductus venosus blood flow spectrum of normal fetal of 11-40 weeks and its clinical significance. *Journal of Jilin University (Medicine Edition)* **2018**: 186-9, 后插 5.