



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NEKROTİZAN ENTEROKOLİT TANISI ALMIŞ OLAN
PREMATÜRE HASTALARIN BİR YILLIK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yönel KARASU
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2025



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NEKROTİZAN ENTEROKOLİT TANISI ALMIŞ OLAN
PREMATÜRE HASTALARIN BİR YILLIK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yönel KARASU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Sabahattin ERTUĞRUL

DİYARBAKIR-2025

ÖNSÖZ

Gerek 4 yıllık asistanlık sürecinde gerekse de tez sürecinde bana olan destek ve yardımları, bilgi ve tecrübe paylaşımları için en başta değerli hocam Prof. Dr. Sabahattin ERTUĞRUL'a;

Bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkı sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Alper AKIN, Prof. Dr. Murat SÖKER, Prof. Dr. Ayfer GÖZÜ PİRİNÇÇİOĞLU, Prof. Dr. Mustafa TAŞKESEN, Prof. Dr. İlyas YOLBAŞ, Prof. Dr. Velat ŞEN, Prof. Dr. Fesih AKTAR, Doç. Dr. Müsemma KARABEL, Doç. Dr. Edip ÜNAL, Doç. Dr. Mehmet TÜRE, Doç. Dr. Kamil YILMAZ, Doç. Dr. Halil KOCAMAZ, Doç. Dr. Ahmet KAN, Dr. Öğr. Üyesi V. Hülya ÜZEL, Doktor Öğretim Üyesi Rojan İPEK, Doktor Öğretim Üyesi Asuman AKAR'a;

4 yıllık eğitimim sürecince birlikte çalıştığım uzmanlarıma, tüm asistan arkadaşlarıma, beraber çalıştığımız mesai arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, desteklerini bir gün olsun esirgemeyen, attığım her adımda yanımda olan ve bana güvenen çok sevdiğim aileme;

Bu zorlu süreç boyunca manevi desteğini her an hissettiğim ve onunla birlikte olmaktan mutluluk duyduğum sevgili eşim Göknur KARASU'ya;

Sonsuz sevgi ve saygılarımla

Dr. Yönel KARASU

ÖZET

Amaç: Nekrotizan enterokolit (NEK), öncelikle prematüre bebekleri etkileyen ve yaşamı tehdit eden bir gastrointestinal hastalıktır. NEK, genellikle bağırsakların nekrozuna yol açarak, hastalarda ciddi morbidite ve mortaliteye neden olur.

Çalışmamızda, 2023 yılı içerisinde yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan ve NEK tanısı alan prematüre bebeklerde intestinal perforasyon ve mortalitenin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada 1 Ocak- 31 Aralık 2023 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemizde yatarak takip edilmiş gestasyon yaşı ≤ 34 hafta olan 470 preterm bebekten NEK tanısı alan bebekler retrospektif olarak değerlendirilecektir.

Bulgular: Çalışmamızda, 32 gebelik haftasının altında yatan 241 hastadan 86'sında (%36) NEK tanısı konmuştur. Çalışmamızda, perforasyon gelişen hastalarda mortalite oranı %27 olarak saptanmıştır. Cerrahi vakalarda, 8 hastada çıkan kolon, 3 hastada terminal ileumda, 1 hastada hem ileumda hem de çıkan kolonda ve 1 hastada midede perforasyon saptanmıştır. Laboratuvarında, ilk gün beyaz küre ortalaması 10,25 /mm³ (103/ μ L) olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda da gebelik haftası doğum ağırlığı ile NEK görülme sıklığı literatürde belirtildiği gibi ters orantılıydı. Erken tanı ve müdahalenin kritik önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. NEK nedeniyle perfore olan hastaların mortalitesi, dikkatli bir klinik izleme ile azaltılabilir. Gelecek çalışmalar, NEK'in patogenezinin daha iyi anlaşılmasına ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Nekrotizan enterokolit, prematüre bebek, perforasyon, mortalite

ABSTRACT

Aim: Necrotizing enterocolitis (NEC) is a life-threatening gastrointestinal disease that primarily affects premature infants. NEC usually causes serious morbidity and mortality in patients by causing necrosis of the intestines. Our study aimed to evaluate intestinal perforation and mortality in premature infants admitted to the neonatal intensive care unit and diagnosed with NEC in 2023.

Method: In this study, 470 preterm infants with a gestational age of ≤ 34 weeks who were followed up in our Dicle University Medical Faculty Neonatal Intensive Care Unit between January 1 and December 31, 2023 will be evaluated retrospectively.

Results: In our study, NEC was diagnosed in 86 (36%) of 241 patients who were admitted under 32 weeks of gestation. In our study, the mortality rate in patients who developed perforation was determined as 27%. In surgical cases, perforation was detected in the ascending colon in 8 patients, in the terminal ileum in 3 patients, in both the ileum and ascending colon in 1 patient, and in the stomach in 1 patient. In the laboratory, the first day white blood cell average was determined as 10.25 /mm³ (103/ μ L).

Conclusion: In our study, the incidence of NEC was inversely proportional to gestational age and birth weight, as reported in the literature. It once again demonstrates the critical importance of early diagnosis and intervention. The mortality of patients with perforation due to NEC can be reduced with careful clinical monitoring. Future studies may contribute to a better understanding of the pathogenesis of NEC and the development of new treatment methods.

Key words: Necrotizing enterocolitis, premature baby, perforation, mortality

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	6
TABLolar	7
ŞEKİLLER	8
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	9
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. Epidemiyoloji.....	11
2.2. Patogenez.....	12
2.2.1.Olgunlaşmamış bağırsak bağışıklığı	14
2.2.2 Mikrobiyoloji	16
2.2.3. Mikrobiyal disbiyoz	16
2.3. Nekrotizan enterokolit ve biyobelirteçler	19
2.4. Klinik.....	20
2.5. Tanı	21
2.6. Sınıflandırma	25
2.7. Tedavi	25
2.7.1. Antimikrobiyal yönetim	26
2.7.2. Destekleyici tedavi	27
2.7.3. Tıbbi tedavi.....	28
2.8. Erken komplikasyonlar.....	29
2.8.1. Cerrahi tedavi	29
2.8.2. Nekrotizan enterokolit sekelinin tedavisi.....	30
2.9. Orta ve Uzun Vadeli Sonuçlar	31
2.9.1. Kısa bağırsak sendromu	32
2.9.2. Nörogelişimsel sonuçlar	33
2.10. Nekrotizan enterokoliti Önleme	33
2.10.1. Önleyici/Terapötik seçeneklerdeki gelişmeler	34
2.10.2. Standartlaştırılmış besleme protokolleri	35
2.10.3. Anne sütü	35
2.10.4. Asit blokaj tedavisinden kaçınmak	38

2.10.5. Probiyotikler	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇLAR.....	68
7. KAYNAKLAR.....	69
8.EKLER	98
EK 1: Etik Kurul Onay Formu.....	98



SİMGELER VE KISALTMALAR

ÇDDA: çok düşük doğum ağırlığı

DHM: donör anne sütü

DİK: dissemine intravasküler koagülasyon

EGF: epidermal büyüme faktörü

FABP: yağ asidi bağlayıcı protein

GLP-2: glukagon benzeri peptid-2

IGF: insülin benzeri büyüme faktörü

IgG: immünoglobulin G

IL: interlökinler

KBS: kısa bağırsak sendromu

LPS: lipopolisakkarid

MRSA: metisiline dirençli Staphylococcus aureus

NEK: nekrotizan enterokolit

NF-Kb: Nüklear Faktör kappa B

NICHD: Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü

PAF: trombosit aktive edici faktör

PMA: menstruasyon sonrası yaş

SIP: spontan bağırsak perforasyonu

TGF- β : dönüştürücü büyüme faktörü- β

TLR: Toll Benzeri Reseptörler

TLR4: toll benzeri reseptör 4

TPN: total parenteral beslenme

YYBÜ: yenidoğan yoğun bakım ünitesi

TABLolar

Tablo 1. NEK tanılı hastaların demografik özellikleri, n=80

Tablo 2. NEK tanısı alan hastaların biyokimya, tam kan ve koagülasyon parametrelerinin değerlendirilmesi

Tablo 3. Perfore olan hastaların demografik özellikleri, n=11

Tablo 4. NEK nedeniyle perfore olan hastaların sağ kalım ile doğum ağırlığı ve haftası arasındaki ilişki

Tablo 5. NEK tanısı alan hastalarda perforasyonla doğum ağırlığı ve haftası arasındaki ilişki

Tablo 6. NEK tanısı alan hastalarda sağ kalım ile doğum ağırlığı ve haftası arasındaki ilişki

ŞEKİLLER

Şekil 1. NEK tanısı konulan hastaların cinsiyetleri (n=80)

Şekil 2. NEK tanısı alan hastaların doğum haftasına göre dağılımı, (n=80)

Şekil 3. NEK tanısı alan hastaların doğum ağırlığına göre dağılımı, n=80

Şekil 4. NEK nedeniyle perfore olan hastaların dağılımı

Şekil 5. NEK nedeniyle perforasyon bölgeleri

Şekil 6. NEK tanısı alan hastalarda kan kültüründe üreyen bakterilerin oranı



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Nekrotizan enterokolit (NEK), özellikle prematüre yenidoğanları etkileyen iltihaplı bir bağırsak hastalığıdır. NEK'in klinik görünümü, değişen nedensel mekanizmalara sahip bir hastalık spektrumunu temsil edebilir. Son kanıtlar, olgunlaşmamış bağırsak bağışıklığının ve bağırsak mikrobiyota dengesizliğinin NEK patogeneğinde anahtar rol oynadığını göstermektedir. Yönetim, tıbbi tedavi başarılı olmadığında destekleyici önlemleri ve cerrahi müdahaleyi içerir. Prematüre bebeğin bağırsak mikrobiyomunu anne sütü ile beslenme, beslenme kurallarına bağlılık, probiyotik takviyesi, mide asidi blokaj tedavisinden kaçınma ve antimikrobiyal yönetim ile optimize etmeye yönelik sinerjik yaklaşımlar, NEK gelişimini önleyici çabalara katkıda bulunur. Bağırsak istirahati süresine ve NEK tedavisinde optimal antimikrobiyal tedaviye ilişkin minimal kanıtlar, daha fazla araştırma yapılması gereken alanları temsil etmektedir. NEK ve sekellerine yönelik tanısal ve prognostik biyobelirteçler ve yenilikçi tedaviler de dahil olmak üzere risk faktörlerinin anlaşılmasının geliştirilmesi, hastalık yükünün azaltılmasında ve neonatal sonuçların iyileştirilmesinde faydalı olacaktır. Burada, NEK'e bağlı perforasyon durumları ve ölüm oranı ile bağlantılı klinik tecrübelerimizin ortaya konması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Nekrotizan enterokolit, genellikle prematüre doğan yenidoğanları etkileyen, klinik olarak anlamlı uzun ve kısa vadeli sonuçlara yol açabilen, yaşamı tehdit eden yaygın bir durumdur. Prematüre gebelikten sonra doğan hastaların yaklaşık %7-10'unda NEK gelişir. Etkilenenlerin yaklaşık üçte biri ile yarısı arasında cerrahi müdahale gerekir. Bu hasta alt grubunda mortalite oldukça yüksektir ve uzun vadeli sonuçların riski yüksektir.

Nekrotizan enterokolit yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1). NEK'in büyük çoğunluğu (>%90) erken doğmuş bebeklerde, özellikle de çok düşük doğum ağırlığına sahip olanlarda (ÇDDA) (<1500 g) meydana gelir (2). NEK görülme sıklığı doğumdaki hamilelik süresi (GA) ile ters orantılıdır ve NEK'in başlangıcına kadar geçen süre daha prematüre bebeklerde daha uzundur (3,4).

Nekrotizan enterokolit için risk faktörlerini tanımlamadaki önemli bir zorluk vardır. Bunun en önemli nedeni yenidoğanın iltihaplı barsak hastalığının klinik tablosunun, birden fazla farklı nedenin nihai ortak yolunu temsil edebilmesidir (5,6). Şu anda NEK'in klinik tanısı, beslenme intoleransı, karın şişliği, kanlı dışkı, serumda enfeksiyon/enflamasyon belirteçleri ve başlangıçta düşünüldüğü kadar spesifik olmayabilecek radyografik bulgular gibi bağırsak iltihabının spesifik olmayan göstergelerine dayanmaktadır. Klinik NEK hakkında daha fazla bilgi edinildikçe, zamanında doğan bebeklerde NEK'in, erken doğmuş bebeklerden farklı bir hastalık tetikleyicisine sahip olduğu giderek daha fazla kabul edilmektedir. Yıkıcı NEK totalis (bağırsaklarda >%80 nekroz içeren NEK) gelişen erken doğmuş bebekler, yavaş NEK'li bebeklere göre hastalığa giden farklı nedensel yollara sahiptir (7,8). Bu nedenle, klinik NEK'in birden fazla hastalık varlığını temsil edebilmesi gerçeği, kesin risk faktörü değerlendirmelerini yanıltabilir.

Nekrotizan enterokolitin tutarlı bir özelliği, doğumdaki hamilelik süresi ile hastalığın başlangıç zamanı arasındaki güçlü bir şekilde ters ilişkidir. Zamanında doğan bebeklerde NEK tipik olarak yaşamın ilk birkaç günü içinde gelişirken, hamilelik süresi 29 haftadan küçük olan prematüre bebeklerde NEK belirtileri yaşamın birkaç haftasında, tipik olarak postmenstrüel 30-32. haftalarda başlar (3).

Uluslararası Neonatal Konsorsiyumu'nun yakın tarihli bir raporu, 10 günden daha kısa sürede pnömoperiton gelişen erken doğmuş bebeklerde alternatif bir tanının düşünülmesini önermektedir (9,10). Bu önerinin amacı, klinik araştırmalar ve risk faktörü analizleri de dahil olmak üzere araştırma çalışmalarına dahil edilmeyi standartlaştırmaya yardımcı olmaktır.

Klinik tablo sinsi veya aniden ortaya çıkabilir ve apne, karın şişliği ve kanlı dışkılarından bağırsak delinmesi, peritonit, sepsis, şok ve ölüme kadar değişir. Şiddeti genellikle “tıbbi” ve “cerrahi” NEK olarak kategorize edilir. Tıbbi NEK, destekleyici klinik yönetimi içerir ve enteral beslenmenin durdurulmasını ve parenteral beslenmenin sağlanmasını, orogastrik aspirasyon yoluyla bağırsak dekompresyonu ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin empirik uygulanmasını içerir.

Bağırsak perforasyonunu düşündüren bir pnömoperitoneumu tanımlamak için düz radyografiler yapılır ve bu ciddi vakalarda cerrahi tedavi genellikle peritoneal

drenaj yerleştirilmesi veya olası barsak rezeksiyonu ve perkütan ostomi yerleştirilmesiyle birlikte tanısal amaçlı laparotomiden oluşur. Ameliyat gerektiren NEK'li bebeklerde kısa bağırsak sendromu gelişebilir ve malabsorbsiyon ve büyüme eksiklikleri için uzun süreli beslenme tedavisi gerekebilir. Belki de en rahatsız edici olanı, NEK'ten iyileşen bebeklerin serebral palsi ve bilişsel bozukluk dahil kötü nörogelişimsel sonuçlar açısından yüksek risk altında olmasıdır (11).

2.1. Epidemiyoloji

Nekrotizan enterokolitin başlama zamanı hamilelik süresiyle ters orantılı olarak değişir. Küçük prematüre yenidoğanlarda başlangıç genellikle doğumdan sonraki dördüncü haftada ortaya çıkar. Miada yakın doğan yenidoğanlarda başlangıç genellikle doğumdan sonraki ilk haftada ortaya çıkar. Bir yenidoğanın doğum ağırlığı ne kadar düşük olursa, NEK gelişme riski de o kadar artar. Çünkü aşırı derecede düşük (<1.000 g) ve çok düşük doğum ağırlığına sahip (<1.500 g) hastalarda görülme sıklığı, doğum ağırlığı daha büyük olan diğer prematüre bebeklere göre, %10 kadar yüksektir.

Nekrotizan enterokolit, yenidoğan yoğun bakım ünitelerine kabul edilen bebeklerin yaklaşık %5'inde görülür ve 22-29 haftalık gebelik haftasında doğan bebeklerin %9'unda görülür (2). Kuzey Amerika'daki hastaneler arasında ve uluslararası alanda geniş bir hastalık insidans aralığı vardır ve bireysel kurumlar %20'ye kadar insidans rapor etmektedir (4).

Prematürelilik bu hastalık için birincil risk faktörüdür ve prematüre bebekler hastalık yükünün çoğunu üstlenirler ve toplam NEK vakalarının %70-90'ını oluştururlar. Bağırsak kanalında altta yatan anormallikler veya annenin ilaç kullanımı, asfiksi veya yapısal konjenital kalp lezyonlarıyla ilişkili durumlarda olduğu gibi bağırsak kan akışında doğum öncesi, perinatal ve/veya doğum sonrası bozulma olan miadında veya terme yakın bebekler de risk altındadır (7).

Cinsiyet NEK görülme sıklığını etkilemez. Erkek cinsiyeti, NEK gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olmasa da ölüm oranındaki artışla bağlantılıdır. Hem siyah ırk hem de Hispanik etnik köken, NEK'in hem gelişimi hem de daha yüksek ölüm oranı için risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır. Ancak bu, sosyoekonomik durum

ve hamilelikle ilgili komorbid koşullar tarafından ortaklaşa oluşturulmuş olabilir (12,13).

2.2. Patogenez

Vakaların yalnızca yaklaşık %10'u zamanında doğan yenidoğanlarda görülür. NEK geleneksel olarak henüz beslenmemiş yenidoğanlarda nispeten nadir görülür ve bu gerçek kısmen başlangıç yaşı ile hamilelik süresi arasındaki ters ilişkiyi açıklamaya yardımcı olabilir, çünkü enteral beslenme daha ciddi şekilde prematüre yenidoğanlarda daha geç başlatılabilir. NEK gelişimi için açıklanan diğer risk faktörleri arasında fetal sıkıntıya neden olan peripartum olaylar ve hipotermi, konjenital kalp hastalığının etkileri ve sepsis dahil doğum sonrası olaylar yer alır.

Nekrotizan enterokolitin etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır ve çeşitli mekanizmaların gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bağırsa iskemisinin, duyarlı bir konakçıda aracılık eden sitokinler veya büyüme faktörlerinin yanı sıra enfeksiyöz ajanlara maruz kalan bozulmuş veya olgunlaşmamış bağırsak bariyerini etkilemesi sonucu ortaya çıktığı varsayılmaktadır. Bağırsak lümenindeki bakteriler karbonhidratı fermente ederek pnömatozis intestinalise ve portal venöz gazdan sorumlu olan hidrojen gazının açığa çıkmasına sebep olurlar.

Nekrotizan enterokolit karmaşık bir hastalıktır, bunun nedeni kısmen patogenezinin çok faktörlü olmasının yanı sıra ve muhtemelen bireysel faktörlerin benzersiz bir kombinasyonunun sonucu olmasıdır. Günümüzde NEK patogenezinde rol oynayan ana faktörlerin prematürite, mikrobiyal disbiyoz (anormal bağırsak mikrobiyotası), beslenme ve bağırsak oksijen sunumunun bozulması olduğu bilinmektedir (14). Bunlardan prematürite en güçlü risk faktörüdür. Prematüre bebekler, olgunlaşmamış bağırsak hareketliliği ve sindirimi, olgunlaşmamış bağırsak bariyer fonksiyonu ve olgunlaşmamış bağırsak bağışıklık düzenlemesi dahil olmak üzere olgunlaşmamış konakçı savunmalarına sahip oldukları için NEK gelişimine karşı özellikle savunmasızdırlar (15).

Nekrotizan enterokolitin histopatolojik özelliği, cerrahi ve postmortem örneklerden belirlenen pıhtılaşma veya iskemik nekrozdur. Enflamasyon ve nekroz bağırsakta herhangi bir yere lokalize olabilir, ancak öncelikle distal ileum ve proksimal kolon etkilenir (16). Dikkat çekici bir şekilde, erken dönem histopatolojisi

prematüre bebeğin kırılgan doğası ve rutin kullanım için yeterince küçük endoskopların sınırlı bulunması nedeniyle, ameliyat olmadığında biyopsi örneklerinin elde edilmesi mümkün olmadığından evre NEK esasen bilinmemektedir. Bu nedenle, iltihaplı barsak hastalığının aksine, hastalığın erken evrelerinde ve daha hafif formlarında meydana gelen hücresel ve biyokimyasal iltihaplı değişiklikler hakkında çok az şey bilmekteyiz.

Preterm doğum bugüne kadarki en önemli etiyolojik faktördür. NEK, terme yakın veya term gebelik çağındaki bebeklerde nadirdir ve genellikle zayıf mezenterik arter perfüzyonuna yol açabilecek kardiyak ve hematolojik risk faktörleriyle ilişkilidir (17). Prematüre bebeklerde, NEK'in başlangıcına kadar geçen süre ile menstruasyon sonrası yaş (PMA) arasındaki ilişki doğumdaki hamilelik süresi artı kronolojik yaş veya doğumdan bu yana geçen süre anlamına gelen PMA, PMA'nın yaklaşık 30 ila 31 haftaları arasında en yüksek görülme sıklığını verir. Bu pencere, NEK'in bağırsak gelişimi çeşitli ardışık olumsuz peri- veya postnatal olaylar veya faktörler ve konakçının tedaviye tepkisi aşamasında meydana geldiğini göstermektedir. Kuluçka dönemleri modelinin NEK başlangıç zamanına uygulanması, NEK'in bağırsak mikrobiyomunun kazanılması gibi doğumda veya doğumdan hemen sonra meydana gelen bir olayın sonucu olduğu teorisini desteklemektedir (18). Ayrıca, tüm erken doğmuş gebelik yaşlarında tanı sırasındaki PMA arasındaki ilişki başka bir büyük ulusal veri setinden elde edilen sonuçlar doğrusal bir sonuç göstermektedir. Bu nedenle, erken dönemdeki bir perinatal olay ve ardından olgunlaşmamış bir bağırsakla etkileşime giren doğum sonrası faktörler, özellikle genetik olarak yatkın bir bebekte NEK etiyolojisinde muhtemelen suçlulardır (19).

Prematüre bebekte eşleştirilmiş epitelyal hücre bağlantıları, mukus tabakası münin eksiklikleri ve Paneth hücre sayısı ve fonksiyonunda azalma ile olgunlaşmamış bir bağırsak bariyeri vardır (15,20). Kanıtlar, NEK patogenezinin çok faktörlü olduğunu ve nekrozun, birkaç yukarı yönde olabilecek patofizyolojik süreçlerin aşağı yönde ürünü olduğunu göstermektedir. Bu süreçlerin merkezinde, erken doğmuş bebeğin beslenmeye ve mikrobiyomun gelişimine karşı doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık tepkileri yer alır (10). Bağırsak epitelyal hücre geçiş Toll Benzeri Reseptörler (TLR'ler) ile değişen bakteriyel sinyallemenin, NEK

patogenezinde anahtar bir mekanistik faktör olduğu öne sürölmüştür (21). Aslında TLR seviyelerindeki değışiklikler deneysel NEK'in başlangıcından önce gelir ve kemirgen modellerinde NEK indüksiyonu için TLR4 sinyali gereklidir (22,23).

Bebeklerde ve deneysel modellerde intra-epitelyal lenfositler ve doğal öldürücü hücre popölasyonlarının azalmasıyla birlikte NEK'te çeşitli hücrese tepkiler ortaya çıkar. NEK'te monosit-makrofaj infiltrasyonu meydana gelir ve sitokin seviyelerindeki değışiklikler inflamasyona ve bağırsak hasarına yol açabilir (24). CD4+ T lenfositlerinin belirli alt grupları insan ve deneysel NEK'te baskın olmasına rağmen, NEK gelişiminde konakçı adaptif bağıışıklığının rolü ile ilgili, çok az şey bilinmektedir. Düzenleyici T hücreleri (Treg) işlevsel olarak bozulmuştur ve proiltihaplı sitokin profili ve prematüre bebeklerde değışmiş Treg/Th17 dengesi vardır (25).

Bağırsak mikrobiyomu bileşimindeki doğal farklılıklar da erken doğmuş bebeğı NEK'e yatkın hale getirebilir. Bakteri türlerinin moleküler profilinin ortaya çıkmasından önce, bir çalışmada standart mikrobiyolojik kültür tekniklerini kullanarak erken doğmuş ve zamanında doğmuş bebekler arasında dışkı analizinde bakteriyel farklılıklarının bulunduğunu, erken doğmuş bebeklerin daha az çeşitliliğe sahip olduğunu ve antibiyotik kullanımının azaldığını ve anne sütünün çeşitliliğı artırdığını gösterdiler. Yeni ufuklar açan bu gözlem, bağırsak mikrobiyota bileşimindeki değışikliklerle birlikte NEK patogenezinde mikrobiyomun bir rol oynadığını ortaya koymuştur (26). YYBÜ'de antibiyotik kullanımı ve antasitler gibi yaygın müdahaleler, muhtemelen bağırsak mikrobiyom bileşimini değıştirerek NEK görölme sıklığının artmasına yol açmaktadır (27,28).

2.2.1.Olgunlaşmamış bağırsak bağıışıklığı

Edinsel bağıışıklık sistemi normalde doğuştan gelen bağıışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bununla birlikte, doğumda tüm bebeklerin olgunlaşmamış adaptif bağıışıklık sistemleri vardır (15). Gebelik sırasında immünoglobulin G'nin (IgG) plasenta yoluyla ve doğumdan sonra anne sütü yoluyla anneden aktarılması, yenidoğanların kendi adaptif bağıışıklık sistemleri gelişene kadar korunmasına yardımcı olmaktadır. Prematüre doğan bebeklerde IgG'nin plasental transferi önemli ölçüde azalır. Erken doğmuş bebekler anne sütü almazsa,

IgG seviyelerindeki eşitsizlik daha da artar, sonuçta NEK gibi iltihaplı bozuklukların gelişme riskini artırır (29).

Nekrotizan enterokolitin patogenezindeki anahtar faktörlerden biri, çevresel uyaranlara karşı anormal şekilde düzenlenmiş bir iltihaplı yanıttır (30,31). Enflamasyon tipik olarak, potansiyel patojenlere karşı savunma yapmak için lökositleri toplayan, yakından düzenlenen bir konakçı tepkisidir. Her ne kadar düzenlenmiş inflamasyon uzun süreli hayatta kalma için gerekli olsa da, abartılı bir iltihaplı yanıt, çevredeki dokuya zarar vererek proiltihaplı bir yanıtın yayılmasına ve daha fazla doku hasarına neden olabilir (32).

Tipik olarak doku hasarı, nötrofil kaynaklı oksidanların ve proteazların salınmasına neden olan ve bağırsak bariyerine zarar veren bir iltihaplı yanıtı tetikler. Bağırsak bariyeri bir kez tehlikeye girdiğinde, fırsatçı organizmalar epitel bariyerini aşabilir, bu da daha fazla inflamasyona ve doku hasarının kötüleşmesine neden olur. NEK'ten etkilenen dokuda mukozal ödem, pıhtılaşma nekrozu ve kanama özellikleri bulunur. Bu özellikler muhtemelen formula ile beslenme ve hipoksi gibi çevresel stres etkenleri tarafından tetiklenebilen abartılı bir iltihaplı yanıtın sonucudur.

Bu çevresel tetikleyicilerin ardından, normal bakteriyel kolonizasyona veya bazen patojenik bakterilere yanıt olarak aşırı iltihaplı sinyaller ortaya çıkmaktadır. Böylece abartılı bir iltihaplı yanıt, sonuçta geri dönüşü olmayan doku hasarına yol açan bir iltihaplı kaskadı tetikler (33). NEK patogenezinde rol oynayan iltihaplı araçlar arasında trombosit aktive edici faktör (PAF), tümör nekroz faktörü alfa ve interlökinler (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 ve IL-18) yer alır. Ek olarak NEK, bir bakteriyel endotoksin olan lipopolisakkarid (LPS) için bir reseptör olan toll benzeri reseptör 4'ün (TLR4) artan ekspresyonu ile ilişkilidir (34,35). TLR4'e ilişkin ileri araştırmalar, bunun konakçı-mikrop etkileşimlerindeki önemli rolünü ve bu etkileşimlerin NEK'in gelişimine nasıl yol açtığını ortaya çıkarmıştır. TLR4 eksikliği olan fareler NEK'in gelişmesinden korunmuştur (36). Ayrıca, NEK geliştiren hem farelerde hem de insanlarda TLR4 ekspresyonu, NEK olmayan farelere göre daha yüksekti. TLR4 aktive edildikten sonra enterositlerde apoptozun indüksiyonu ve mukozal onarımda ve enterosit proliferasyonunda azalma olur (37,38). Bu olaylar

mukozal yıkıma ve bakteriyel translokasyona yol açarak NEK'te görülen klasik sepsis tablosuyla sonuçlanır (39).

Fare NEK modelleri ayrıca bağırsak mukozası LPS veya hipoksi gibi çevresel stres etkenlerine maruz kaldığında TLR4'ün yukarı regülasyonunun meydana geldiğini ortaya çıkarmıştır (35). Bunun dışında, erken doğmuş bebeklerin, zamanında doğan bebeklere göre daha yüksek TLR4 düzeylerine sahip olduğu bulunmuştur (38). Bu nedenle, erken doğmuş bebeklerde TLR4 ekspresyonu daha yüksektir ve hipoksi gibi yaygın çevresel stres etkenleriyle karşı karşıya kaldıklarında TLR4 ekspresyonu artar. TLR4, LPS'ye bağlandığında, transkripsiyon faktörü Nüklear Faktör kappa B'nin (NF-κB) aktivasyonu meydana gelir, proiltihaplı sitokinler salınır ve büyük bir iltihaplı yanıt tetiklenir.

2.2.2 Mikrobiyoloji

Varlığı NEK için spesifik olarak tanısal olan bilinen hiçbir mikrobiyolojik ajan yoktur ve NEK'e neden olabilecek spesifik bakterileri incelemek ve izole etmek hala zor. Kan, dışkı veya periton sıvısından kültürler sıklıkla alınır. NEK başlangıcında hastaların yaklaşık dörtte birinde kan kültürü sonuçları pozitifdir. Görülen tipik bakteriler *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Clostridium perfringens* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Bu kültürlerde mantarlar mevcut olabilir (tipik olarak *Candida*) ve mevcut olduklarında daha ciddi bir hastalığa işaret edebilirler.

2.2.3. Mikrobiyal disbiyoz

50 yılı aşkın bir süredir klinik ve deneysel araştırmalar, NEK'li bebeklerin bağırsak mikrobiyomunun, NEK'siz bebeklerin bağırsak mikrobiyomundan farklı olduğu yönündeki yaygın inancı desteklemektedir. Çeşitli zamanlarda yazarlar, NEK'ten sorumlu olası nedensel ajanlar olarak *C. perfringens*, *S. epidermidis*, *K. pneumoniae* ve çok sayıda diğer bireysel bakteri ve virüslere işaret etmişlerdir. Bu değişken ve çoğu zaman tekrarlanamayan gözlemler, klinik karar verme sürecine bilgi verebilecek eyleme dönüştürülebilir sonuçlar sunmakta başarısız olmuştur. Bununla birlikte, dengesiz bir mikrobiyomun NEK patogenezinde katkıda bulunduğu kabul edilse bile, şu anda disbiyozun antibiyotik endikasyonu olup olmadığını ve/veya

antibiyotik uygulamasının sonucu olup olmadığını belirlemek için iyi bir yaklaşım yoktur.

Güvenle ifade edilebilecek şey, bebeklerin bağırsaklarında çok az mikropla doğduğudur. Zamanla, sağlıklı bebeklerde iyi tanımlanmış mikrobiyom olgunlaşma modelleri gözlemlenebilir ve bunların bağırsak ve sistemik sağlığa katkıda bulunduğu görülmektedir (39,40). Pek çok çalışma, gelişimin “kritik penceresi” sırasında gastrointestinal mikrobiyomda meydana gelen bozuklukların, daha sonra çocuklukta astım gelişimi gibi gecikmiş bağışıklık sonuçlarına katkıda bulunabileceğini göstermiştir (41).

Bağırsak mikrobiyomunun olgunlaşmasının spesifik yörüngesi, genetik altyapıya, hamilelik süresine, annenin diyetine, doğum şekline ve anne sütü alımına göre değişir (42-44). Doğum öncesi annenin antibiyotik kullanımının yanı sıra doğum sonrası bebeklerde antibiyotik kullanımının da normal mikrobiyom olgunlaşma programını önemli ölçüde bozabileceği, giderek daha fazla kabul edilmektedir (45-49).

Nekrotizan enterokolitin gelişimi, bir bebeğin bağırsak mikrobiyomunu değiştirebilen antibiyotik ve asit baskılayıcıların kullanımıyla ilişkilendirilmiştir (50-52). Bazı bakteri türleri NEK'in ortaya çıkışıyla ilişkilendirilmiştir. Buna ek olarak, çeşitli vaka kontrol çalışmaları, Gammaproteobakterilerin bol olduğu erken mikrobiyal disbiyozun, birçok erken doğmuş bebekte NEK gelişmeden önce çoğu prematüre bebekte mevcut olduğu gösterilmiştir (26). Dışkı kolonizasyon çalışmaları aynı zamanda NEK gelişmesinden önce bebeklerin mikrobiyomlarında (Gammaproteobakterilerin çoğalması dahil) spesifik değişikliklere de dikkat çekmektedir (53-57). Ayrıca in vitro çalışmalar, Salmonella spp ve Escherichia coli gibi Gammaproteobacteria ailesindeki bakterilerden kaynaklanan patojenik uyaranların, olgunlaşmamış bağırsak epitel hücrelerinde abartılı iltihaplı yanıtları tetiklediği fikrini desteklemektedir (58). Dolayısıyla, NEK patogenezinde bakteriler rol oynasa da, NEK ile ilişkili tek bir organizma yoktur. Aksine, pek çok bebekte, NEK başlangıcından önce mikrobiyomlarında değişiklikler vardır. Bu bulgular, mikrobiyal disbiyozun NEK'e önemli bir katkıda bulunan rolü olduğunu desteklemektedir (59). Bağırsak mikrobiyomu, bariyer işlevi, sindirim ve

anjyogenezde ve konakçı bağışıklık sisteminin eğitiminde yer alan genlerin düzenlenmesine katkı sağlayarak bağırsak sağlığında kritik bir rol oynar (60). Kommensal bakteriler, NF-kB sinyalini inhibe ederek iltihaplı sinyali zayıflatabilir ve aynı zamanda patojenik bakterilerle de rekabet edebilir (61-65).

Nekrotizan enterokolit geliştirme riski mikrobiyomun bağırsak sağlığı ve bağışıklık gelişimindeki önemli rolü göz önüne alındığında, mikrobiyal disbiyoz meydana geldiğinde, prematüre bebeklerde NEK görülme sıklığında artış söz konusudur. Ancak prematüre bebekler, sağlık hizmeti ortamındaki antibiyotiklere ve organizmalara sık maruz kalmaları nedeniyle mikrobiyal disbiyozla özellikle duyarlıdır (66). Mikrobiyal disbiyoz meydana geldiğinde, patojenik bakteriler, yerleşik konakçı-bakteriyel etkileşimler yoluyla konakçıda iltihaplı bir yanıt tetikleyebilir. İlk olarak, bir örüntü tanıma reseptör ailesi, konakçı hücrelerde proiltihaplı yanıtları tetiklemek için mikrobiyal ilişkili moleküler modellerden sinyaller iletir (67-73). Dolayısıyla, proiltihaplı bir durumun mikrobiyal disbiyoz ile kombinasyonu, patojenik bakterilerin aşırı büyümesiyle sonuçlanır. Konakçı iltihaplı sinyalleme mikrobiyom aracılı sönümlemesinin azlığı, erken doğmuş bebekleri NEK geliştirme riskine sokar.

Hayvan modellerinde yapılan kapsamlı araştırmalar ve insanlardan alınan mikrobiyom verileri, antibiyotiğe maruz kalmanın bağırsak mikrobiyal topluluklarının doza bağlı olarak yok edilmesiyle sonuçlandığını açıkça göstermektedir (74-78). Bunu yaparken antibiyotiğe maruz kalma, nozokomiyal patojenlerin bağırsakta kolonize olma ve bağırsak veya sistemik hastalıklara katkıda bulunma yeteneğini büyük ölçüde artırır (79,80).

İkibinli yılların başlarından önce NEK'li ve NEK'siz bebeklerde bağırsak mikrobiyomunun karşılaştırılması kültür bazlı analizlerle sınırlıydı. Moleküler kültürden bağımsız tekniklerin ortaya çıkmasının ardından, NEK'li ve NEK'siz bebeklerde bağırsak bakterilerinin gen sekanslarını karakterize etmek için sekanslamaya dayalı çalışmalar kullanılmıştır; 16S ribozomal RNA alt birimini kodlayan genin polimeraz zincir reaksiyonu amplifikasyonu kullanılarak (37). Bu çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiş olsa da, dikkate değer bulgular arasında NEK başlangıcından önce *Clostridium perfringens*'in varlığının yanı sıra NEK'li bebeklerin

dışkı örneklerinde genel mikrobiyal çeşitliliğin ve Enterobacteriaceae bolluğunun azalması yer almaktadır (53,54,81).

Bir çalışmada NEK'li erken doğmuş bebeklerde yayınlanmış 16S ribozomal RNA dizisi verilerinin sistematik bir incelemesini ve meta-analizini gerçekleştirildi. Yazarlar, NEK vakalarını eşleşen kontrollerle karşılaştırarak, NEK'den önceki mikrobiyal disbiyozun öncelikle Proteobakteriler (Enterobacteriaceae ailesini içeren) filumunda bir artış ve Bacteroides ve Firmicutes'ta buna karşılık gelen bir azalma ile karakterize olduğu sonucuna vardı (26). Daha yeni çalışmalar, NEK vakalarından ve kontrollerden alınan dışkı örneklerinin derin metagenomik DNA dizilimini kullanmıştır (82,83). Bu güçlü yaklaşım, diğer bireysel genleri, bakteri suşlarını, plazmitleri ve virüsleri NEK ile ilişkileri açısından değerlendirmek için 16S rRNA işaretleyici geninin dizilenmesinin ötesine uzanır. Bu çalışmalar, NEK vakaları ve eşleşen kontrollerle ilişkili genomlar hakkında yüksek çözünürlüklü suş düzeyinde bilgi sağlamıştır. Ancak 16S çalışmaları gibi bunlar da araştırmalar arasındaki değişkenlik nedeniyle klinik karar almayı etkilemede başarısız oldu.

Mevcut çalışmalardan elde edilen sonuç, erken doğmuş bebeklerin çoğunun veya tamamının, son derece sınırlı çeşitlilik, Enterobacteriaceae familyasından potansiyel patojenlerin artması ve Bacteroides ve Bifidobacterium gibi faydalı anaeroblar azalma ile işaretlenmiş, oldukça rahatsız veya gecikmiş mikrobiyom topluluklarına sahip olma eğiliminde olduğudur (84,85). Bu rahatsızlıklar NEK'li bebeklerde daha da şiddetli olma eğilimindedir, ancak bunlar NEK'siz erken doğmuş bebeklerde bile rutin olarak gözlemlenir. Bugüne kadar çalışmalar, varlığı veya yokluğu hangi bebeklerde NEK gelişeceğini tahmin edebilecek tek bir nedensel patojen tanımlamamıştır. Spesifik bir patojenin tanımlanması, hastalığın yararlı bir biyobelirteçini temsil edebilse de, varlığının antibiyotiklerin bir sonucu mu yoksa daha ileri antibiyotik tedavileri için bir endikasyon mu olduğunu mekanik olarak ayırt etmek zor olabilir.

2.3. Nekrotizan enterokolit ve biyobelirteçler

Son zamanlardaki çalışmaların çoğu, ön hazırlık için spesifik biyobelirteçlere odaklanmıştır, erken tanıyı ve hastalık şiddetinin belirlenmesini sağlar (86). Kanda, idrarda ve dışkıda ölçülen sitokinler de dahil olmak üzere çeşitli spesifik proteinler

değerlendirilmiştir, ancak çoğu doğru tanı koymak için zayıf spesifikliğe sahiptir (87). Bununla birlikte, kan inter -alfa inhibitör proteinleri, NEK'i spontan bağırsak perforasyonu (SIP) ve NEK'i beslenme intoleransı olan eşleştirilmiş kontrollerden ayırt edebilir (88,89).

Potansiyel olarak yararlı bir başka biyobelirteç, orta derecede duyarlılığa rağmen yüksek özgüllük sergileyen bağırsak yağ asidi bağlayıcı protein (I-FABP) olabilir (90). I-FABP enterositlerde bulunur ve esas olarak ince bağırsağın villusunda lokalize olur. Enterosit hasarı, I-FABP'nin dolaşıma salınmasına neden olur ve bağırsak hasarı ve NEK ile birlikte I-FABP'nin kan ve idrar seviyeleri artar. Tek bir biyobelirtecin, yeterli tanısal doğruluk için gerekli hassasiyete ve spesifik profillere sahip olması muhtemel değildir. İki veya daha fazla işaretleyicinin bir araya getirilmesi, gelişmiş teşhis doğruluğu sağlayabilir. Örneğin, aktifleştirilmiş nötrofiller ve monosit-makrofajlar tarafından salınan bir sitoplazmik protein olan dışkı kalprotektin ve bir akut faz reaktan proteini olan idrar serum amiloid A ile birleştirilmiş idrar I-FABP, tek başına I-FABP ile karşılaştırıldığında tanısal doğruluğu arttırmıştır (91). Bu nedenle, kapsamlı bir proteomik ve/veya metabolomik yaklaşım, NEK'i değerlendirmek ve tanımlamak için sonuçta daha avantajlı olabilir. Bağırsak mikrobiyomu değerlendirmesi aynı zamanda NEK'e özgü bakteri popülasyonlarının değerlendirilmesine de yardımcı olabilir ve tanıya yardımcı olma potansiyeline sahiptir (92).

2.4. Klinik

Nekrotizan enterokolitin klinik görünümü değişkendir ve hafiften şiddetliye kadar değişebilir. Başlangıçta spesifik olmayabilir ve hemodinamide değişiklik olarak kendini gösterebilir. NEK klnğinde sıcaklık değişkenliği, letarji, apne atakları, bradikardi, hipotansiyon ve zayıf glukoz homeostazisinden oluşabilir. NEK sunumu sepsis ile karıştırılabilir. Eşzamanlı gastrointestinal semptomlar NEK teşhisini destekler. Bunlar arasında karın şişliği, kanlı bağırsak hareketleri ve yüksek gastrik rezidü seviyeleri veya kusma yer alır. Fizik muayene bulguları karında şişkinlik ve hassasiyet açısından dikkat çekici olabilir. Daha ilerlemiş hastalığı olan hastalarda, sabit bağırsak anslarını ve ödemi ve karın duvarında eritem veya krepitasyonu temsil eden ele gelen bir kitle bulunabilir. Erkek yenidoğanlarda skrotumun rengi bozulabilir, bu da prematürütede olağan bir durum olan patent prosesus vajinalis

ortamında sıklıkla bağırsak perforasyonunu gösterir. Trombositopeni, hiponatremi, metabolik asidoz (artmış laktat seviyeleri dahil), nötropeni ve lökosit sayısında artış dahil laboratuvar anormallikleri yaygındır ancak spesifik değildir (93).

2.5. Tanı

Kesin bir vaka tanımı olmadığından, NEK tanısı koymak özellikle hastalığın erken evrelerinde zor olabilir (94). Bu tanısal belirsizlik özellikle klinik değerlendirme ve tıbbi yönetimle ilgilidir ve potansiyel olarak enteral beslenmenin gereksiz ve uzun süreli kesilmesi, uzun süreli parenteral beslenme ve antibiyotik kürleri yol açar. Şu anda “tanı” klinik işaretler, radyolojik bulgular ve laboratuvar verilerinin bir araya getirilmesine dayanmaktadır (birlikte ele alındığında buna “modifiye Bell evreleme kriterleri” adı verilmektedir) (95).

Gerçekten de, bu belirti ve bulgular belirsiz olabilir ve diğer klinik bulgularla örtüşebilir. Beslenme intoleransı, alerjik gastroenteropati, bakteriyemi ve sepsis dahil olmak üzere erken doğmuş bebeklerde yaygın olan durumlar. Ayrıca "kesin NEK" (Bell'in evre II veya üstü), submukozal gazı temsil eden pnömatozis bağırsak hastalığının radyolojik bulgusunun bulunmasıyla tanımlanır (96). Ne yazık ki, pnömatozis bağırsakların düz radyografi ile belirlenmesi zor olabilir ve yorumlanması için radyologlar arasında zayıf bir uyum vardır (97). Ek olarak, radyolojik çalışmalar yalnızca klinik semptomların başlamasından veya kötüleşmeden sonra başlatılır; bu da riskin azaltılmasını ve olası önlemeyi amaçlayan erken klinik müdahaleyi engeller. Daha yakın zamanlarda, NEK'i teşhis etmek ve değerlendirmek için ek klinik değişkenleri birleştiren algoritmalar kullanılmaya başlandı ve ultrason ve yakın kızılötesi spektroskopi gibi yöntemler YYBÜ'de daha yaygın kullanım kazanmakta ve umut verici teknikler olmaktadır (98-100).

Nekrotizan enterokolit ve SIP, arasında klinik örtüşme de vardır. Çünkü her ikisi de karın şişliği ve kanlı dışkıyla ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, SIP düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ve doğum sonrası erken yaşta ortaya çıkar. Ayrıca, NEK bağırsak perforasyonuna neden olabilse de SIP, en azından kısmen farklı bir patojenik mekanizmaya sahip ayrı bir hastalıktır (101). Hastayı NEK açısından değerlendirmek için yapılan ilk çalışmalar sıklıkla karın ön-arka ve yan karın radyografilerini içerir. Her ne kadar NEK'in erken evrelerinde abdominal radyografik

bulgular sıklıkla tanısal olmasa da, bağırsak fonksiyon bozukluğu olan prematüre bir yenidoğanda pnömatozis bağırsak ve portal venöz gaz patognomoniktir (Tablo 1).

Tablo 1. Değiştirilmiş Bell evreleme kriterleri

Evre	Sistemik Belirtiler	Bağırsak Belirtileri	Radyolojik Belirtiler	Antibiyotik Tedavi Önerileri
IA (şüpheli)	Sıcaklık dengesizliği, apne, bradikardi	Hafif karın şişkinliği, dışkıda gizli kan	Normal, hafif ileus	Geniş spektrumlu antibiyotikler x3 gün
IB (şüpheli)	Sıcaklık dengesizliği, apne, bradikardi	Dışkıda brüt kan	Normal, hafif ileus	Geniş spektrumlu antibiyotikler x3 gün
IIA (hafif hastalık)	Sıcaklık dengesizliği, apne, bradikardi	Dışkıda belirgin kan, bağırsak seslerinin olmaması, karın hassasiyeti	İleus, pnömatozis intestinalis	Geniş spektrumlu antibiyotikler x7-10 gün
IIB (orta hastalık)	Sıcaklık dengesizliği, bradikardi, metabolik asidoz, trombositopeni	Dışkıda belirgin kan, karın hassasiyeti, karın selülit	Pnömatozis intestinalis, portal venöz gaz, asit	Geniş spektrumlu antibiyotikler x10-14 gün

IIIA (ileri hastalık)	Hipotansiyon, bradikardi, solunum asidozu, metabolik asidoz, DİK, nötropeni	Yaygın peritonit, belirgin hassasiyet ve gerginlik	Pnömatozis intestinalis, portal venöz gaz, asit	Geniş spektrumlu antibiyotikler x10-14 gün
IIIB (ileri hastalık – bağırsak perforasyonu)	Hipotansiyon, bradikardi, solunum asidozu, metabolik asidoz, DİK, nötropeni	Yaygın peritonit, belirgin hassasiyet ve distansiyon	Pnömoperiton	Geniş spektrumlu antibiyotikler x10-14 gün

DİK: dissemine intravasküler koagülasyon

(Pace E, Yanowitz TD, Waltz P, Morowitz MJ. Antibiotic therapy and necrotizing enterocolitis. Semin Pediatr Surg. 2023;32(3):151308. Alınmıştır.)

Pneumatisis bağırsak (bağırsak duvarındaki gaz), bağırsak bakterilerinin intralüminal karbonhidratlar üzerindeki fermentasyonunun bir yan ürünü olan hidrojen gazına atfedilir. Portal venöz gaz, bağırsak mukozasını geçerek portal venöz sisteme giren aynı hidrojen gazını temsil eder. Spesifik olmayan gazla dolu bağırsak anslarının neredeyse tüm NEK vakalarının yarısından fazlasında olduğu rapor edilmiştir; ancak bu bulgu spesifik değildir.

Pnömoperitoneum (Şekil 1) hastaların üçte birinde görülür ve tipik olarak, sırtüstü yatan yenidoğanın karnındaki serbest havanın merkezi konumunu yansıtan, ön-arka görünümde dikdörtgen bir merkezi parlaklık olan futbol topu işaretiyle temsil edilir.



Şekil 1. Pnömoreperitonyum (Prof. Dr. Sabahattin Ertuğrul'un arşivinden alınmıştır)

Pnömoperitonyumun sol lateral dekübitus veya çapraz lateral radyografi ile görüntülenmesi daha kolay olabilir. Pnömoperitoneum bağırsak perforasyonunun göstergesidir ve cerrahi müdahale için birkaç kesin göstergeden biridir. NEK ve spontan bağırsak perforasyonu bu ortamda pnömoperitoneumun en olası 2 nedenidir. Fizik muayenede herhangi bir gastrointestinal fonksiyon bozukluğu veya abdominal anormallik olmadığında periton boşluğundaki gaz, pnömotoraks, pnömomediastinum ve pulmoner interstisyel amfizem ile ilişkili olabilir. Yenidoğan mekanik ventilasyon alırken gaz, yırtılmış alveollerden pulmoner interstisyuma doğru ilerleyebilir ve periton boşluğuna doğru yolunu bulabilir. Periton boşluğundaki gaz, karın röntgeninde rastlantısal bir bulgudur ve bağırsak perforasyonunun sonucu değildir. Nekrotizan enterokolitin tanısında ultrasonografi ve 3 boyutlu görüntülemenin faydası sınırlıdır.

2.6. Sınıflandırma

Nekrotizan enterokoliti sınıflandırmak ve hem prognoz hem de tedavilere yardımcı olmak için 1970'lerde Bell tarafından bir evreleme sistemi önerildi. Bu sistem o zamandan beri değiştirildi ve sınıflandırma sistemi Tablo1'de gösterilmektedir.

2.7. Tedavi

Nekrotizan enterokolit tanısı veya varsayılan tanısı konulduktan sonra tıbbi tedavi başlatılır. Bu, tüm enteral beslenmenin durdurulması, orogastrik tüp yerleştirilmesi yoluyla gastrik dekompresyon, intravenöz sıvı uygulanması, intravenöz geniş spektrumlu antibiyotiklerin sağlanması ve merkezi intravenöz erişim sağlanmasından (çoğunlukla periferik olarak yerleştirilmiş bir merkezi kateter ile) oluşur.

Antimikrobiyal tedavinin standart bir süresi yoktur, ancak genellikle 7-14 gün arasında değişir. Benzer şekilde, NEK'i tedavi etmek için kullanılan standart bir antimikrobiyal ajan yoktur, ancak terapi genellikle başlangıçta gram negatif, gram pozitif ve anaerobik bakterileri kapsayacak geniş spektrumlu antibiyotikleri içerir. Bu daha sonra kültür verilerine ve/veya klinik tabloya dayanarak daraltılabilir. Pozitif mantar kültürü sonuçları için veya bazen klinik olarak kötüleşen hastalar için antifungal ajanlar eklenir. Beslenme parenteral olarak uygulanır. Çoğu zaman, sırasıyla semptomatik anemi, trombositopeni ve koagülopati durumunda eritrosit süsüpsiyonu, trombositlerin ve taze donmuş plazmanın transfüzyonuna ihtiyaç

duyulur. Kan basıncının intravenöz vazopressörlerle desteklenmesi gerekebilir. NEK'li hastaların sıklıkla sınırlı akciğer rezervi vardır ve genellikle solunum desteği için mekanik ventilasyona ihtiyaç duyarlar. Kronik akciğer hastalığının zararlı etkileri, abdominal distansiyon ve inflamatuvar süreçten kaynaklanan pulmoner talebin artmasıyla daha da kötüleşir. Hastayı hastalığın ilerlemesi ve pnömoperitoneum gelişimi açısından değerlendirmek için seri karın muayeneleri ve radyografi yapılır.

2.7.1. Antimikrobiyal yönetim

Erken doğmuş bebekler, özellikle de çok düşük doğum ağırlıklı bebekler, sıklıkla yaşamın ilk birkaç gününde ampirik antimikrobiyal tedavi alırlar (102). Negatif kan kültürü sonuçlarına sahip aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde başlangıç antibiyotik tedavisinin süresi ile NEK gelişimi veya ölüm arasındaki ilişkiyi değerlendiren geniş bir retrospektif kohort çalışması, NEK veya ölüm ihtimalinin ampirik antimikrobiyallerin kullanıldığı her gün arttığını bildirmiştir (50).

Gebelik yaşı 2011 yılında 32 hafta veya daha küçük olan ve doğumda doğum ağırlığı 1500 g veya daha az olan ve kan kültürü sonuçları negatif olan bebeklerin yer aldığı bir çalışmada, uzun süreli başlangıç antibiyotik tedavisi ile geç başlangıçlı sepsis, ölüm veya NEK arasındaki ilişki değerlendirildi (103). Uzun süreli ampirik antimikrobiyal uygulama, geç başlangıçlı sepsisinde artış ve geç başlangıçlı sepsis, NEK veya ölüm kombinasyonu ile ilişkilidir.

Yapılan bir çalışmada antibiyotiğe maruz kalma süresinin NEK için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını belirlemek için geriye dönük, 2:1 kontrol vaka analizi yapıldı; kültürleri negatif olan bebeklerde 10 günden fazla antibiyotiğe maruz kalma, NEK gelişme riskinde yaklaşık 3 kat artışa yol açtığı gösterilmiştir (52). Dolayısıyla, bu çalışmada kan kültürleri negatif olduğunda 4 günlük ampirik antimikrobiyal kullanımından sonra NEK veya ölüm olasılığının arttığı bulunmuştur. Bu ilişkiye antibiyotiklerin bağırsak mikrobiyomu üzerindeki etkisi neden olabilir; bu da çeşitliliğin azalmasına neden olur, patojenik bakterilerin büyümesini kolaylaştırır ve bağırsakta potansiyel olarak inflamatuvar yanıtları tetikler. Ayrıca 2006 yılında yapılan bir araştırma, doğumdan sonraki ilk 3 gün gentamisin yerine sefotaksim kullanımının daha yüksek ölüm riskiyle ilişkili olduğunu öne sürmüştür

(102). Bu çalışmalardan elde edilen kanıtlara dayanarak, kan kültürleri negatifse ve bebek klinik olarak stabilse ampirik antimikrobiyallerin uygulamasını 48 saatle sınırlamak değil, aynı zamanda klinik olarak mümkünse dar spektrumlu ajanların kullanılması da akıllıca olacaktır.

2.7.2. Destekleyici tedavi

Nekrotizan enterokolit ile ilgili neredeyse tüm incelemeler, bağırsak nekrozu süreci başladıktan sonra hastalığın kendisine yönelik tedavinin bulunmadığına işaret ediyor. Tedavi bağırsağa en büyük iyileşme şansının tanınmasını içerir; bu genellikle dinlenme, hemodinamiklerin desteklenmesi ve beslenme durumunun optimize edilmesinden oluşur.

İnflamasyonlu bağırsakta substrat ve yutulan havanın stresini azaltmak için enteral beslenme kesilir ve gastrik dekompresyon için bir emme tüpü yerleştirilir. Noninvaziv solunum desteğine bağımlı olan bebekler, bağırsak şişkinliğinin şiddetlenmesi endişesi varsa veya karın şişkinliği akciğer fonksiyonunu engelliyorsa entübe edilebilir.

Nekrotizan enterokolit için cerrahi müdahale hastalarda %50'ye varan oranda meydana gelir. Pnömooperiton veya enterik içerikle uyumlu parasentez, müdahale için mutlak bir endikasyon olmaya devam etmektedir. Pnömooperiton yokluğunda tıbbi tedavi alan, klinik durumu kötüleşen hastaya cerrahi müdahalenin gerekli olup olmadığı ve ne zaman gerekli olduğu konusunda tartışma mevcuttur. Cerrahi müdahale için göreceli endikasyonlar arasında karın duvarında ödem veya renk değişikliği, portal venöz gaz, radyografide yaygın pnömatozis veya sabit bağırsak ansları, kalıcı hemodinamik dengesizlik veya kötüleşen asidoz veya trombositopeni yer alır.

Cerrahi seçenekler arasında açık cerrahi prosedür veya peritoneal drenaj yerleştirilmesi yer alır. Tanısal laparotomi, nekroz veya perforasyon açısından tüm bağırsağın değerlendirilmesine olanak tanıyan kesin bir seçenektir. Tam kat nekrozlu bağırsak rezeke edilir. İskemi olan bağırsağın ilk incelemeden 1-2 gün sonra ikinci bir işlemle yeniden değerlendirilmesi gerekebilir. Stoma oluşturma, primer anastomoz veya bunların gerekli olup olmadığı kararı, hemodinamik stabilite ve ikinci bir ameliyat ihtiyacı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Panintestinal nekroz veya

NEK totalis gibi talihsiz durumlarda, eksplorasyon sırasında herhangi bir müdahale yapılamaz. NEK'in bu yıkıcı ve en şiddetli formu, tüm bağırsak uzunluğunun nekrotik olması nedeniyle hayatta kalma ile uyumlu değildir. Bu, aileyle erken bir multidisipliner tartışmayı gerektirir ve bu da çoğu zaman hastanın rahat bakım alması için düzenlemeler yapılmasına yol açar.

Yatak başında yapılan primer peritoneal dren yerleştirilmesi, ağırlığı 1500 gr'ın altında olan prematüre yenidoğanlarda kullanılabilecek bir seçenektir. Randomize kontrollü çalışmalar bu grupta dren yerleştirilmesi ile açık eksplorasyon arasında mortalite açısından tutarlı bir fark göstermemiştir. Bununla birlikte, dren bulunan hastaların %75'e kadarı, eğer bu müdahaleden sonra klinik olarak iyileşme olmazsa, eninde sonunda araştırma amaçlı laparotomiye ihtiyaç duyabilir. Bazı hastalar yatak başı drenleri yerleştirildikten sonra iyi durumda olurlar. Perforasyonları iyileşir ve başka bir cerrahi müdahaleye gerek kalmaz. Diğerleri drenaj bölgelerinde kontrollü fistüller olarak bilinen durumu geliştirir. Bunlar, enterik içerikleri çevreye yönlendirerek sepsisin kaynağını kontrol eden enterostomi görevi görür. Diğerleri bağırsak tıkanıklığı veya perforasyon bölgelerindeki darlıklar ile iyileşir ve son olarak, belirtildiği gibi, bazıları daha sonra keşif amaçlı laparotomi gerektirebilecek devam eden kontrolsüz sepsis nedeniyle olumlu yanıt vermez.

2.7.3. Tıbbi tedavi

Antimikrobiyal tedavi, NEK'yi yönetmek için neredeyse evrensel olarak reçete edilir ve öncelikle bakteriyemiye ve bulaşıcı peritonit veya organizmaların bozulmuş bağırsak bariyeri yoluyla translokasyonundan kaynaklanan intraabdominal apse gibi diğer komplikasyonları önlemeye yöneliktir (104). Antimikrobiyal seçimi veya tedavi süresi açısından kanıta dayalı bir antimikrobiyal rejim mevcut değildir (105-107).

Çoğu tedavi, enterik gram-negatif ve anaerobik organizmalara yönelik geniş spektrumludur (yani ampicilin ile aminoglikozid ve klindamisin veya metronidazol veya piperasilin/tazobaktam ve bir aminoglikozid). Bebeğin metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ile kolonize olduğu biliniyorsa veya hastaneyle ilişkili MRSA oranları endişe vericiyse vankomisin kullanımı endike olabilir. Rejimler ayrıca konakçıdaki önceki bir enfeksiyonla ilişkili organizmaları veya

YYBÜ, hastane veya toplumdaki enfeksiyonlarla daha yaygın olarak ilişkili organizmaları kapsayacak şekilde de hedeflenebilir. Anaerobik tedavinin eklenmesini daha sonra darlık oluşumuyla ilişkilendiren çalışmalar mevcut olmasına rağmen, büyük, çok merkezli bir kohort çalışması, bu ilişkinin büyük olasılıkla hayatta kalma yanlılığının bir sonucu olduğunu göstermiştir (105-109).

Tedavi süresi, tıbbi olarak tedavi edilen NEK için 7-14 gün arasında değişir ve cerrahi müdahale gerektiren hastalık için daha uzun olabilir. Beslenmenin yeniden başlatılması veya antimikrobiyallerin kesilmesine ilişkin kanıta dayalı öneriler sınırlı olduğundan, bağırsak iltihabının kanıtları ortadan kalktığında her ikisinin de kısa süreli uygulanması endike olabilir (110).

Kök hücre tedavisi klinik öncesi çalışmalarda NEK tedavisi olarak kabul edilmiştir. Kök hücrelerin küçük hücre dışı vezikülleri olan eksozomların, inflamatuvar kaskad, anjiyogenez, fibrozis ve hücre ölümü ve onarımı dahil olmak üzere parakrin yollara aracılık ettiği düşünülmektedir (111-114). Amniyotik sıvı kök hücreleri ve insan sütünden türetilen eksozomlar, NEK tedavisinde özellikle avantajlı olabilir (115).

2.8. Erken komplikasyonlar

2.8.1. Cerrahi tedavi

Özellikle kurtarılamaz bağırsağın iyileşme potansiyeli olan bağırsaktan ayrılması her zaman kesin bir cerrahi karar olmadığı için, ağır hasta bir yenidoğanı ameliyat etmenin risklerini ve faydalarını tartmak zordur. Pnömooperiton acil cerrahi müdahale için mutlak bir endikasyondur ve cerrahi eksplorasyon için göreceli endikasyonlar arasında nekrotik bağırsağı gösteren dirençli trombositopeni, asidoz veya şok yer alır. Sabit bir döngü veya portal venöz hava gibi diğer radyografik bulgular, cerrahi müdahalenin göstergeleridir. Ameliyat için en uygun zaman, bağırsağın geri dönülemez biçimde nekrozundan sonra, ancak tahmin edilmesi zor olan perforasyondan önceki zamandır.

Bazı klinisyenler, erken cerrahi müdahalenin, kötü nörolojik gelişimsel sonuçlardan sorumlu olan inflamatuvar durumu hafifletebileceğini düşünmektedir (116). Cerrahi tedavi seçenekleri arasında primer peritoneal drenaj ve/veya tanısal laparotomi yer alır. Çalışmalar bir yaklaşımın diğerine göre tutarlı faydalarını

göstermede başarısız olmuştur (117). Laparotomi ile tedavi edilenler ile karşılaştırıldığında drenajla tedavi edilen bebeklerde daha kötü nörogelişimsel sonuçlar kaydedilmiştir, ancak bu laparotomiye engelleyen altta yatan klinik koşulları yansıtır olabilir (118). Ne olursa olsun, NEK'i cerrahi olarak tedavi edilen aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekler, hem kısa vadeli hem de uzun vadeli sonuçlar açısından yalnızca tıbbi tedaviye ihtiyaç duyanlara göre daha kötü durumda oldukları görülmektedir (119,120).

Nekrotizan enterokolit hastalarında genel sağkalım hastalığın ciddiyetine bağlıdır ve cerrahi müdahale gerektiren alt grup için daha kötüdür. Cerrahi olarak tedavi edilen NEK hastalarında ölüm oranı yaklaşık %35 iken tıbbi tedavilerle tedavi edilenlerde yaklaşık %20'dir. Tıbbi olarak tedavi edilen hastalarda hayatta kalma, prematürelilik derecesi ve ağırlık ile ilişkilidir. NEK'ten sağ kurtulanların yaklaşık %50'sinde ameliyat sonrası erken dönemde komplikasyon gelişir. En sık görülen komplikasyonlar yara enfeksiyonu, yaranın açılması, kompartman sendromu ve stomaya sekonder komplikasyonlardır.

2.8.2. Nekrotizan enterokolit sekelinin tedavisi

Cerrahi NEK'in zorlayıcı sekellerinden biri, kapsamlı cerrahi rezeksiyon nedeniyle bağırsakta anatomik ve fonksiyonel kaybın meydana geldiği, malabsorbsiyon ve uzun süreli total parenteral beslenme (TPN) ihtiyacını içeren bir dizi semptoma yol açan kısa bağırsak sendromudur (KBS). Şiddetli KBS, geniş ileal rezeksiyonlardan ve ince bağırsak uzunluğunun %50'sinden fazlasının kaybından sonra yaygındır ve B12 vitamini, safra tuzları, yağ asitleri ve sıvının bozulmuş emilimi ile ilişkilidir (121).

Agresif rehabilitasyonla çoğu bebek, tahmin edilen ince bağırsak uzunluğunun %10-30'una sahip olanlar da dahil olmak üzere bağırsak özerkliğini yeniden kazanır (122). Balık yağı ve lipit karışımları TPN ile ilişkili karaciğer yetmezliğini azaltır ve tıbbi bağırsak rehabilitasyonu ile birlikte otolog bağırsak rekonstrüksiyon cerrahisi ince bağırsak veya çoklu iç organ nakli gerekliliğini azaltır.

Bağırsak mukozasında büyüme ve fonksiyonun düzenleyicisi olan, kısa vadede bağırsak hareketliliğini yavaşlatan ve mezenterik kan akışını artıran glukagon benzeri peptid-2'nin (GLP-2) uygulanması, zamanla bağırsak yüzey alanında artışa

yol açabilir (123). KBS'li yetişkinlerde ve daha büyük çocuklarda başarıyla kullanılan, uzun etkili bir GLP-2 ligandı olan Teduglutide'in, KBS'li yenidoğanlarda kullanımı sınırlı olarak araştırılmaktadır (124). NEK sonrasında KBS'de bağırsak mikrobiyomunda düzensizlikler beklenir, ancak prebiyotikler ve probiyotiklerin bağırsak özerkliğine yönelik genel ilerlemeyi iyileştirdiği doğrulanmamıştır. Küçük randomize kontrollü çalışmalar, oral antibiyotiklerin NEK riski üzerinde faydalı bir etkisi olduğunu göstermiştir ve bazı klinisyenler bakteriyel aşırı çoğalmayı baskılayarak disbiyozu en aza indirmek için hala metronidazol gibi antimikrobiyalleri önermektedir (125-129). Bununla birlikte, hem NEK'ten önce hem de KBS'de disbiyozun tedavisi, mikrobiyom üzerindeki seçici baskıdan kaynaklanan antimikrobiyal direnç (vankomisin dirençli enterokok ve aminoglikozid dirençli gram-negatif organizmalar gibi) ile ilgili endişeler nedeniyle önerilmemektedir.

2.9. Orta ve Uzun Vadeli Sonuçlar

Bağırsak Darlığı: NEK'ten kurtulduktan sonraki ilk aylarda hayatta kalanların %20 kadarında, çoğunlukla kolonda olmak üzere bağırsak darlıkları gelişebilir. NEK sonrası oluşan darlıklar genellikle kısmen tıklandığı ve bağırsak yolunun distalinde yer aldığı için darlık tanısı gecikebilir. Mantık, bağırsak darlığı olan bir bebeğin, bağırsak tıkanıklığına bağlı olarak safralı kusma ve karın şişliği ile ortaya çıkacağını ileri sürmektedir. NEK'ten kurtulmuş ve yumuşak, hassas olmayan bir karnı olan ve radyografide çok sayıda genişlemiş, gazla dolu bağırsak anslarının görüldüğü bir hastada bu durum ortaya çıkarsa, distal bağırsak darlığından şüphelenilmelidir. Kontrastlı lavman bir sonraki uygun tanı adımı olacaktır. Kolonda striktür varlığında, kontrastlı lavman, kontrast maddeyle dolu, dekomprese veya nispeten küçük bir distal kolonu ve proksimalde genişlemiş, gazla dolu bir bağırsağı gösterecektir. İnce bağırsak takibini içeren bir üst gastrointestinal seri, yapılan ilk çalışma olmamalıdır. Baryumda darlığın yakınındaki bağırsakta belirginleşme riski vardır. Suda çözünebilir kontrast madde bağırsak kanalının distalinde bir tıkanıklığın varlığını net bir şekilde gösteremez. Suda çözünen kontrast madde, distal obstrüksiyonun proksimalindeki genişlemiş bağırsak halkalarından geçerken giderek soluklaşır ve seyreltilir. Tıkayıcı bir darlık fark edildiğinde cerrahi düzeltme yapılması gerekir (130). Bununla birlikte, kolon striktürünün beklenen fizyolojik etkisi olan kısmi distal bağırsak tıkanıklığı, dışkı kayıplarının alevlenmesiyle paradoksal olarak ortaya

çıkabileceği için klinisyenleri yanıltabilir. Bu bağlamda ishal, klinisyenlere, kısa bağırsak sendromlu hastalarda beklenen malabsorbsiyonun alevlendiğini düşündürmektedir. Darlık varlığında, ishalin kötüleşmesi stazdan ve kısmen tıkayan darlığın proksimalindeki bakteriyel aşırı büyümeden kaynaklanır. Kısa bağırsak fizyolojisinin bariz bir alevlenmesi olan ishalin kötüleşmesi durumunda, klinisyenler, bu olaydan sonraki aylarda NEK'ten kurtulan herhangi bir çocukta, darlık nedeniyle kısmi distal tıkanıklığı düşünmelidir. Kontrastlı lavman kısmi distal bağırsak tıkanıklığı için tanı koydurucudur.

2.9.1. Kısa bağırsak sendromu

Nekrotizan enterokolit çocukluk çağında kısa bağırsak sendromunun en sık görülen nedenidir. NEK'in kısa bağırsak sendromuna nasıl yol açtığına bariz açıklaması, hastanın kalori ihtiyacını karşılayamayacak kadar kısa bir bağırsak uzunluğu bırakan büyük bir cerrahi rezeksiyondur. Ancak malabsorbsiyonun derecesi her zaman rezeke edilen bağırsak miktarıyla doğrudan ilişkili değildir. NEK, fizyolojik kısa bağırsak sendromuna yol açan hasarlı bağırsakla sonuçlanabilir; bu da, kalan bağırsak uzunluğunun, yetersiz emilimin patofizyolojisinde her zaman önemli bir faktör olmadığını ima eder. Bağırsak hareketliliğindeki iyileşme, ileoçekal valfin varlığı, bağırsak adaptasyonu (ileumda daha iyi görülür) ve prematüre yenidoğanda bağırsak büyümesinin devam etmesi kısa bağırsak sendromunun üstesinden gelmeye yardımcı olabilir (130).

Kısa bağırsak sendromlu NEK'ten sağ kurtulanların parenteral kalorilerden bağımsız hale gelmeleri 1-2 yıl gerektirebilir. Monosakkaritler, amino asitler ve bazı orta zincirli trigliseritler içeren enteral formüller, genellikle gastrostomi yoluyla damlama yoluyla sağlanır. Bu hastalar aşırı dışkı kaybına ve bunun sonucunda asidoz ve dehidratasyona eğilimlidir. Ortaya çıkan metabolik asidoz telafi edici taşıpneye yol açabilir ve intravenöz bikarbonat infüzyonu asidozun tedavisine yardımcı olabilir. Kısa bağırsak uzunluğunun bariz bir telafisi olarak kalan bağırsağın dilatasyonu beklenir. Bununla birlikte, koordineli itici peristaltizmden yoksun olan genişlemiş bağırsak, staz ve bakteriyel aşırı büyüme nedeniyle malabsorbsiyonu kötüleştirebilir. Bazen enteral antibiyotik kürleri palyatif olabilir. Ayrıca, hastaların parenteral beslenmeden ayrılamadığı durumlarda dilate ince bağırsak ortamında seri

transvers enteroplasti gibi bağırsak uzatma prosedürleri gerekli olabilir. Bağırsak nakli, ilişkili komorbiditelerin olduğu aşırı kısa bağırsak vakalarında kullanılan bir seçenektir.

2.9.2. Nörogelişimsel sonuçlar

Cerrahi olarak tedavi edilen NEK öyküsü olan hastalar, gelişimsel sorunlar ve davranış sorunları açısından yüksek risk altındadır. İlginç bir şekilde, tıbbi olarak başarıyla yönetilen bir NEK nöbeti, tek değişkenli analizle incelendiğinde ve erken gebelikten sonra karşılaşılan diğer faktörlerle karşılaştırıldığında bu sorunlar açısından artan risk taşımamaktadır. Bununla birlikte, cerrahi olarak tedavi edilen NEK, prematüriteyle ilişkili diğer faktörlerden bağımsız olarak bu artan riski taşır. Özellikle büyüme geriliği, motor gecikmeler ve bilişsel gecikmeler rapor edilmiştir. Bunun, cerrahi NEK'in muhtemelen daha şiddetli bir hastalık sürecini temsil etmesi nedeniyle meydana geldiği varsayılmaktadır (130).

2.10. Nekrotizan enterokoliti Önleme

Formüla yerine anne sütünün kullanılması uzun süredir NEK vakalarını azaltmanın bir yolu olarak çalışmalar en azından küçük bir avantaj gösterilmektedir. Bazı çalışmalarda araştırmacılar, YYBÜ'deki prematüre yenidoğanlara probiyotik vermenin faydasını öne sürmüşlerdir. Her ne kadar literatür NEK'i önlemede probiyotiklerin güvenliğini ve etkinliğini gösterse de ideal hasta popülasyonunun yanı sıra probiyotiğin spesifik tipi ve bileşimine ilişkin standartlaştırılmış bir uygulama protokolü eksiktir. Son literatürler, çoklu tür probiyotiklerin, tek tür probiyotiklere kıyasla daha iyi sonuçlara yol açabileceğini göstermektedir. Ancak, tek tip bir kılavuz oluşturmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Ek olarak probiyotikli veya probiyotiksiz laktoferrin NEK görülme sıklığını azaltabilir. Prematüre yenidoğanda beslenmenin erken başlatılmasının ve hızlı bir şekilde ilerletilmesinin NEK gelişimini destekleyebileceğini öne süren bazı veriler vardır. Ancak enteral beslenme hacimlerinin her gün 30-40 mL/kg arttırılmasının, çok düşük doğum ağırlığına sahip yenidoğanlarda NEK olasılığını arttırdığı gösterilmemiştir. Histamin-2 reseptör blokerlerinin kullanımının çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda NEK gelişme riskini arttırdığı rapor edilmiştir. Benzer şekilde, aşırı

düşük doğum ağırlığına sahip yenidoğanlarda uzun süreli ampirik antibiyotik kullanımı, artan NEK olasılığı ile ilişkili olabilir.

2.10.1. Önleyici/Terapötik seçeneklerdeki gelişmeler

Nekrotizan Enterokolitin Önlenmesi için Mikrobiyomun Optimize Edilmesi

2009 yılında, Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (NICHD) ağındaki katılımcı merkezler tarafından gerçekleştirilen çok merkezli, retrospektif bir kohort çalışması, yenidoğan yaşamının ilk günlerinde önceden ve uzun süreli antimikrobiyal kullanımının preterm NEK için bir risk faktörü olduğunu tanımladı (131).

Uzun süreli antimikrobiyal kullanımı disbiyoz yaratır ve bu da preterm NEK'in gerekli bir bileşenidir. Bağırsak disbiyozu, kommensal ve patojenik bakteriler arasındaki olumsuz kolonizasyon dengesi ile değişen mikrobiyota ve NEK gelişimi arasındaki bağlantı artık iyi bir şekilde desteklenmektedir. Derin genomik dizileme tekniklerinden elde edilen mikrobiyolojik veriler, NEK başlangıcına yakın bebeklerde *Enterobacter* ve *E. coli* türleri gibi Gammaproteobakterilerin baskın olduğu ve bakteri çeşitliliğinde genel bir azalmanın olduğu farklı dışkı bileşimini göstermiştir (47).

Dışkıdan toplanan boylamsal veriler ayrıca NEK gelişen bebeklerde antimikrobiyal kullanım günleri ile bakteri çeşitliliğinin azalması arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (26,56). Daha sonraki klinik çalışmalar, özellikle de gözlemsel kohort çalışmaları, önceden antimikrobiyal alımı ile erken doğmuş bebeklerde NEK riski arasındaki ilişkiyi değerlendirirken farklı sonuçlar vermektedir (132). Eğer antimikrobiyal tedavi, komensal ve patojenik bakteriler arasında uygun olmayan bir dengeyi seçerek neonatal bağırsağın kolonizasyonunu olumsuz etkilerse, maruz kalma etkisinin gelişmesinin haftalar sürebileceğidir. Biyolojik olarak aktif bileşenin, patojenik bakterilerin henüz baskın kolonize edici tür olarak ortaya çıkmadığı veya bağırsağın son zamanlarda antimikrobiyal kullanım nedeniyle nispeten steril olduğu varsayılabilir (133).

NEK'in önlenmesi veya tedavisine yönelik tedaviler sınırlı olmasına rağmen araştırmacılar, beslenme kılavuzları, anne sütü, probiyotikler, asit blokaj tedavisinden kaçınma ve antimikrobiyal yönetim (28,134).

2.10.2. Standartlaştırılmış besleme protokolleri

Erken doğmuş bebeklere, beslenmenin başlatılması, trofik beslenmenin süresi, beslenmenin ilerletilmesi ve güçlendirilmesi, beslenmeyi durdurma veya durdurma kriterleri, beslenme intoleransının tanımlanması ve ele alınması ve tercih edilen beslenme ürünü konularında tutarlı bir yaklaşım sağlar (135).

Doğum ağırlığı 2005 yılında 2500 gramın altında olan bebekler için standart bir beslenme protokolünün uygulanmasını değerlendiren 6 gözlemsel çalışmanın meta-analizi, NEK görülme sıklığını %87 oranında azaltmıştır (136). Beslenme protokollerinin uygulanmasına ilişkin ek çalışmalar sürekli olarak NEK oranının değişmediğini veya azaldığını, daha az gün parenteral beslenmeyi, kilo alımında iyileşmeyi ve 1 çalışmada geç başlangıçlı sepsiste azalma olduğunu göstermektedir (137-142).

Daha da önemlisi, hiçbir çalışma standart bir beslenme protokolü uygulandığında NEK veya diğer olumsuz olayların oranında bir artış göstermedi (135). Beslenme protokollerinin ayrıntıları, klinisyenler arasındaki klinik yönetim farklılıklarını azaltmaktan daha az önemli görünmektedir (143). Bu kanıtlara dayanarak, Amerikan Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği veya Kaliforniya Perinatal Kalite İşbirlikçi kılavuzları gibi standartlaştırılmış bir beslenme protokolünün uygulanması, NEK görülme sıklığını azaltabileceği veya parenteral beslenme günlerini yan etkiler olmadan azaltabileceği için güçlü bir şekilde düşünülmesi gerektiğini ifade etmiştir (144).

2.10.3. Anne sütü

Prospektif çok merkezli, 926 erken doğmuş bebeği kapsayan bir çalışmada, NEK gelişimi üzerinde anne sütüne karşı formül beslemenin etkisini değerlendirmiştir (145). Yalnızca formülle beslenen bebekler arasında NEK, yalnızca anne sütü alan bebeklere göre 6-10 kat daha yaygındı ve anne sütü ile formülün kombinasyonunu alan bebeklere göre 3 kat daha yaygın olduğu görülmüştür.

Amerikan Pediatri Akademisi 2012 yılında, sepsis, NEK, prematüre retinopatisi ve ölüm oranlarında görülen azalmalar ve beslenme toleransının, nörogelişimsel sonuçların ve bağışıklık fonksiyonunun iyileşmesi nedeniyle erken doğmuş bebekler için anne sütünü tercih edilen besin kaynağı olarak onaylamıştır. Bir meta-analiz, formula alan erken doğmuş bebeklerin büyüme ve gelişimini donör anne sütü (DHM) ile karşılaştıran 11 randomize veya yarı rastgele kontrollü çalışmayı değerlendirdi. 11 denemeden yalnızca 4'ünde güçlendirilmiş DHM kullanıldı. Formülle beslenen bebeklerin büyümesi daha iyi olmasına rağmen, nörogelişimsel sonuçlarda veya taburculuk sonrası büyüme oranlarında hiçbir fark yoktu, ancak formula ile besleme NEK riskini 2,77 risk oranında artırmıştır (146).

Araştırmacılar ayrıca erken doğmuş bebeklerde özel anne sütü diyetinin faydasını da değerlendirdiler. Prematüre bebeklerin optimal büyüme ve gelişme için anne sütü veya formülünün zenginleştirilmesine ihtiyacı vardır. Zenginleştirme, anne sütüne sığır bazlı takviye edici madde veya DHM bazlı takviye edici madde eklenerek gerçekleştirilebilir. Bazıları, annenin kendi sütünü veya DHM ve DHM bazlı takviyeyi içeren bir diyeti, özel bir anne sütü diyeti olarak adlandırılmaktadır.

Dört çalışma, 2 tip güçlendirilmiş diyet arasındaki NEK (Bell evre II veya üstü olarak tanımlanan) farkını değerlendirdi (147-150). Doğumda ağırlığı 1250 g'dan az olan 1164 bebeklerle yapılan 4 çalışmanın meta-analizi, DHM bazlı takviye edici maddelerle beslenen bebeklerin, sığır bazlı takviye edici maddelerle beslenenlere kıyasla yaklaşık %64 daha düşük NEK ihtimaline sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır. Yalnızca anne sütüyle beslenmenin olumsuz etkilerine ilişkin herhangi bir çalışma bulunmamaktadır, ancak büyüme yakından izlenmelidir (151). Bu nedenle, anne sütünün erken doğmuş bebeklere güçlü ve kanıtlanmış faydaları vardır ve anne sütünün kullanımı son derece önemlidir.

Anne sütü, yenidoğan bebekleri bulaşıcı ve inflamatuvar hastalıklardan koruyan antimikrobiyal ve antiinflamatuvar faktörler içerir (152,153). Anne sütünün birçok bileşeni yenidoğan bağırsaklarını korur ve olgunlaşmasını destekler (154). Anne sütü, sindirilemeyen ve bağırsak mikrobiyomunun büyümesini destekleyen oligosakkaritler içermektedir (155-157). Anne sütündeki kazeinler, bağırsaktaki goblet hücrelerinin ve Paneth hücrelerinin sayısında artış ve MUC2 geninin

düzenlenmesi yoluyla müsin üretimini uyararak bağırsak bariyerinin korunmasına yardımcı olmaktadır (158). Anne sütündeki trigliseritlerin antiviral, antibakteriyel ve antiprotozoal özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (159-161). Ayrıca, anne sütünde laktoferrin ve lizozim gibi biyoaktif proteinler bulunur. Laktoferrin antibakteriyel, antifungal ve antiviral aktiviteye sahiptir, lizozim ise antibakteriyel özelliklere sahiptir (162-165). Bu 2 protein birlikte gram negatif bakterileri ortadan kaldıracaktır (166). Başka bir meta-analiz, probiyotiklerle birlikte veya probiyotiksiz laktoferrin takviyesinin, erken doğmuş bebeklerde nekrotizan enterokolit ve geç başlangıçlı sepsis insidansını azaltabileceğini bildirmiştir (167).

Anne sütü ayrıca NEK patogeneğinde önemli bir inflamatuvar aracı olan PAF'ı etkisiz hale getiren PAF asetilhidrolaz içerir (168,169). Anne sütü ayrıca Dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) ve IL-10'u dönüştüren sitokinleri de içerir (170-171). Bir antiinflamatuvar sitokin olan IL-10'un prematüre bebeklerin NEK gelişmesinden korunmasındaki önemli rolünü vurgulayan hem fare hem de insan çalışmaları vardır. IL-10 eksikliği olan farelerde ve IL-10 reseptöründe genetik kusurları olan erken doğmuş insan bebeklerinde, kolit gelişme riskinde artış vardır (172-174). Ayrıca, NEK hayvan modelleri, insan sütünün IL-10 düzeylerini artırdığını ve NEK şiddetini azalttığını göstermektedir (175).

Transforming growth factor- β inflamatuvar yanıtı düzenler, yara iyileşmesini destekler ve bağırsakta IgA üretimini uyarır (176-179). Anne sütü epidermal büyüme faktörü (EGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi büyüme faktörlerini içerir. IGF'nin bağırsak epitel hücrelerinin çoğalmasını teşvik ettiği ve apoptozunu önlediği düşünülmektedir. EGF bağırsak epitel hücrelerinin iyileşmesini, çoğalmasını ve farklılaşmasını destekler (180). EGF ayrıca goblet hücrelerinin sayısını ve bunların MUC2 üretimini artırarak mukus üretimini artırarak ve sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu artırarak bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirerek sağlıklı bir bağırsak bariyerini destekler (181,182). EGF ayrıca antiinflamatuvar makrofajların teşviki ve proinflamatuvar makrofajların azaltılması yoluyla antiinflamatuvar etkilere de sahiptir (183). EGF amniyotik sıvı ve kolostrumda bulunur. Prematüre bebeği olan kadınların sütü, zamanında bebek doğuran kadınların sütünden %50-80 daha fazla EGF'ye sahiptir (184). Ayrıca EGF, TLR4'ün güçlü bir

inhibitörüdür. NEK hayvan modellerinde EGF takviyesi NEK görülme sıklığını azaltır (186-190).

2.10.4. Asit blokaj tedavisinden kaçınmak

Asit blokaj tedavisinin erken doğmuş bebeklerde bağırsak mikrobiyomunu olumsuz yönde değiştirdiği bilinmektedir (191). H2 bloker tedavisi sadece mikrobiyal çeşitliliği azaltmakla kalmaz, aynı zamanda NEK gelişimiyle ilişkili bakteri türlerinin (Proteobakteriler) göreceli bolluğunu da artırır. Erken doğmuş bebeklerde mide asidi inhibitörlerinin NEK riskini arttırdığı gösterilmiştir (192,193). İlginç bir şekilde, küçük erken klinik çalışmalar da NEK azaltılmasında enteral hidroklorik asit (HCl) takviyesinin faydasını göstermiştir. Prematüre bebeklerde NEK'in önlenmesi için şu anda HCl tedavisi önerilmese de asit blokaj tedavisinden kaçınılmalıdır.

2.10.5. Probiyotikler

Probiyotikler, uygulandığında sağlık açısından fayda sağlayan canlı mikrolardır. Probiyotiklerin ve komensal bakterilerin olgunlaşmamış bağırsağı koruduğu mekanizmaları gösteren birçok in vitro ve in vivo çalışma yapılmıştır. Probiyotikler sitoprotektif genleri yukarı regüle eder, proinflatuar genleri aşağı regüle eder, kısa zincirli yağ asitleri üretir, bariyer fonksiyonunu ve olgunlaşmayı destekler, diğer mikrobiyomlarla rekabet eder ve doğal ve adaptif bağışıklık yollarını düzenler (194-197). Ayrıca probiyotik bakteriyel DNA'nın, TLR9'un aktivasyonu yoluyla TLR4 sinyalini inhibe ettiği bulunmuştur (198).

Probiyotiklerin prematüre bebeklerde NEK görülme sıklığı üzerindeki yararlı etkisi hayvan çalışmalarında, uygulamalı kohort çalışmalarında ve 35'ten fazla randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir (199). Her ne kadar bu değerlendirmeler probiyotik suş seçimi, doz ve başlangıç yaşı (bakteriyel suşlar ve uygulanan probiyotik dozları dahil) açısından kayda değer heterojenliğe sahip olsa da, bu çalışmaların meta-analizi probiyotikler erken doğmuş bebeklere uygulandığında NEK'de bir azalma olduğunu göstermektedir (200,201). Ayrıca, çok sayıda randomize kontrollü çalışma NEK'i önlemek için probiyotik kullanımını desteklese de, birçok klinisyen prematüre bebeklere probiyotik uygulanması konusunda endişelidir. Probiyotiklerin güvenliğine ilişkin endişeler, probiyotik üretiminde federal düzenleme eksikliği ve uzun vadeli etkilere ilişkin verilerin azlığı

ortak endişelerden bazılarıdır (199). Bu nedenle, NEK riskini azaltmak için probiyotik takviyesinin kullanımını destekleyen kanıtlara rağmen, klinik uygulamada değişkenlik vardır.

Prebiyotikler potansiyel olarak preterm bağırsak mikrobiyomunu optimize edebilen başka bir takviyedir. Prebiyotikler, arzu edilen komensal bakterilerin büyümesini destekleyen, sindirilmeyen ürünlerdir. Çalışmalar sınırlıdır ancak prebiyotiklerin erken doğmuş bebeklerin dışkı mikrobiyom kompozisyonunu iyileştirebileceğini, geç başlangıçlı sepsis insidansını azaltabileceğini ve tam beslenmeye ulaşma süresini kısaltabileceğini öne sürmektedir. Bugüne kadar prebiyotik desteğinin erken doğmuş bebeklerde NEK sıklığını azalttığı gösterilmemiştir (202).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 1 Ocak- 31 Aralık 2023 tarihleri arasında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitimizde yatarak takip edilmiş gestasyon yaşı ≤ 34 hafta olan 470 preterm bebekten (ilgili tarihte gebelik haftasına uyan yatan hasta sayısıdır) nekrotizan enterokolit (NEK) tanısı alan bebekler retrospektif olarak değerlendirilecektir. NEK tanısı klinik ve radyolojik bulgulara dayanarak konulmaktadır ve hastalar modifiye Bell Kriterlerine göre 3 evreye ayrılmaktadır. NEK kuşkusu olan tüm olgular 24 saatte bir seri radyografilerle takip edilmektedir. Abdominal distansiyon, gastrik rezidü, kusma, kanlı dışkılama, beslenme intoleransı gibi bulgular NEK'in klinik bulguları olarak kabul edilmektedir.

Dahil edilme kriterleri:

- 1- ≤ 34 gebelik haftasında bebek olmak
- 2- Klinik ve radyolojik bulgulara dayanarak NEK tanısı konulmuş olmak (modifiye Bell Kriterlerine göre)

Hariç tutulma kriterleri:

- 1- ≥ 35 gebelik haftasında bebek olmak
- 2- Doğuştan kalıtsal metabolik hastalığı olmak
- 3- Siyanotik doğuştan kalp hastalığı olmak
- 4- Koromozomal bozukluğu genetik olarak belirlenen dismorfik bebekler
- 5- Major konjenital anomali olmak
- 6- İmmün veya non-immün hidrops fetalis olmak

Tüm olguların gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları ve doğum şekli gibi karakteristik özellikleri ve maternal özellikleri (yaş, gebelikte hastalık) kaydedilecektir. NEK başlangıç zamanı, süresi ve beslenme biçimi değerlendirilecek. Çalışmamızda; klinik ve radyolojik bulgular, modifiye Bell Kriterlerine göre 3 evre, radyografi bulguları ve klinik bulguları (Abdominal distansiyon, gastrik rezidü, kusma, kanlı dışkılama, beslenme intoleransı) kaydedilecektir.

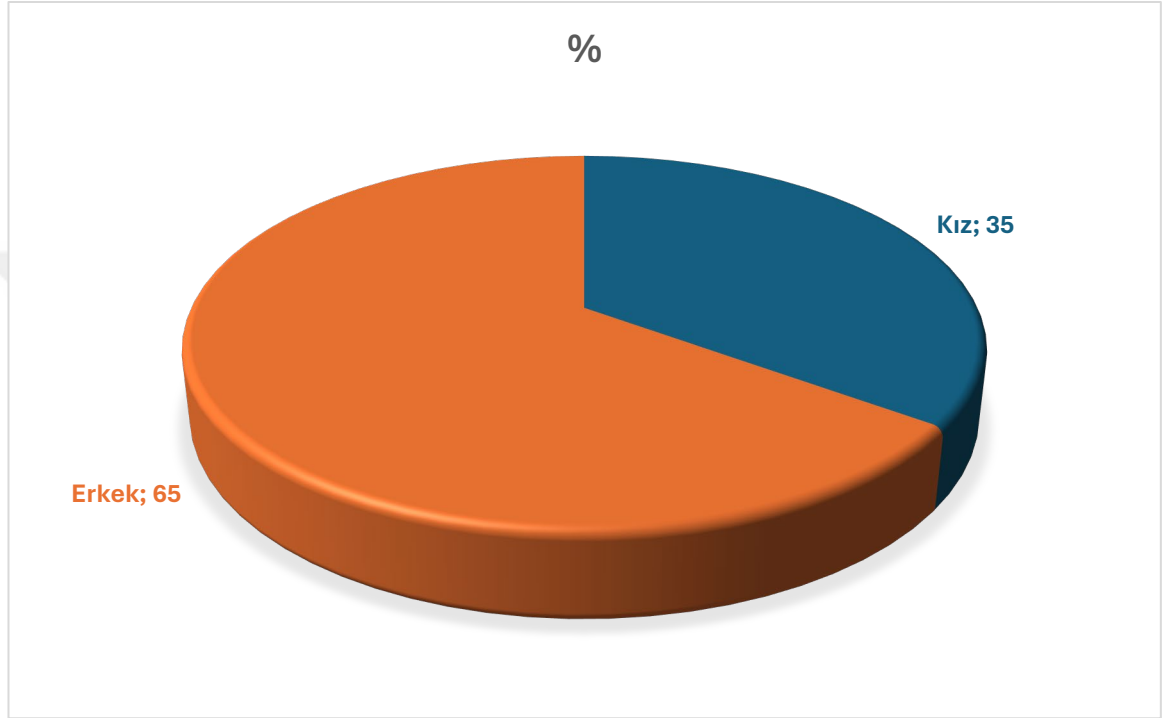
Laboratuvar incelemelerinde hematolojik parametreler, kan kültürü ve akut faz reaktanları (C-reaktif protein ve prokalsitonin) kullanılacaktır.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) programı kullanılarak yapılacak. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle saptanıp, normal dağılım gösteren sürekli ölçüm değişkenlerini ortalama (standart sapma) şeklinde, normal dağılıma uymayanlar ise median (min-max) şeklinde ifade edilecektir. Kesikli değişkenlerde yüzdeler hesaplanacak ve o şekilde verilecektir. İki grup arasında sayısal değişkenler karşılaştırılırken Student T testi veya Mann Whitnet U testi kullanılacak. Kategorik veriler kıyaslanırken Ki-kare testi kullanılacak. Ölçüm değişkenleri arasında korelasyon olup olmadığı normal dağılım gösterenler için Pearson'un korelasyon testiyle, normal dağılıma uymayanlar için Spearman korelasyon testiyle araştırılacak ve korelasyon katsayıları (r) hesaplanacaktır. Önem kontrolleri yapılacak. Korelasyon katsayılarının önem kontrolleri student's t testiyle test edilecektir. İstatistiksel önemlilik düzeyi (çift yönlü) $\alpha < 0,05$ olarak alınacaktır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda bir yıl içinde yatan 34 hafta ve altında toplam 470 hasta incelenmiş. Bu hastalardan NEK tanısı alan 80 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların %65 erkek ve %35 hasta kızdı (Şekil 1).



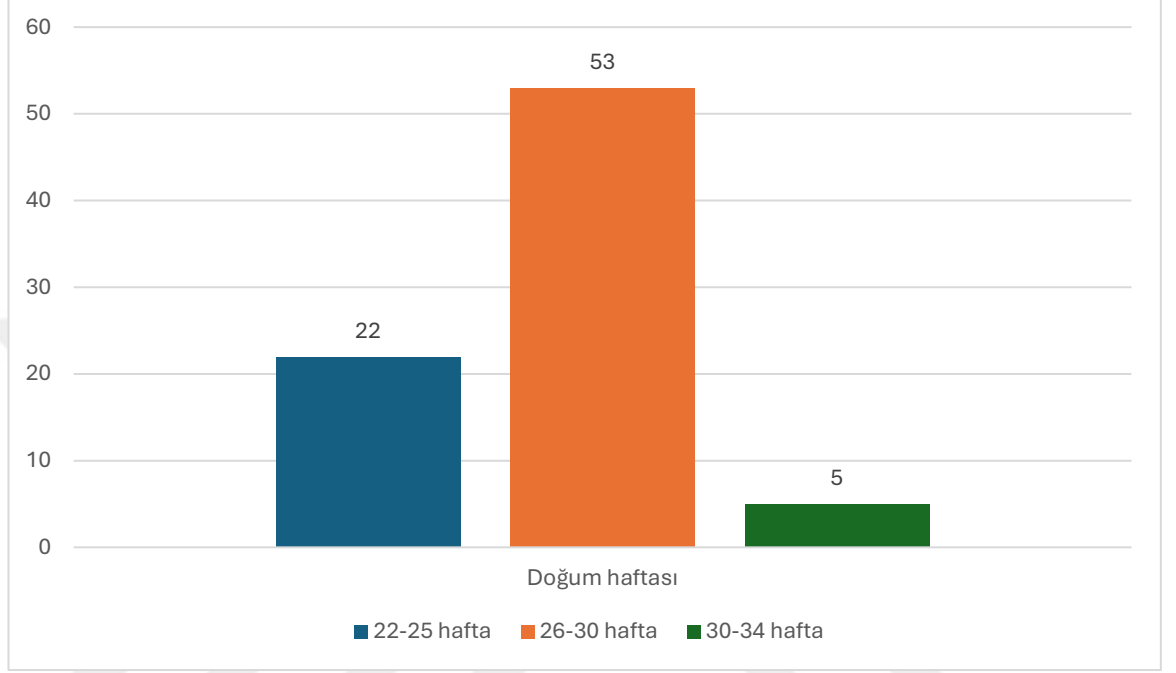
Şekil 1. Nekrotizan enterokolit tanısı konulan hastaların cinsiyetleri (n=80)

Nekrotizan enterokolit tanısı alana hastaların ortalama gebelik haftası 26 haftaydı, ortalama vücut ağırlığı ise 963 gramdı (Tablo 1).

Tablo 1. Nekrotizan enterokolit tanılı hastaların demografik özellikleri, n=80

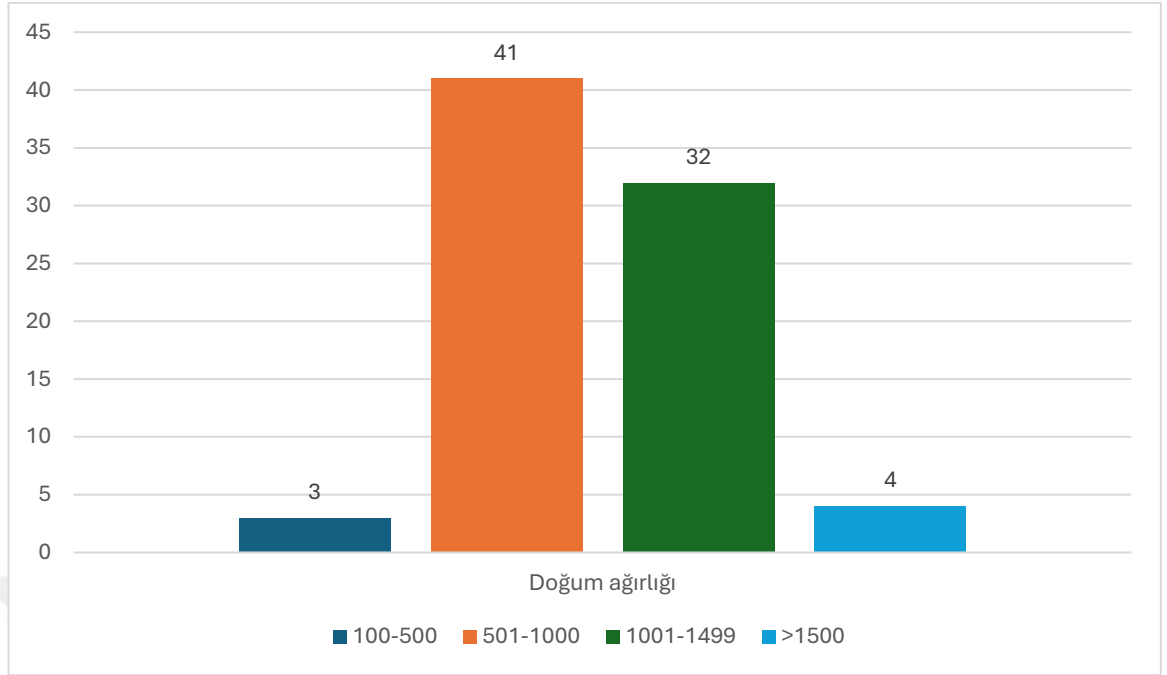
	Ortalama±SD	Medyan (min-max)
Gebelik haftası, hafta	26±2,21	26 (23-34)
Vücut ağırlığı, gram	963,05 ±5,46	910 (100-1850)

Nekrotizan enterokolit tanısı alan hastaların doğum haftasına göre dağılımına baktığımızda 22 hasta 22-25 gebelik haftasında, 53 hasta 26-30 hafta ve 5 hasta 30-34 haftaydı (Şekil 2).



Şekil 2. Nekrotizan enterokolit tanısı alan hastaların doğum haftasına göre dağılımı, (n=80)

Nekrotizan enterokolit tanısı alan hastaların doğum ağırlığına göre dağılımında 3 hasta 500 gramdan küçüktü, 41 hasta 501-1000 gram, 32 hasta 1001-1499 gram ve 4 hasta 1500 gramın altındaydı (Şekil 3).



Şekil 3. Nekrotizan enterokolit tanısı alan hastaların doğum ağırlığına göre dağılımı, n=80

Nekrotizan enterokolit tanısı alan hastaların biyokimya, tam kan ve koagülasyon parametrelerinin Tablo 2’de gösterilmiştir.

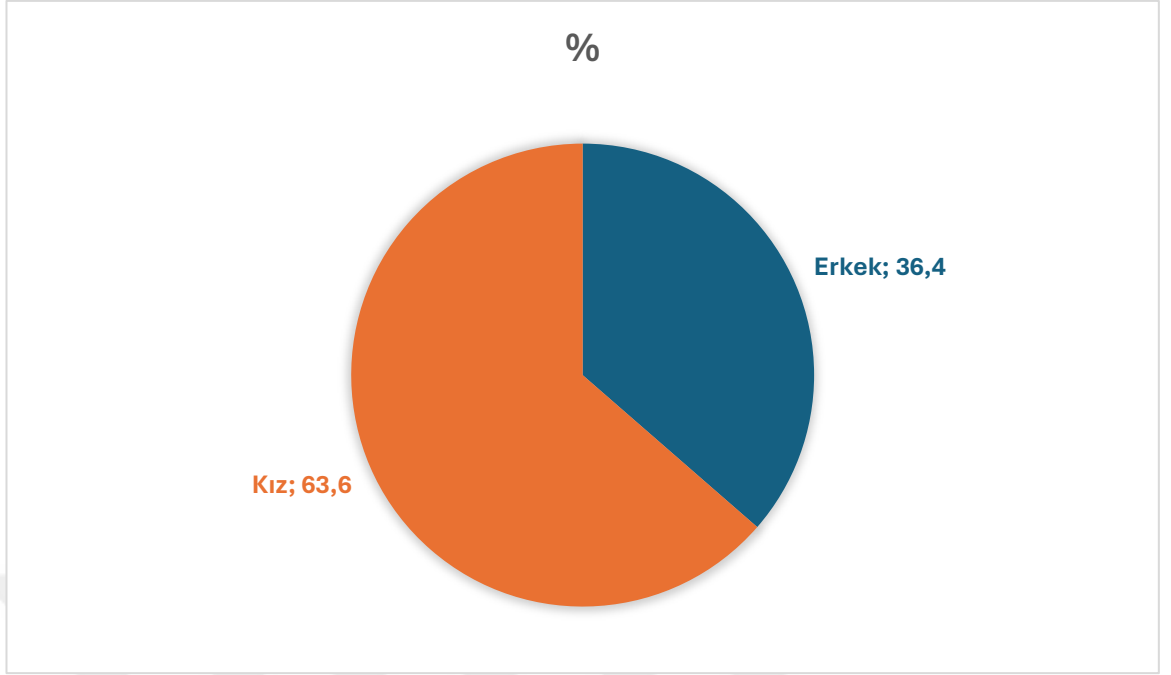
Tablo 2. Nekrotizan enterokolit tanısı alan hastaların biyokimya, tam kan ve koagülasyon parametrelerinin değerlendirilmesi

Parametre	Ortalama± SD	Medyan (min-max)
1. gün beyaz küre (10^3 / μ L)	10,25±5,52	9,21 (1,35-29,3)
7. gün beyaz küre, (10^3 / μ L)	10,02±5,76	9,86 (0,78-25,3)
1. gün hemoglobin, g/dL	12,01±2,6	11,8 (4,8-20,4)
7. gün hemoglobin	11,5±1,25	11,2 (5,1-16)
1. gün platelet (10^3 / μ L)	215±139,6	276 (6-676)

7. gün plt, 10³ /µL	276,62±160,86	132 (114-148)
1. gün sodyum, mEq/L	135±6,25	137 (115-148)
7. gün sodyum, mEq/L	137±06	138 (122-152)
1. gün APTT, sn	34,62±9,65	33,5 (17,5-66,6)
7. gün APTT, sn	32,4 ±9,6	30 (15-76)
1. gün PT, sn	15,10±3,86	13,6 (11-30)
7. gün PT, sn	13,6±2,45	2,3 (0,4-12,6)
1. gün laktat, mmol/L	3,36±2,29	2,3 (0,4-12,6)
7. gün laktat, mmol/L	3,30±4,21	1,7 (0,7-20)

Plt: trombosit, APTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, PT: protrombin zamanı

Nekrotizan enterokolit nedeniyle perfore olan hastaların dağılımında %63 ile kız hastalarda perforasyon daha fazla görülmüştü. Erkeklerin ise sadece %34'ü perfore olmuştu (Şekil 4).



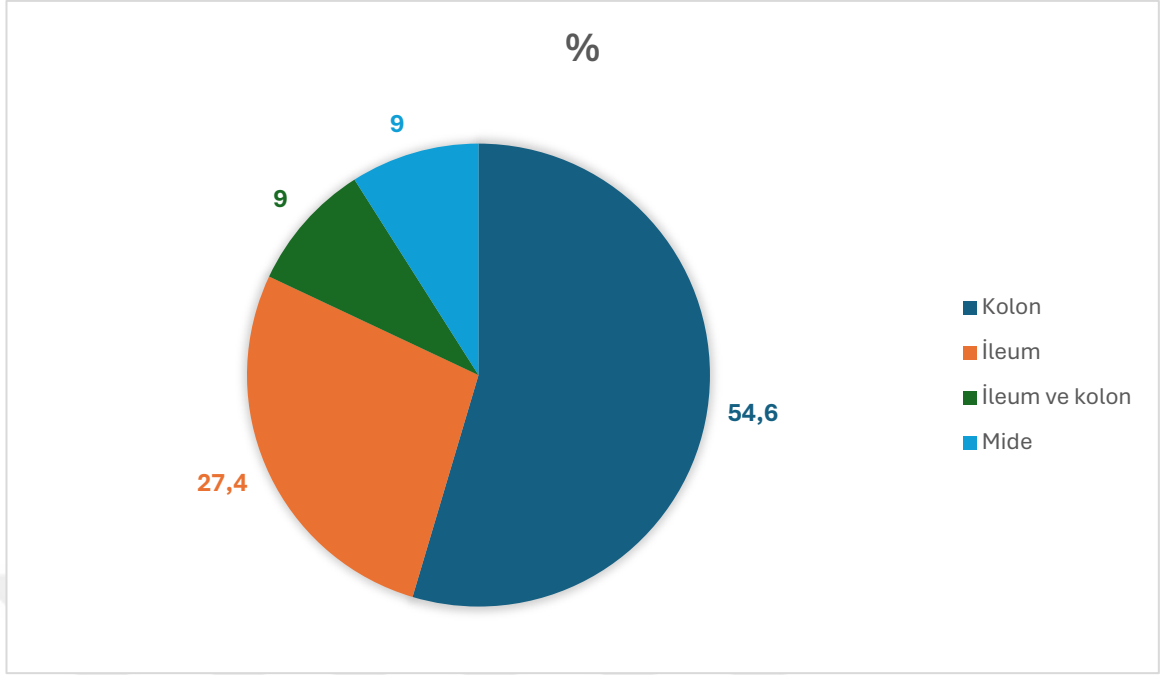
Şekil 4. Nekrotizan enterokolit nedeniyle perfore olan hastaların dağılımı

Perfore olan 11 hastanın demografik özellikleri Tablo 3'te verilmiştir. Bu hastaların ortalama gebelik yaşı 26 hafta ve ortalama doğum ağırlıkları 1020 gramdı.

Tablo 3. Perfore olan hastaların demografik özellikleri, n=11

Parametre	Ortalama±SD	Medyan (min-max)
Doğum haftası, hafta	26,8±2,1	26 (24-31)
Doğum kilosu, gram	1020,46±310,20	1080 (510-1580)

Perfore olan hastalarda %54 kolon, %27,4 ileumda, %9 hem ileum ve hem kolonda ve %9 hastada mide perforasyonu görülmüştü (Şekil 5).



Şekil 5. Nekrotizan enterokolit nedeniyle perforasyon bölgeleri

Nekrotizan enterokolit nedeniyle perfore olan hastaların sağ kalım ile doğum ağırlığı ve haftası arasındaki ilişki Tablo 4’te özetlenmiştir. Ölen olan hastaların medyan gebelik yaşı 26 hafta ve ortalama doğum ağırlıkları 1120 gramdı.

Tablo 4. Nekrotizan enterokolit nedeniyle perfore olan hastaların sağ kalım ile doğum ağırlığı ve haftası arasındaki ilişki

Parametre	Eks olan (n=3)	Sağ (n=8)	p
Doğum haftası, hafta, medyan (min-max)	26 (25-30)	26 (26-31)	0,81
Doğum ağırlığı	1120 (670-1210)	1010 (515-1580)	0,82

Nekrotizan enterokolit tanısı alan hastalarda perforasyonla ve perforasyon olmayanlar ile doğum ağırlığı ve haftası arasındaki istatistiksel ilişki Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. Nekrotizan enterokolit tanısı alan hastalarda perforasyonla doğum ağırlığı ve haftası arasındaki ilişki

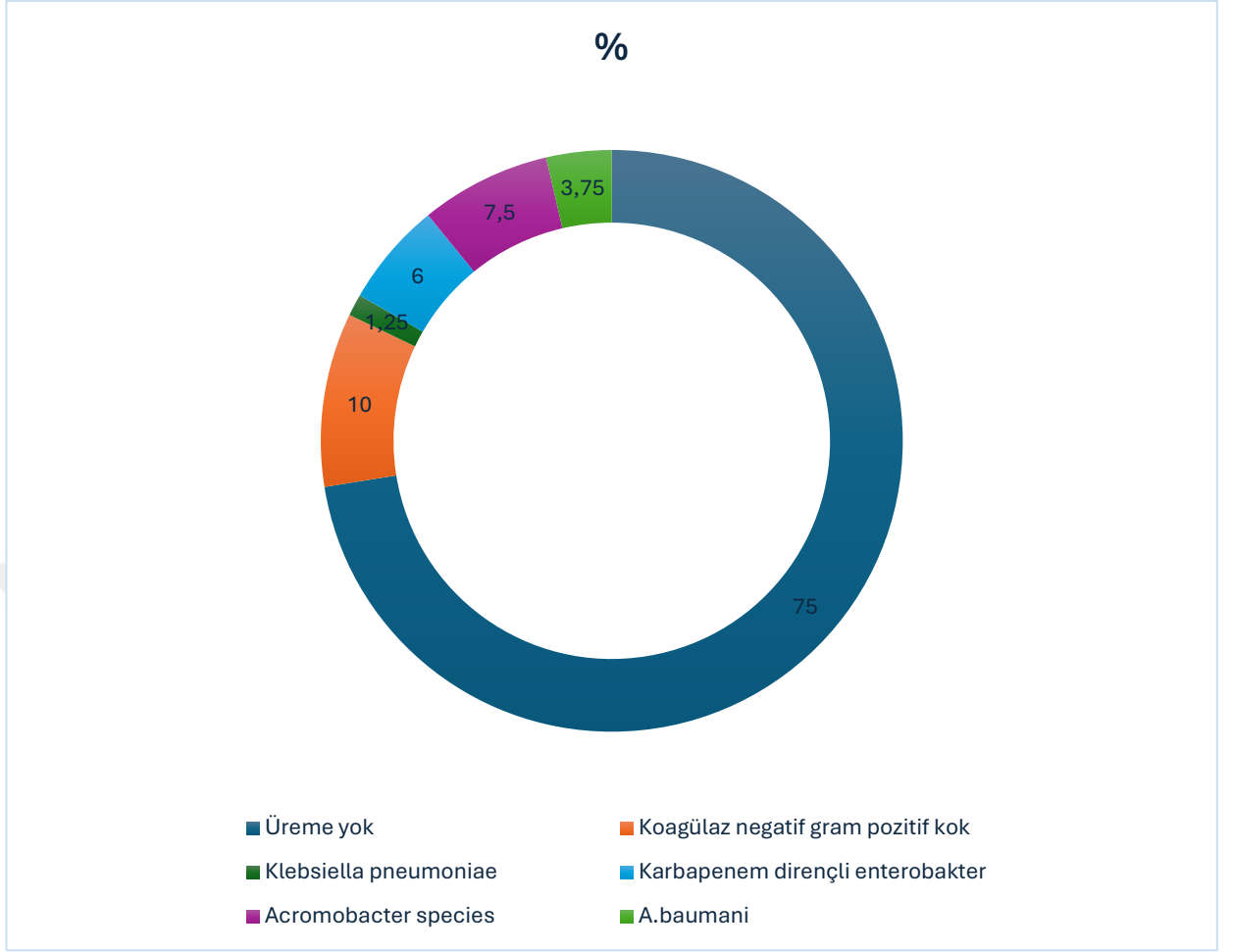
Parametre	Perfore olan (n=11)	Perfore olmayan (n=69)	p
Doğum haftası, hafta, medyan (min-max)	26,8±2,1	27±2,2	0,96
Doğum ağırlığı	1020,46±310,20	960,52 ±339,6	0,84

Nekrotizan enterokolit tanısı alan hastalarda sağ kalım ile doğum ağırlığı ve haftası arasındaki ilişki istatistiksel ilişki Tablo 6’te verilmiştir.

Tablo 6. Nekrotizan enterokolit tanısı alan hastalarda sağ kalım ile doğum ağırlığı ve haftası arasındaki ilişki

Parametre	Ex olan (n=3)	Sağ (n=77)	p
Doğum haftası, hafta, medyan (min-max)	27±3	26±3,1	0,69
Doğum ağırlığı	811±387,43	960,52 ±339,6	0,72

Nekrotizan enterokolit tanısı alan hastalarda kan kültüründe en fazla üreyen bakteri %75 ile kagülaz negatif stafilokoklar olmuştur (Şekil 6).



Şekil 6. Nekrotizan enterokolit tanısı alan hastalarda kan kültüründe üreyen bakterilerin oranı

5. TARTIŞMA

Nekrotizan enterokolit, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (203). NEK'in büyük çoğunluğu (>%90) erken doğmuş bebeklerde, özellikle de çok düşük doğum ağırlığına sahip olanlarda (<1500 g) meydana gelir (204). NEK görülme sıklığı doğumdaki gebelik yaşı ile ters orantılıdır ve NEK'in başlangıcına kadar geçen süre daha prematüre bebeklerde daha uzundur (205-206). Çalışmamızda, 2023 yılı içerisinde yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan ve NEK tanısı alan prematüre bebeklerde intestinal perforasyon ve mortalitenin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Nekrotizan enterokolitte klinik tablo sinsi veya aniden ortaya çıkabilir ve apne, karın şişliği ve kanlı dışkılarından bağırsak delinmesi, peritonit, sepsis, şok ve ölüme kadar değişir. Şiddeti genellikle “tıbbi” ve “cerrahi” NEK olarak kategorize edilir. Tıbbi NEK, destekleyici klinik yönetimi içerir ve enteral beslenmenin durdurulmasını ve parenteral beslenmenin sağlanmasını, nazogastrik aspirasyon yoluyla bağırsak dekompresyonu ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin ampirik uygulanmasını içerir (207). Bağırsak perforasyonunu düşündüren bir pnömoperitoneumu tanımlamak için düz radyografiler yapılır. Bu ciddi vakalarda cerrahi tedavi genellikle peritoneal drenaj yerleştirilmesi veya olası barsak rezeksiyonu ve perkütan ostomi yerleştirilmesiyle birlikte keşif amaçlı laparotomiden oluşur. Ameliyat gerektiren NEK'li bebeklerde kısa bağırsak sendromu gelişebilir ve malabsorbsiyon ve büyüme eksiklikleri için uzun süreli beslenme tedavisi gerekebilir (208). Belki de en rahatsız edici olanı, NEK'ten iyileşen bebeklerin serebral palsi ve bilişsel bozukluk dahil kötü nörogelişimsel sonuçlar açısından yüksek risk altında olmasıdır (209).

Nekrotizan enterokolit, geniş bir şiddet spektrumunda görülen ve prematürelikle güçlü bir şekilde ilişkili olan gastrointesinal yolunun inflamatuvar bir durumudur. Prematüre bebeklerin hayatta kalma oranının artmasıyla, artık her zamankinden daha fazla sayıda popülasyonda NEK gelişme riski bulunmaktadır. Bir çalışmada NEK, tüm yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışlarının %1-7'sinden sorumludur ve yaklaşık 1000 canlı doğumda 1-3'ünde teşhis edilir (210,211). Çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 g) bebeklerde görülme sıklığı yaklaşık %10'a (%2-22)

yükselir (212,213). NEK'in epidemiyolojisi üzerine önceki yayınlar bizim çalışmamız ile benzer şekilde, NEK ile ilişkili en önemli faktörün düşük doğum ağırlığı olduğu gösterilmiştir.

Nekrotizan enterokolit, prematüre doğan yenidoğanlarda sık görülen ve yaşamı tehdit eden bir gastrointestinal hastalıktır. NEK, genellikle ince ve kalın bağırsakların nekrozuna yol açarak, hastalarda ciddi morbidite ve mortaliteye neden olur (207). Özellikle 1500 gramdan daha düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerde NEK riski artmaktadır (214).

Nekrotizan enterokolitin görülme sıklığı, gebelik haftası ile ters orantılıdır (215). Örneğin, 28. haftadan önce doğan bebeklerde NEK riski %5-10 olarak bildirilmiştir (216). Bu çalışmamızda, 32 gebelik haftasının altında yatan 241 hastadan 86'sında (%36) NEK tanısı konmasını ortaya koymaktadır. Bu sonuç, NEK'in prematüre bebekler için önemli bir risk faktörü olduğunu doğrulamaktadır. Çalışmamızda da gebelik haftası doğum ağırlığı ile NEK görülme sıklığı literatürde belirtildiği gibi ters orantılıydı.

Nekrotizan enterokolit, gastrointestinal yolunun multifaktöriyel inflamatuvar bir hastalığıdır. Kesin etiyolojisi bilinmemekle birlikte, tetikleyici faktörler arasında genellikle neonatal hipoksi, konjenital kalp hastalığı veya solunum sıkıntısı sendromu şeklinde iskemik bir hasar ve enteral beslenmeye başlanmasıyla birleşen bozulmuş bir bağırsak bariyer fonksiyonu ile birlikte bağırsak kolonizasyonu bulunur. Formülle beslenen bebeklerde nekrotik enterokolit insidansı daha yüksektir ve bu da anne sütündeki immünolojik ve anti-inflamatuvar bileşenlerin koruyucu faktörler olduğunu düşündürmektedir (217,218). Bu nedenle, nekrotik enterokolit etiyolojisini açıklamak için olası bir birleştirici teori, olgunlaşmamış bir bağışıklık sistemi, gelişmemiş bir gastrointestinal mukozal bariyer ve bağırsak kolonizasyonu ile birlikte azalmış bağırsak hareketliliğinin ilerleyici inflamasyon ve bakteriyel istila üretmek için bir araya geldiğini ve nekroza yol açtığını ileri sürmektedir (219).

Hafif, ilerleyici olmayan nekrotik enterokolit cerrahiye gerek kalmadan destekleyici bakımla etkili bir şekilde yönetilebilir. Ancak etkilenen bebeklerin yaklaşık %50'si acil cerrahi müdahale gerektiren ciddi bir hastalığa ilerleyecektir.

Ameliyat için çok az kesin endikasyon ve klinik karar vermeyi bilgilendiren sınırlı prospektif veri ile, ilerleyici hastalığı olan bebekler için en uygun yaklaşım konusunda bir fikir birliği oluşmamıştır. Mevcut tanı çalışmalarının ve cerrahi tekniklerin faydaları ve sınırlamalarının anlaşılması, bu bebeklere bakan uygulayıcı için değerlidir.

Erken nekrotizan enterokolitin klinik belirtileri nonspesifiktir ve neonatal sepsis belirtileriyle örtüşür ve kendiliğinden oluşan bağırsak perforasyonu ile daha fazla karıştırılabilir. Nekrotizan enterokolitin en erken belirtileri arasında letarji, karın şişkinliği ve yüksek gastrik rezidüler veya kusma bulunur. Dışkıda kan, nekrotizan enterokolitli bebeklerin %25-63'ünde hastalığın ilk belirtisidir. İleri hastalığın klinik belirtileri arasında hayati belirti instabilitesi, karın duvarı eritemi, ödemi veya krepitasyon, peritonit, elle tutulabilen karın kitlesi veya ara sıra bağırsak perforasyonunu düşündüren renk değiştirmiş skrotum bulunur (220).

Nekrotizan enterokolite özgü laboratuvar bulguları nonspesifiktir, ancak uygun klinik ve radyografik belirtilerle birlikte hastalığın oldukça belirgin belirtileri olabilir. Genellikle nötropeni, trombositopeni ve metabolik asidoz üçlüsü görülür. Bir çalışmada, NEK'li bebeklerin %37'sinde 1500 hücre/mm³'ten daha az mutlak nötrofil sayısının bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca, daha düşük nötrofil sayısına sahip bebeklerin daha kötü sonuçları olmuştur. Trombositopeni, etkilenen bebeklerin %65-90'ında bulunan hassas ancak spesifik olmayan bir NEK belirteçidir (221). Metabolik asidoz da spesifik olmayan bir bulgudur, ancak muhtemelen hem intestinal hem de sistemik hipoperfüzyonun sonuçlarını yansıtır. Bu temel hematolojik çalışmalara ek olarak, hem plazma C-reaktif protein hem de dışkı azaltıcı maddeler genellikle NEK tanısına yardımcı olur. Ne yazık ki, hiçbir laboratuvar sonucu kombinasyonu NEK tanısını doğrulamak veya cerrahi müdahale için mutlak bir endikasyon olarak hizmet etmek için yeterince spesifik değildir.

NEK tanısı alan prematüre bebeklerde klinik izleme son derece önemlidir. Beyaz küre sayısındaki artış, laktat seviyesinin yükselmesi gibi biyokimyasal parametreler, hastalığın ciddiyetini gösteren önemli göstergelerdir (222). Çalışmamızda, ilk gün beyaz küre ortalaması 10,25 /mm³ (103/μL) olarak belirlenmiştir. Bu durum, olası bir bakteriyel enfeksiyonun varlığını

düşündürmektedir. Erken tanı koyma ve uygun tedavi yöntemlerinin uygulanması, bu tür durumların mortalitesini azaltma potansiyeline sahiptir (223).

İki görünüm karın radyografisi (sırtüstü ve sol lateral dekubitus) NEK'nin klasik tanısal bulgularını verir. İleus ile uyumlu genel bağırsak dilatasyonu NEK'li bebeklerin neredeyse %100'ünde görülür ve genellikle hastalık sürecinin erken evresinde mevcuttur. Uygun klinik ortamda pnömatozis intestinalis patopnömonik olarak kabul edilir, ancak çok geçicidir ve şiddetli hastalığı olanların %14'üne kadarında bulunmayabilir. Portal venöz gaz, kötü sonuçlarla ilişkili ileri hastalığın uğursuz bir işaretidir ve NEK'li bebeklerin yaklaşık %10-30'unda radyografide görülür (224,225). Asit, periferik opaklaşma ile çevrili merkezi olarak genişlemiş bağırsak kıvrımları ("yüzen bağırsak") veya gazsız, şişmiş bir karın olarak ortaya çıkar ve perforasyona işaret eder. Lateral dekübit filminde serbest hava veya sırtüstü radyografide "futbol işareti" (falsiform ligamentin ana hatları) da perforasyona işaret eder. Ancak, ameliyatta perforasyonu doğrulanan bebeklerin yalnızca yaklaşık %60'ında ameliyat öncesi görüntülemeye serbest hava olacaktır.

Üst gastrointestinal kontrast çalışmaları, NEK tanısını doğrulamada yararlı olabilir, ancak akut durumda önerilmez. Kontrastlı gastrointestinal çalışmalar, akut hastalığın çözülmesinden sonra bağırsak darlıklarını belirlemek için daha yaygın olarak elde edilir. Akut durumda, NEK'yi düşündüren bulgular arasında kalınlaşmış bağırsak duvarı, düzensiz bağırsak mukozası veya pnömatozis intestinalis bulunur. NEK şüphesi olan bebeklerde, perforasyon varsa baryum peritonit riski göz önüne alındığında, baryum kontrastından kaçınmak için dikkatli olunmalıdır. Kontrastlı lavmanlar, rektosigmoid perforasyon riski ve ileoçekal valfe yakın hastalığı tespit etme yeteneğinin sınırlı olması nedeniyle akut hastalık durumunda kaçınılmalıdır.

Ultrasonografi, ara sıra NEK tanısında kullanılan yardımcı bir radyografik teknik olarak ortaya çıkmıştır. Ultrasonografinin temel faydası, parasentez için intraabdominal sıvıyı tespit etme ve lokalize etme yeteneğidir. Ayrıca portal venöz gaz, pnömatozis intestinalis, bağırsak duvarının incilmesi veya bağırsak perfüzyonunun azalmasının belirlenmesinde de kullanılabilir (96). Faingold ve arkadaşları 2005 yılında, ultrasonografinin (abdominal radyografiye kıyasla) bağırsak hipoperfüzyonunun Doppler ile belirlenen alanlarına dayanarak şüpheli

NEK'li bebeklerde bağırsak nekrozunu teşhis etmede üstün bir yeteneğe sahip olduğunu bildirmiştir (226). Ultrasonografinin yararlılığı, hem ultrasonografi de portal venöz gaz hem de abdominal radyografide pnömatozis intestinalis mevcut olduğunda nekrotik enterokolit için %89'luk birleşik tanı duyarlılığı gösteren 2011 yılında yapılan bir çalışmayla desteklenmiştir. Bu iki modalitenin bağımsız olarak kullanılması durumunda duyarlılıklar sırasıyla %82 ve %75 olmuştur (227). Ne yazık ki, bu teknoloji gözlemciler arası değişkenlik ve yerinde teknisyen bulunması nedeniyle sınırlı olmaya devam etmektedir.

Parasentez, intestinal gangren veya perforasyon için klinik şüphe yüksek olduğunda ancak doğrulayıcı laboratuvar veya radyografik bulgular eksik olduğunda yapılan ek bir çalışmadır. Şu anda parasentez için kesin bir endikasyon yoktur. Parasentez, bebek kısmi lateral dekubitus pozisyonundayken yatağın başında yapılır. İğne aspirasyonu lokal anestezi altında yapılır. Pozitif test, Gram boyamada bakteri içeren 0,5 mL'den fazla serbest akan kahverengi veya sarı sıvı olarak tanımlanır. Nekrotizan enterokolit bağırsak iltihabına ve bağırsak nekrozuna yol açabilir (228). Şu anda, nekrotik enterokolit tanısının doğrulanması karmaşıktır ve iyi özgüllüğe ve yüksek duyarlılığa sahip klinik tanı göstergelerinden yoksundur. Genellikle aşağıdaki klinik belirtilerin bir kombinasyonu gereklidir. Ani başlangıçlı beslenme intoleransı, karın şişkinliği, kanlı dışkı ve preterm bebeklerde sepsis belirtileri (yani kalp hızı, solunum hızı, sıcaklık ve kan basıncındaki değişiklikler) (229). Ardından, rutin kan testlerindeki C-reaktif protein ve prokalsitonin değerleri; kan gazı analizinde ve elektrolitlerde asit replasmanı, pıhtılaşma ve kan, idrar, dışkı ve beyin omurilik sıvısı kültürü sonuçları patogeneizde dikkate alınır. Nekrotik enterokolitin güncel ve yaygın olarak kullanılan klinik evrelemesi, çocuğun klinik ve radyolojik belirtilerini entegre eden ve nekrotik enterokolitleri şiddete göre evre I, II ve III olarak sınıflandıran Bell ölçeğidir (230).

Bell ve meslektaşları 1978 yılında, bebekleri hastalığın 3 evresinden birine ayıran bir dizi klinik ve radyografik kriter önerdiler: evre I, şüpheli hastalık; evre II, cerrahi müdahaleye gerek kalmadan doğrulanmış hastalık; evre III, operasyon gerektiren kangrenli bağırsak (231). Bell kriterleri 1987'de alt evreleri de içerecek şekilde değiştirildi ve bugün hala ilk klinik yönetimi yönlendirmek için kullanılmaya devam etmektedir (232). Ancak bu kriterlerin, hafif hastalığı olan bebeklerin

hangilerinin ameliyat gerektirecek şekilde ilerleyeceğini tahmin etme yeteneği sınırlıdır. Bu prognostik yeteneğin eksikliği, evre I veya evre II hastalığı olan tüm bebekler için yakın YYBÜ takibine ve seri laboratuvar ve radyografik incelemelere yol açar. Bu tür (şu anda gerekli olan) yetersizlikler, NEK'li bebeklerin yönetimi için klinik algoritmaya gelişmiş tanı ve prognostik araçların dahil edilmesi ihtiyacını desteklemektedir.

Evre I'de (şüpheli evre), çocuklarda hafif bağırsak semptomları, spesifik olmayan sistemik semptomlar ve radyografik değişiklikler görülür. Evre II'de (doğrulanmış evre), çocuğun sistemik semptomları kötüleşir, belirgin karın şişkinliği, karın basıncı ve karın duvarı ödemi, metabolik asidozlu trombositopeni ve röntgenlerde bağırsak duvarının tipik pnömatozisi görülür. Çocuk daha sonra nazogastrik dekompresyon, intravenöz sıvılar ve geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilir. Tıbbi tedavi açısından, Bell evre I ve II toplu olarak "tıbbi NEK" evresi olarak da adlandırılır. Evre III'te (ilerleyen evre), çocukta peritonit ve hipotansiyon gelişir, evre II semptomları kötüleşir, metabolik asidoz ve şiddetli vakalarda şok, görüntülemelerde pnömoperiton, çoklu organ yetmezliği ve kritik derecede hasta çocuklarda bağırsak perforasyonu görülür (233). Bell evre I veya II'li bebekler başlangıçta ameliyat olmaksızın yönetilir. Tedavi, enteral beslenmenin kesilmesi, gastrik dekompresyon, ampirik antibiyotik kapsamı ve sık klinik muayenelerden oluşur. Ek olarak, her 6-8 saatte bir seri 2 görünüm abdominal radyografi ve laboratuvar testleri (biyokimya, tam kan sayımı ve arteriyel kan gazı) elde edilir. Antibiyotik seçimi lokla florasına ve hastane antibiyogramlarına bağlıdır, ancak tipik olarak bir penisilin (ampisilin), bir aminoglikozit (gentamisin) ve anaerobik kapsama sahip bir ajandan (metronidazol) oluşur. Koagülaz negatif stafilokokların dirençli suşlarının artan yaygınlığı, bazılarını daha geleneksel bir penisilin türevi yerine vankomisin ile ampirik olarak tedavi etmeye yöneltmiştir. Evre III hastalığa ilerleme olmadığında, antibiyotiklere 7-14 gün devam edilir ve toplam parenteral beslenme başlatılır. Gastrik tüp çıkışı azaldıkça enterik beslenmeye yavaşça devam edilir. Enteral beslenmeye başlandıktan sonra dışkıda gizli kan ve indirgeyici maddeler test edilir, bunlardan herhangi biri mevcutsa bağırsak istirahatine geri dönülmesini sağlamalıdır. Evre III NEK'li çocuklarda acilen ameliyata ihtiyaç duyulduğu açıktır, bu çocukların %20-50'si ameliyata alınmaktadır (234). Uzun bir bağırsak parçası

çıkarılır ve bu da KBS yatkın hale getirir. KBS'li çocuklar uzun süreli parenteral beslenmeye ihtiyaç duyar, bu da, bağırsak yapılarının anormal gelişimi, pulmoner sekeller ve inflamatuvar kaskad yanıtın neden olduğu kolestatik karaciğer hastalığı dahil olmak üzere komplikasyon riskini artırır (235). Ek olarak, ameliyat NEK mortalitesini %3'ten %30'a çıkarır (236).

Hastanede kalış süresi, tüm doğum ağırlığı gruplarında NEK'li yenidoğanlar için önemli ölçüde daha uzundur. Çalışmalarda cerrahi ve tıbbi olarak tedavi edilen NEK arasında ayırım yapılmamaktadır (213). Stoll ve arkadaşlarının çalışmasında (237), NEK'li yenidoğanların %45'i 1000 g'dan azdı ve cerrahi NEK'li yenidoğanların %61'i 1000 g'dan azdı. Veriler, NEK tedavisi için ameliyat gerektiren preterm yenidoğanların, tıbbi olarak yönetilebilenlerden farklı olduğunu göstermektedir. Daha küçük, erken doğmuş prematürelerde, doğumdan sonraki ilk gün daha sık mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç duymaktadırlar. Bu da daha hasta olduklarını göstermektedir. Genel olarak, bu bebeklerin sonuçları tıbbi olarak tedavi edilenlerden daha kötüdür. Bu farklılıklar sonucunda, daha önce NEK olarak adlandırılan hastalığın geniş spektrumunu tanımlamak için yeni bir terminoloji setine ihtiyaç duyulduğu ileri sürülmektedir. Görünüşe göre, cerrahi NEK, tıbbi olarak yönetilebilen NEK'ten ayrı olarak değerlendirilmeli ve izole spontan bağırsak perforasyonu ayrı ve farklı bir tanı olarak düşünülmelidir.

Nekrotizan enterokolit için gerçekleştirilen standart operasyon, gangrenli bağırsağın rezeksiyonu ve enterostomi oluşumu ile laparotomidir. Bu prosedür, karın cerrahisinin en temel prensiplerine uymaktadır. Nekrotik dokunun çıkarılması, proksimal lümenal akımın yönlendirilmesi ve aktif enfeksiyon veya kontaminasyon durumunda anastomozdan kaçınılmasıdır. Ancak, yüksek stoma komplikasyon oranları ve bağırsak uzunluğunun korunması gerekliliği, bu prensiplere meydan okuyan yeni tekniklerin geliştirilmesine yol açmıştır. Son yıllarda primer anastomozlu rezeksiyon, rezeksiyonsuz proksimal jejunostomi, “yama, drenaj ve bekleme” tekniği ve “klips ve geri bırakma” tekniğini açıklayan bildiriler yayınlanmıştır (238,239). Hangi operasyonun gerçekleştirileceğine karar vermek (fokal, multisegmental veya panintestinal) genellikle cerrahın kişisel deneyimine ve eksplorasyonda bulunan hastalığın derecesine bağlıdır.

Fokal hastalık, toplam bağırsak uzunluğunun %25'inden daha azını içeren gangrenli bağırsağın tek bir kesiti olarak tanımlanır ve NEK'li bebeklerin %30'unda laparotomide bulunur. Bu ortamda gerçekleştirilen standart operasyon enterostomi oluşumuyla rezeksiyondur. Laparotomi, transvers supraumblikal kesi yoluyla gerçekleştirilir. Etkilenen bağırsak, proksimal yönlendirici ostomi ve distal mukus fistülü oluşturularak rezeke edilir. Stomalar laparotomi kesisi yoluyla dışarıya açılabilir veya inflamatuvar mezenterik bağlama buna izin vermiyorsa, stoma oluşturmak için yeni bir kesi oluşturulur. Bağırsak genellikle kesik dikişlerle fasyaya sabitlenir ve stomayı "olgunlaştırmak" için hiçbir girişimde bulunulmaz. Bağırsak devamlılığının yeniden sağlanması, akut hastalığın şiddetine ve yaygınlığına bağlı olarak iyileşmeden 4-8 hafta sonra gerçekleştirilir.

Enterostomili bebeklerin, ne yazık ki %23-34'ünde cilt sokoriasyonu, stoma darlığı, retraksiyonu veya prolapsusu, peristomal herni, yara enfeksiyonu veya fistülü ve uzun süreli TPN bağımlılığı gibi stomayla ilgili komplikasyonlar olacaktır (240). Birincil anastomozlu rezeksiyon bu stomayla ilgili komplikasyonları önler ve seçili klinik durumlarda ilk cerrahi teknik olarak daha yaygın olarak kabul görmektedir. Randomize kontrollü çalışmalar mevcut olmasa da, retrospektif çalışmalar birincil anastomozlu rezeksiyondan sonra %76-85 genel sağ kalım bildirirken, enterostomili rezeksiyondan sonra %39-50 sağ kalım bildirmektedir.

İlerleyen nekrotizan enterokolit durumunda, ameliyat yönetiminin amacı bağırsak uzunluğunu koruyarak kangrenli bağırsağı çıkarmaktır. Ameliyat, kangrenli bağırsak mevcut olduğunda ancak henüz perforasyon oluşmadığında ideal olarak gerçekleştirilir. Ne yazık ki, bu fırsat penceresini güvenilir bir şekilde tanımlayabilecek klinik belirtiler, laboratuvar değerleri veya radyografik bulguların bir kombinasyonu yoktur.

Pnömoeritoneum, ameliyat için yaygın olarak kabul görmüş tek mutlak endikasyondur. Ne yazık ki, bu bulgu yalnızca perforasyon meydana geldikten sonra ortaya çıkar ve daha önce belirtildiği gibi, operasyonda perforasyon doğrulanmalarının yalnızca yaklaşık %60'ında mevcuttur. Operasyon için göreceli endikasyonlar arasında, optimal tıbbi tedaviye rağmen devam eden klinik bozulma, portal venöz gaz, asit, pozitif parasentez, sabit bağırsak halkası (24 saat boyunca radyografide

genişlemiş bir bağırsak halkasının aynı görünümü), muayenede karın hassasiyeti, karın duvarı eritemi ve ilerleyici trombositopeni yer alır.

Nekrotizan enterokolit tanısı alan hastaların %13'ünde intestinal perforasyon gözlemlenmiştir. Perforasyon, genellikle cerrahi müdahale gerektiren bir durumdur ve mortalite ile doğrudan ilişkilidir (241). Çalışmamızda, perforasyon gelişen hastalarda mortalite oranı %27 olarak saptanmıştır. Literatürde, NEK'li bebeklerin %20-50'sinde cerrahi müdahale gerektiği bildirilmiştir (242).

Perforasyonun en sık görüldüğü bölgeler arasında çıkan kolon ve terminal ileum bulunmaktadır (243). Çalışmamızda, 8 hastada çıkan kolon, 3 hastada terminal ileumda, 1 hastada hem ileumda hem de çıkan kolonda ve 1 hastada midede perforasyon saptanmıştır. Bu bulgular, NEK'in klinik seyrinin çeşitliliğini ve cerrahi müdahale gerektiren durumların yaygınlığını göstermektedir.

Ağır hasta bir yenidoğanı ameliyat etmenin risklerini ve faydalarını tartmak zordur, özellikle kurtarılamaz bağırsağın iyileşme potansiyeli olan bağırsaktan ayrılması her zaman kesin bir cerrahi karar olmadığı için. Pnömoperiton acil cerrahi müdahale için mutlak bir endikasyondur ve cerrahi eksplorasyon için göreceli endikasyonlar arasında nekrotik bağırsağı gösteren dirençli trombositopeni, asidoz veya şok yer alır. Sabit bir döngü veya portal venöz hava gibi diğer radyografik bulgular, cerrahi müdahalenin göstergeleridir. Ameliyat için en uygun zaman, bağırsağın geri dönülemez biçimde nekrozundan sonra, ancak tahmin edilmesi zor olan perforasyondan önceki zamandır (130). Bazı klinisyenler, erken cerrahi müdahalenin, kötü nörogelişimsel sonuçlardan sorumlu olan inflamatuvar durumu hafifletebileceğini düşünmektedir (244). Cerrahi tedavi seçenekleri arasında primer peritoneal drenaj ve/veya tanısal laparotomi yer alır. Çalışmalar bir yaklaşımın diğerine göre tutarlı faydalarını göstermede başarısız olmuştur (246). Laparotomi ile tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında drenajla tedavi edilen bebeklerde daha kötü nörogelişimsel sonuçlar kaydedilmiştir, ancak bu laparotomiye engelleyen altta yatan klinik koşulları yansıtır olabilir (118). Ne olursa olsun, NEK'i cerrahi olarak tedavi eden aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekler, hem kısa vadeli hem de uzun vadeli sonuçlar açısından yalnızca tıbbi tedaviye ihtiyaç duyanlara göre daha kötü durumda görülmektedir (119).

Moss ve arkadaşları (246) 2006 yılında, NEK'ye bağlı bağırsak perforasyonu olan 117 çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 g) bebekte periton drenajını laparotomi ile karşılaştıran çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışmanın sonuçlarını bildirmiştir. Araştırmacılar 90 günlük mortalitede (%34,5'e karşı %35,5; P 5 ,92), 90 günlük TPN bağımlılığında (%47,2'ye karşı %40,0; P 5 ,53) veya ortalama hastanede kalış süresinde (126 58'e karşı 116 56 gün; P 5 ,43) hiçbir fark bulamadılar. Alt grup analizi, 1000 g'dan az ağırlığa sahip veya kan pH'ı 7,30'dan düşük olan bebekler için tedavi grupları arasında mortalite veya TPN bağımlılığında bir fark ortaya koymamış ve periton drenajının daha küçük, daha hasta bebeklerde laparotomiden üstün olduğuna dair inanca karşı çıkmıştır. Bu çalışma, ciğer açıcı ve önceki raporlara göre metodolojik olarak üstün olmasına rağmen, 130 hasta kayıt hedefine ulaşamamıştır ve bu nedenle yalnızca 0,77 güçte %50'den %25'e bir mortalite azalması tespit edebilmiştir.

Periton drenajını laparotomi ile karşılaştıran ikinci bir randomize kontrollü çalışma Rees ve arkadaşları (247) tarafından 2008'de bildirilmiştir. Radyografide pnömoperiton bulunan son derece düşük doğum ağırlıklı (<1000 g) altmış dokuz bebek kaydedilmiştir. Önceki denemeye uyumlu olarak, Rees ve meslektaşları sırasıyla PPD ve laparotomi arasında 1 aylık ölüm oranında (%34,3'e karşı %24,2; P 5 .4) veya 6 aylık ölüm oranında (%48,6'ya karşı %36,4; P 5 .3) bir fark bulamadılar. Ayrıca peritoneal drenajdan ortalama 2,5 gün sonra %74 oranında gecikmiş laparotomi bildirdiler. Erken ölümler hariç tutulduğunda, periton drenajı grubundaki bebeklerin yalnızca %11'i laparotomi olmadan başarılı bir şekilde tedavi edildi. İkincil sonuçların analizinde, hastanede kalış süresi, ventilatör bağımlılığı günleri, TPN bağımlılığı veya tam enteral beslenmeye kadar geçen günler açısından gruplar arasında bir fark yoktu. Bu sonuçlar ışığında, Rees ve meslektaşları erken laparotominin arzu edilir olduğu ve Periton drenajı durumunda zamanında bir "kurtarma" laparotomisinin yapılması gerektiği sonucuna vardılar. Çalışmamızda hastalarımıza peritoneal drenaj uygulanmamıştır.

Kosloske ve arkadaşları (248), bağırsak kangreninin en güçlü preoperatif öngörücülerini belirleme girişimiyle NEK'li 147 bebeği inceledi. Pnömoperiton, portal venöz gaz ve pozitif parasentez, incelenen popülasyonda yaklaşık %100'lük pozitif öngörü değerleri ve %10'dan fazla yaygınlık oranıyla "en iyi göstergeler"

olarak tanımlandı. Sabit bağırsak halkası, karın duvarı eritemi ve elle tutulabilen karın kitlesi de %100 pozitif öngörücü değerlere sahipti, ancak nüfusun %10'undan azında vardı ve bu nedenle "iyi göstergeler" olarak adlandırıldı. Şiddetli pnömatozis (4 kadranda fokal pnömatozis veya yaygın pnömatozis olarak tanımlanır) %94 pozitif öngörücü değere sahipti ve "orta gösterge" olarak adlandırıldı. Önemli olan, bu göstergelerin hiçbirinin %48'den fazla duyarlılığa sahip olmamasıdır.

Presurfaktan döneminin sonunda bakımın iyileştirilmesiyle birlikte, NEK insidansı kısa bir süre azaldı, ancak surfaktan kullanımı standart bir bakım haline geldikten sonra arttı (249). Bildirilen bu artışın muhtemelen aşırı olgunlaşmamış bebeklerin hayatta kalma oranının artmasından kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Son on yılda, klinik olarak teşhis edilen tüm NEK vakalarının klasik patolojik tanıma uymadığı kademeli olarak fark edildi. Örneğin, izole ince bağırsak perforasyonu, çok az bağırsak nekrozu olmasına rağmen bir NEK formu olarak teşhis edilebilir. Dahası, tüm NEK tipleri aynı morbidite veya mortalite risklerini taşımaz (250).

Panintestinal NEK %25'ten az canlı bağırsak olarak tanımlanan, laparotomi geçiren bebeklerin %15'inde görülür ve oldukça tartışmalı bir senaryo sunar. Panintestinal nekrotizan enterokolit ile ilişkili %100'e yakın ölüm oranı ve sağ kalanlarda kısa bağırsak sendromunun yüksek insidansı tarafından desteklenmektedir (251). Bazı durumlarda laparotomiye alternatif olan primer peritoneal drenaj, lokal anestezi altında yatak başında yapılır. Sağ alt kadranda küçük bir kesi yapılır ve doğrudan görüntüleme altında karına girilir. Dışkı ve hava genellikle peritoneal boşluğa girişte dışarı atılır. Bu teknik, laparotomi ve bağırsak rezeksiyonundan tamamen kaçınan kesin bir tedavi olarak tanımlanmıştır (252).

Bağırsak darlıkları, NEK'li tüm hastaların %9-36'sında gelişir ve cerrahi olmayan tedaviden sonra daha yaygındır. En sık terminal ileum/çekumu etkileyen akut NEK'nin aksine, NEK sonrası darlığın en yaygın yeri sol kolondur (%80) ve splenik fleksürün vasküler havza bölgesine yatkınlık vardır. Terminal ileum (%15), NEK sonrası darlığın en yaygın ikinci yeridir (253). Darlıklar genellikle büyüme geriliği, obstrüktif semptomlar veya rektal kanama olarak ortaya çıkar. Bu belirtiler hem ince bağırsak takibi ile üst gastrointestinal kontrast çalışmasını hem de

baryumlu lavmanı teşvik etmelidir. Bağırsak darlığının teşhisinden sonra tipik tedavi, anastomozlu elektif rezeksiyondur.

Tekrarlayan NEK'nin görülme sıklığı %4-6'dır. Tekrarlayan NEK atakları ilk başlangıçtan itibaren ortalama 37 gün sonra meydana gelir ve enteral beslenmenin zamanlaması, ilk hastalığın anatomik konumu veya ilk tedavi yöntemi (ameliyatl veya ameliyatsız) ile net bir ilişki yoktur. Tekrarlayan vakaların yaklaşık %70'i ameliyatsız olarak başarılı bir şekilde yönetilir (254).

Gebelik yaşı, ameliyat sırasında kritik bir değerlendirilmez, çünkü ince bağırsağın uzunluğu, 24-26 haftalık gebelikte yenidoğanlarda 70 cm'den term yenidoğanlarda 150 cm'nin üzerine çıkarak iki katından fazla artar (255). İlgili bağırsak segmenti, ileoçekal valfin varlığı veya yokluğu, en azından bir miktar kolonun varlığı ve kalan ince bağırsağın uzunluğu, KBS'li hastalarda uzun vadeli sonuçların ve enteral otonominin elde edilmesinin kritik belirleyicileri olan verilerdir (256,257).

Kısa bağırsak sendromu, yetersiz mukozal emilim alanına bağlı kronik yetersiz beslenme ile karakterizedir. Genel bir kural olarak, bir bebeğin sadece enteral beslenmeyle hayatta kalabilmesi için sağlam ileoçekal valfi olan 30 cm'den fazla bağırsak veya ileoçekal valfi olmayan 50 cm'den fazla bağırsak gerekir. Kurtarılabilir bağırsak bu uzunlukta olmadığında kısa bağırsak sendromu ortaya çıkar ve bebek TPN'ye bağımlı kalır. Bu uzun vadeli gastrointestinal komplikasyonu, NEK'nin en ciddi komplikasyonudur ve ameliyat gerektiren NEK kurtulanlarının %23'üne kadarında görülür (258).

Kolestatik karaciğer hastalığı, uzun süreli TPN ortamında ortaya çıkar ve doğrudan hiperbilirubinemi, transaminaz yükselmesi ve hepatomegali ile karakterizedir. Tedavi, TPN kullanımını mümkün olan en kısa süreyle sınırlamak ve mümkün olan en erken zamanda trofik enteral beslenmeye başlamaktan oluşur. Trofik enteral beslenme, safra atılımını uyarmanın yanı sıra mukozal sağlığın ve yeniden şekillenmenin iyileşmesine yardımcı olur.

Anastomozlu ülser oluşumu, NEK'nin geç bir komplikasyonudur. Post-NEK anastomoz ülseri olan 6 hastadan oluşan bir seride hastaların yaşları 5-13 arasında değişiyordu ve 6'sının hepsine terminal ileum, ileoçekal kapak ve proksimal kolonun

neonatal rezeksiyonu uygulanmıştı. Tanı kolonoskopi ile konuldu ve tedavi rezeksiyon ve reanastomozu gerektiriyordu. Ülserasyonun etiyolojisi ve bu komplikasyonun gerçek insidansı bilinmemektedir (259).

Yönetimi en zor olan grup, tüm ince bağırsağın nekrozu olan NEK'li hasta alt grubudur. Genellikle nekrotizan enterokolit totalis olarak adlandırılan bu durum, yüksek mortalite oranı ile ilişkili, özellikle agresif bir NEK formunu temsil eder. Çalışmalar, NEK- totalisin tüm NEK tanısı almış yenidoğanların %10'u kadar yüksek bir oranda görüldüğünü bildirmektedir (251,260).

Nekrotizan enterokolit-totalis in klinisyenler arasında veya tıbbi literatürde belirli bir tanımı ortaya çıkmamıştır. Bazıları, tüm ince bağırsak etkilendiğinde veya bağırsağın geniş segmentlerinde düzensiz tutulum olduğunda bir bebeğin NEK-totalise sahip olduğunu düşünebilir. Diğerleri, bu terimi ince ve kalın bağırsak tutulumu olan hastaları tanımlamak için kullanır. Bu heterojenlik, literatürde yansıtılır ve bu varlığı tanımlamak için kullanılan terimler arasında fulminan NEK, pan-intestinal NEK ve genelleştirilmiş NEK bulunur. Tarihsel olarak, laparotomide NEK- totalis olduğu bulunan hastalara, uzun vadeli sağ kalımın çok düşük olduğuna inanıldığı için bağırsak rezeksiyonu veya devam eden resüsitasyon önerilmemiştir.

NEK'ten sonra KBS'li hastalara ilişkin güncel raporlarda, sağkalım oranları %80'den %100'e kadar değişmektedir (261). Ancak, birçok literatürde raporların ayrıca kalan bağırsak uzunluğuyla ilgili tutarlı bir terminoloji eksikliğinden muzdarip olduğu ve birçoğunun NEK-totalis vakalarında beklenenden daha az önemli bağırsak rezeksiyonları olan hastaları içerdiği belirtilmelidir. Bağırsak yetmezliği olan hastalarda olumlu sonuçlar gösteren verilere rağmen, çalışmalarda, çoğunun hala agresif cerrahi tedavi sunmadığını göstermektedir. Neonatologlar ve çocuk cerrahları üzerinde yapılan anketlerde, her iki grubun da kapsamlı bağırsak rezeksiyonları gerektirecek olan NEK'li hastalarda rahatlatıcı bakımı önerme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir (262, 263). Bu çalışmalar, yalnızca NEK-Totalis ve KBS'li hastalarda uzun vadeli sonuçlar konusunda sağlayıcıların eğitilmesine yönelik devam eden ihtiyacın altını çizmekle kalmayıp, aynı zamanda ailelere nasıl danışmanlık yapılacağı konusunda bir paradigma değişikliğine ihtiyaç olduğunu da vurgulamaktadır. NEK'e ikincil KBS'li bebeklerde uzun vadeli sağ kalımın %80'i

aşabileceği gerçeği göz önüne alındığında, yalnızca NEK-totalisli hastalara rahatlatıcı bakım sunma yaklaşımı terk edilmelidir (264). Sağlık çalışanları, ailelere danışmanlık yaparken hem rahatlatıcı bakımı hem de agresif önlemleri sunmalıdır. Son öneri, kronik, teknolojiye bağımlı bir tıbbi durumla ilgili yaşam kalitesine ilişkin prognoza ve ebeveyn isteklerine dayanmalıdır.

Nekrotizan enterokolitin patogenezi karmaşık bir süreçtir ve bağışıklık sistemi, beslenme, bakteriyel kolonizasyon gibi birçok faktörün etkisi altında şekillenir (265). Prematüre bebeklerin bağırsaklarının gelişimsel olgunluğu, bu hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynar (266). Bu nedenle, prematüre doğan bebeklerde enteral beslenme yöntemlerinin ve başlangıç zamanlarının NEK gelişimini etkileyen kritik faktörler olduğu bilinmektedir (267).

Enteral otonomiye asla ulaşamayan hastalar için, uzun vadeli TPN sonuçları giderek daha ümit verici hale gelmektedir (268, 269). Bağırsak transplantasyonundan bağırsak rehabilitasyonuna vurgu yapılmasının önemli olduğunu belirtmek gerekir (270). Bu, kısmen intravenöz erişimle ilişkili komplikasyonları azaltan stratejiler ve bağırsak yetmezliğiyle ilişkili karaciğer hastalığında azalmaya yol açan yeni lipid formülasyonları nedeniyle meydana gelmektedir (122,271).

Nekrotizan enterokolitin klinik sunum yelpazesi geniştir. Bazı hastalar bir dizi antibiyotik ve bağırsak istirahati ile iyileşebilirken, diğerleri cerrahi müdahale gerektirir. Özellikle cerrahi müdahale geçiren yenidoğan hasta popülasyonunda mortalite oranları yüksektir. Tıbbi olarak yönetilen NEK, %21'lik bir mortalite oranı ile ilişkilidir, cerrahi NEK'li hastalarda ise bu oran %35'tir (272,273). Bu mortalite oranları düşük doğum ağırlıklı (yani 500-700 g) ve konjenital kalp hastalığı olan hastalarda daha da yüksektir (274,275). Verilerimiz, NEK'in önemli bir ölüm oranıyla ilişkili önemli bir yenidoğan sorunu olduğuna dair önceki yayınları doğrulamaktadır. NEK'li yenidoğanların %37'si ameliyat olmuş ve cerrahi olarak tedavi edilen yenidoğanların %24'ü ölmüştür (220).

Yenidoğan yoğun bakımındaki son gelişmeler, düşük doğum ağırlıklı bebeklerin hayatta kalma olasılığını artırmış ve nekrotizan enterokolitin incelenmesinin önemini vurgulamıştır. Nekrotizan enterokolit, uzun zamandır düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda hastane içi ölüm oranının önemli bir etiyolojisi

olarak kabul edilmektedir (276). Düşük doğum ağırlığının kendisi nekrotizan enterokolit kaynaklı ölüm oranı için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmış olsa da, bu ilişkinin nicel yönü henüz tanımlanmamıştır (249).

Bir hastane çalışmasında yenidoğanların sağlık sonuçları, NEK komplikasyonları nedeniyle ölüm açısından literatürde bildirilenlere benzerdi. Mevcut çalışmada NEK vakalarının %12,2'si ölmüştü (277). Bu çalışmamızda, NEK en sık çok düşük doğum ağırlığına sahip preterm yenidoğanlarda görülmüş, çalışmada, yenidoğanların %55,5'i prematüre ve %42'si tam zamanında doğmuştu. Bu bulgu, tam zamanında doğan çocuklarda NEK insidansının arttığını bildiren diğer çalışmalarla tutarlıdır. YYBÜ'lere kabul edilen yenidoğanlar arasında NEK dışındaki durumlar için, özellikle konjenital kalp hastalığı, polisitemi ve bakteriyel sepsis gibi bulgular görülmüştür (17).

Fitzgibbons ve arkadaşları (278) doğum ağırlıkları 501 ila 1500 g arasında değişen toplam 71.808 bebek, Vermont Oxford Network veritabanının 511 katılımcı ABD merkezi tarafından prospektif olarak çalışma yapmıştır. Doğum ağırlığı verilerini 501'den 1500 g'a kadar 250 g artışlarla analiz edilmiş ve her grupta önemli sayıda NEK'li yenidoğan bulunan 4 büyük kategori elde edilmiş. Kategoriden (501-750 g) kategoriye (1251-1500 g) NEK'ten etkilenen yenidoğan sayısı sırasıyla 1568, 1569, 1063 ve 758 idi. NEK riskinin artan doğum ağırlığıyla azaldığını tutarlı bir şekilde gösterilmiştir. Veriler NEK riskinin doğum ağırlığı kategorisi 1 bebeklerde (501-750 g) %12'lik bir zirveden doğum ağırlığı kategorisi 4 bebeklerde (1251-1500 g) yaklaşık %3'e istikrarlı ve önemli ölçüde azaldığını göstermektedir. Ayrıca, her artan doğum ağırlığı kategorisi için NEK riskinde yaklaşık %3'lük bir azalma ile ilişkili olduğu gözlemi de ilgi çekicidir. NEK ile ilişkili ölüm oranı, artan doğum ağırlığı kategorisiyle önemli ölçüde düşmekteydi. Kategori 1'den kategori 4'e NEK ölüm oranları sırayla şu şekilde düşmektedir: %42,0, %29,4, %21,3 ve %15,9. Bu veriler, doğum ağırlığının hastane içi ölüm oranını değerlendirmede çok önemli olduğunu teyit etmekte ve farklı doğum ağırlıklarının farklı merkezlerdeki ölüm oranını etkileyebileceğini ima etmektedir.

Nekrotizan enterokolit-totalis, yenidoğanlarda önemli mortalite ve morbiditeye neden olan şiddetli bir nekrotizan enterokolit türüdür. NEK- totalis ile

ilişkili sonuçların kapsamlı ve eksiksiz bir şekilde anlaşılması, tek tip tanı kriterlerinin olmaması ve vakaların büyük çoğunluğunda agresif cerrahi tedavi sağlanamaması nedeniyle engellenmiştir. Sağlayıcıların güvenilir bir şekilde kanıta dayalı prognoz danışmanlığı sunması ve karar vermeyi kolaylaştırmaya yardımcı olması için NEK-totalisi açıkça tanımlamak esastır. NEK-totalisi tanımlayan makaleler arasında tanımlar oldukça değişkendir. Ayrıca, hastaların çoğunun bağırsak rezeksiyonu veya fekal yönlendirme olmaksızın sadece tanısız laparotomi geçirdiğini görülmektedir. NEK-totalisli hastalarda genel ölüm oranı yüksek olsa da, bu büyük ölçüde literatürde bildirilen hastaların %90'ından fazlasının agresif cerrahi tedavi almamış olmasından kaynaklanmaktadır. NEK-totalis tanısı konulduktan sonra yaşam uzatıcı tedavi uygulanacaksa, septik kaynağın (yani, yaşamayan bağırsak) çıkarılması esastır. Agresif cerrahi tedavi uygulanan hastaların %7,7'sinde ölüm oranı %68,8 iken, yalnızca Agresif olmayan cerrahi tedavi uygulananlarda (yani, yalnızca tanısız laparotomi) bu oran %95'tir (279). Bu, NEK-totalisli hastaların tedavisinde daha agresif bir yaklaşımın ölüm oranı üzerinde bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bu, kısa bağırsak sendromu olan çocuklar için bakımda kaydedilen önemli ilerlemelerle birleştiğinde, NEK-totalisin artık tekdüze ölümcül bir durum olarak kabul edilmemesi gerektiği fikrini desteklemektedir. NEK-totalisli yenidoğanlarda rezeksiyon yapıldığında, bu hastaların hepsinde KBS olacaktır. Çalışmamızda NEK-totalis düşünülen hastamız olamamıştır.

NEK, sadece kısa vadeli mortalite ile değil, aynı zamanda uzun vadeli nörolojik ve gelişimsel sorunlarla da ilişkilidir (280). Erken müdahale ve tedavi, sağ kalım oranlarını artırabilir, ancak hastaların uzun dönem takibi gerekmektedir. Uzun dönemde, NEK geçiren bebeklerde öğrenme güçlüğü ve diğer gelişimsel sorunlar ortaya çıkabilir (281).

Gelecek çalışmalar, NEK'in önlenmesi ve tedavisi konusunda daha fazla bilgi sağlayabilir. Örneğin, anne sütü ile beslenmenin NEK riskini azaltabileceği üzerine çalışmalar bulunmaktadır (282). Ayrıca, bağırsak mikrobiotasının modülasyonu üzerine araştırmalar, potansiyel tedavi yöntemleri olarak değerlendirilmektedir (283). Nörogelişimdeki eksiklikler prematüre popülasyonda yaygındır ve uzun süreli neonatal hastaneye yatışla ilişkili tıbbi ve sosyal faktörlerin bir kombinasyonu

ilişkilidir. Tarihsel olarak, NEK sağ kalanlarda bulunan yüksek nörogelişimsel gecikme insidansı, NEK popülasyonundaki yüksek prematüre oranlarına bağlanıyordu. Ancak son çalışmalar bu inancı sorguladı. 18-22 aylık düzeltilmiş yaşta 1151 aşırı düşük doğum ağırlıklı (<1000 g) sağ kalanın incelendiği bir çalışmada, nekrotizan enterokolitin hem anormal nörolojik muayene hem de düşük Bayley Psikomotor Gelişim İndeksi için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. 20 aylık düzeltilmiş yaşta nekrotizan enterokolitsiz bebeklerden oluşan bir kohortla eşleştirilen çok düşük doğum ağırlığı (<1500 g) nekrotizan enterokolitli bebeklerin daha sonraki bir analizi, nekrotizan enterokolit kohortunda %55 oranında ciddi psikomotor engellilik insidansı bulurken, nekrotizan enterokolitsiz kontrol grubunda bu oran %22,5 olmuştur (284).

İlgi çekici bir şekilde, Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü Yenidoğan Araştırma Ağı Kaydı'nda 2948 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, operasyon gerektiren nekrotizan enterokolitin (yani cerrahi nekrotizan enterokolit), Psikomotor Gelişim İndeksi 70'in altında ve nörogelişimsel bozukluk ameliyatsız olarak yönetilen nekrotizan enterokolit ile karşılaştırıldığında, 70'ten düşük Zihinsel Gelişim İndeksi için önemli bir bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur (285). Bu bulgular daha sonra, her ikisi de tıbbi olarak yönetilen nekrotizan enterokolitli bebeklere kıyasla cerrahi nekrotizan enterokolitli bebeklerde nörogelişimsel bozukluk olasılığının arttığını gösteren 2 sistematik incelemenin sonuçlarıyla desteklenmiştir (286,287).

Bu tür sonuçlar, sadece NEK tanısının değil, aynı zamanda hastalığın şiddetinin ve dolaşımdaki inflamatuvar medyatörlerin varlığının da nihai nörogelişimsel sonuca katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Bu teori, hem cerrahi NEK hem de geç bakteriyemisi olan bebeklerde cerrahi NEK'si olmayanlara kıyasla serebral palsi olasılığının arttığını gösteren bir çalışmayla desteklenmektedir (288). Çalışmamızdaki hastaların uzun dönemde hasta nörogelişimsel sonuçlarının yapılması ve gelecek yıllarda yayınlanması planlanmaktadır.

Çalışmamızın bir sınırlaması, hastalarımızın çoğunun ameliyat gerektirmemesi nedeniyle, tıbbi olarak tedavi edilen NEK tanısı olan bazı hastaların spontan intestinal perforasyon olması ve bu vakaları klinik olarak ayırt etmede zorluk

çekilmesi nedeniyle yanlış teşhis konmuş olması mümkündür. Bu çalışmada tüm teşhis edilmiş perforasyon vakalarını hariç tutmuş olsak da, perforasyon vakalarının önemli bir yüzdesinin cerrahi NEK olarak yanlış teşhis edilmiş olması mümkündür. Bu, muhtemelen NEK ile ilgili tüm son çalışmaları etkileyen bir ikilemdir, çünkü ileal perforasyonlar için tanı kriterleri standartlaştırılmamıştır ve yalnızca bir çalışma klinik bir kohortta perforasyonların tanısı için histolojik kriterleri kullanmıştır. Ayrıca, bulgular hastalığın gerçek ciddiyetini veya tedavi yaklaşımını yeterince yansıtmayabilir. Retrospektif çalışmalar da eksik verilerle sınırlıdır ve ilaçlar (steroidler ve ibuprofen gibi) arasındaki etkileşimlerin değerlendirilmesi prospektif olarak daha iyi yapılabilir. Son olarak, bu çalışma ölçülmemiş ilişkili değişkenler tarafından karıştırılabilen klinik ilişkilerin retrospektif bir analizidir. Bu çalışmanın dikkate alınması gereken birkaç sınırlaması daha vardır. Burada özetlenen veriler, heterojen bir hasta popülasyonunu temsil etmektedir. Ameliyat sırasında gebelik yaşı, agresif cerrahi tedavi uygulanan hastalarda rezeke edilen bağırsak uzunluğu, hasta komorbiditeleri ve uzun vadeli sonuç verileri gibi önemli ayrıntılar mevcut değildir.

Sonuç olarak, prematüre doğan bebeklerde nekrotizan enterokolit önemli bir morbidite ve mortalite kaynağıdır. Bu çalışmada elde edilen bulgular, erken tanı ve müdahalenin kritik önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. NEK nedeniyle perforasyon olan hastaların mortalitesi, dikkatli bir klinik izleme ile azaltılabilir. Gelecek çalışmalar, NEK'in patogenezinin daha iyi anlaşılmasına ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda, 2023 yılı içerisinde yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan ve NEK tanısı alan prematüre bebeklerde intestinal perforasyon ve mortalitenin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
2. Bu çalışmamızda, 32 gebelik haftasının altında yatan 241 hastadan 86'sında (%36) NEK tanısı konmasını ortaya koymaktadır. Çalışmamızda da gebelik haftası doğum ağırlığı ile NEK görülme sıklığı literatürde belirtildiği gibi ters orantılıydı.
3. Çalışmamızda, perforasyon gelişen hastalarda mortalite oranı %27 olarak saptanmıştır.
4. Çalışmamızda, 8 hastada çıkan kolon, 3 hastada terminal ileumda, 1 hastada hem ileumda hem de çıkan kolonda, ve 1 hastada midede perforasyon saptanmıştır.
5. Çalışmamızda, ilk gün beyaz küre ortalaması 10,25 /mm³ (103/μL) olarak belirlenmiştir.
6. Sonuç olarak, prematüre doğan bebeklerde nekrotizan enterokolit önemli bir morbidite ve mortalite kaynağıdır. Bu çalışmada elde edilen bulgular, erken tanı ve müdahalenin kritik önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. NEK nedeniyle perforasyon olan hastaların mortalitesi, dikkatli bir klinik izleme ile azaltılabilir. Gelecek çalışmalar, NEK'in patogenezinin daha iyi anlaşılmasına ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics*. 2012;129(6):1019-26. doi: 10.1542/peds.2011-3028.
2. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56. doi: 10.1542/peds.2009-2959.
3. Gordon PV, Clark R, Swanson JR, Spitzer A. Can a national dataset generate a nomogram for necrotizing enterocolitis onset? *J Perinatol*. 2014;34(10):732-5. doi: 10.1038/jp.2014.137.
4. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK; Canadian Neonatal Network. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics*. 2012;129(2):e298-304. doi: 10.1542/peds.2011-2022.
5. Knell J, Han SM, Jaksic T, Modi BP. Current Status of Necrotizing Enterocolitis. *Curr Probl Surg*. 2019;56(1):11-38. doi: 10.1067/j.cpsurg.2018.11.005.
6. Kim JH, Sampath V, Canvasser J. Challenges in diagnosing necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*. 2020;88(Suppl 1):16-20. doi: 10.1038/s41390-020-1090-4.
7. Christensen RD, Lambert DK, Baer VL, Gordon PV. Necrotizing enterocolitis in term infants. *Clin Perinatol*. 2013;40(1):69-78. doi: 10.1016/j.clp.2012.12.007.
8. Thompson A, Bizzarro M, Yu S, Diefenbach K, Simpson BJ, Moss RL. Risk factors for necrotizing enterocolitis totalis: a case-control study. *J Perinatol*. 2011;31(11):730-8. doi: 10.1038/jp.2011.18.
9. Caplan MS, Underwood MA, Modi N, et al; Necrotizing Enterocolitis Workgroup of the International Neonatal Consortium. Necrotizing Enterocolitis: Using Regulatory Science and Drug Development to Improve Outcomes. *J Pediatr*. 2019;212:208-215.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.05.032.
10. Gordon PV, Swanson JR, MacQueen BC, Christensen RD. A critical question for NEC researchers: Can we create a consensus definition of NEC that facilitates

research progress? *Semin Perinatol.* 2017;41(1):7-14. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.013.

11. Adams-Chapman I. Necrotizing Enterocolitis and Neurodevelopmental Outcome. *Clin Perinatol.* 2018;45(3):453-466. doi: 10.1016/j.clp.2018.05.014.

12. Guner YS, Friedlich P, Wee CP, Dorey F, Camerini V, Upperman JS. State-based analysis of necrotizing enterocolitis outcomes. *J Surg Res.* 2009;157(1):21-9. doi: 10.1016/j.jss.2008.11.008.

13. Carter BM, Holditch-Davis D. Risk factors for necrotizing enterocolitis in preterm infants: how race, gender, and health status contribute. *Adv Neonatal Care.* 2008;8(5):285-90. doi: 10.1097/01.ANC.0000338019.56405.29.

14. Patel RM, Denning PW. Intestinal microbiota and its relationship with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res.* 2015;78(3):232-8. doi: 10.1038/pr.2015.97.

15. Denning TL, Bhatia AM, Kane AF, Patel RM, Denning PW. Pathogenesis of NEC: Role of the innate and adaptive immune response. *Semin Perinatol.* 2017 Feb;41(1):15-28. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.014.

16. Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson AB, Clandinin MT. Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. *World J Gastroenterol.* 2008;14(14):2142-61. doi: 10.3748/wjg.14.2142.

17. Lambert DK, Christensen RD, Henry E, et al. Necrotizing enterocolitis in term neonates: data from a multihospital health-care system. *J Perinatol.* 2007 Jul;27(7):437-43. doi: 10.1038/sj.jp.7211738.

18. González-Rivera R, Culverhouse RC, Hamvas A, Tarr PI, Warner BB. The age of necrotizing enterocolitis onset: an application of Sartwell's incubation period model. *J Perinatol.* 2011;31(8):519-23. doi: 10.1038/jp.2010.193.

19. Cuna A, George L, Sampath V. Genetic predisposition to necrotizing enterocolitis in premature infants: Current knowledge, challenges, and future directions. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23(6):387-393. doi: 10.1016/j.siny.2018.08.006.

20. Anand RJ, Leapheart CL, Mollen KP, Hackam DJ. The role of the intestinal barrier in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Shock*. 2007;27(2):124-33. doi: 10.1097/01.shk.0000239774.02904.65.
21. Hackam DJ, Good M, Sodhi CP. Mechanisms of gut barrier failure in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis: Toll-like receptors throw the switch. *Semin Pediatr Surg*. 2013;22(2):76-82. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2013.01.003.
22. Liu Y, Zhu L, Fatheree NY, et al. Changes in intestinal Toll-like receptors and cytokines precede histological injury in a rat model of necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;297(3):G442-50. doi: 10.1152/ajpgi.00182.2009.
23. Sodhi CP, Neal MD, Siggers R, et al. Intestinal epithelial Toll-like receptor 4 regulates goblet cell development and is required for necrotizing enterocolitis in mice. *Gastroenterology*. 2012;143(3):708-718.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.053.
24. MohanKumar K, Namachivayam K, Ho TT, Torres BA, Ohls RK, Maheshwari A. Cytokines and growth factors in the developing intestine and during necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol*. 2017;41(1):52-60. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.018.
25. Pang Y, Du X, Xu X, Wang M, Li Z. Monocyte activation and inflammation can exacerbate Treg/Th17 imbalance in infants with neonatal necrotizing enterocolitis. *Int Immunopharmacol*. 2018;59:354-360.
26. Pammi M, Cope J, Tarr PI, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome*. 2017;5(1):31. doi: 10.1186/s40168-017-0248-8.
27. Cotten CM. Adverse consequences of neonatal antibiotic exposure. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(2):141-9. doi: 10.1097/MOP.0000000000000338.
28. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, et al; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight

infants. *Pediatrics*. 2006;117(2):e137-42. doi: 10.1542/peds.2005-1543.

29. Cheng MM, Huang CF, Yang LY, et al. Development of serum IgA and IgM levels in breast-fed and formula-fed infants during the first week of life. *Early Hum Dev*. 2012;88(9):743-5. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2012.03.005.
30. Nanthakumar NN, Fusunyan RD, Sanderson I, Walker WA. Inflammation in the developing human intestine: A possible pathophysiologic contribution to necrotizing enterocolitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(11):6043-8. doi: 10.1073/pnas.97.11.6043.
31. Claud EC, Lu L, Anton PM, Savidge T, Walker WA, Cherayil BJ. Developmentally regulated IkappaB expression in intestinal epithelium and susceptibility to flagellin-induced inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(19):7404-8. doi: 10.1073/pnas.0401710101.
32. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet*. 2006;368(9543):1271-83. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69525-1.
33. Luig M, Lui K; NSW & ACT NICUS Group. Epidemiology of necrotizing enterocolitis--Part I: Changing regional trends in extremely preterm infants over 14 years. *J Paediatr Child Health*. 2005;41(4):169-73. doi: 10.1111/j.1440-1754.2005.00582.x.
34. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol*. 2001;2(8):675-80. doi: 10.1038/90609.
35. Leaphart CL, Cavallo J, Gribar SC, et al. A critical role for TLR4 in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis by modulating intestinal injury and repair. *J Immunol*. 2007;179(7):4808-20. doi: 10.4049/jimmunol.179.7.4808.
36. Jilling T, Simon D, Lu J, et al. The roles of bacteria and TLR4 in rat and murine models of necrotizing enterocolitis. *J Immunol*. 2006;177(5):3273-82. doi: 10.4049/jimmunol.177.5.3273.
37. Good M, Siggers RH, Sodhi CP, et al. Amniotic fluid inhibits Toll-like receptor 4 signaling in the fetal and neonatal intestinal epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(28):11330-5. doi: 10.1073/pnas.1200856109.

38. Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(10):590-600. doi: 10.1038/nrgastro.2016.119.
39. Cuna A, Morowitz MJ, Ahmed I, Umar S, Sampath V. Dynamics of the preterm gut microbiome in health and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021;320(4):G411-G419. doi: 10.1152/ajpgi.00399.2020.
40. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med*. 2016;8(343):343ra82. doi: 10.1126/scitranslmed.aad7121.
41. Kim DH, Han K, Kim SW. Effects of Antibiotics on the Development of Asthma and Other Allergic Diseases in Children and Adolescents. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10(5):457-465. doi: 10.4168/aaair.2018.10.5.457.
42. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, et al. Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr*. 2017;171(7):647-654. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0378.
43. Fujisaka S, Ussar S, Clish C, et al. Antibiotic effects on gut microbiota and metabolism are host dependent. *J Clin Invest*. 2016;126(12):4430-4443. doi: 10.1172/JCI86674.
44. Grier A, Qiu X, Bandyopadhyay S, et al. Impact of prematurity and nutrition on the developing gut microbiome and preterm infant growth. *Microbiome*. 2017;5(1):158. doi: 10.1186/s40168-017-0377-0.
45. Azad MB, Konya T, Persaud RR, et al; CHILD Study Investigators. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG*. 2016;123(6):983-93.
46. Arboleya S, Sánchez B, Milani C, et al. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *J Pediatr*. 2015;166(3):538-44.
47. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, et al Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter*. *J Pediatr*. 2014;165(1):23-9.

48. Mazzola G, Murphy K, Ross RP, et al. Early Gut Microbiota Perturbations Following Intrapartum Antibiotic Prophylaxis to Prevent Group B Streptococcal Disease. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157527.
49. Zou ZH, Liu D, Li HD, et al. Prenatal and postnatal antibiotic exposure influences the gut microbiota of preterm infants in neonatal intensive care units. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2018;17(1):9.
50. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al; NICHD Neonatal Research Network. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):58-66.
51. Carrion V, Egan EA. Prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990 Oct;11(3):317-23.
52. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2011 Sep;159(3):392-7.
53. Wang Y, Hoenig JD, Malin KJ, et al 16S rRNA gene-based analysis of fecal microbiota from preterm infants with and without necrotizing enterocolitis. *ISME J*. 2009;3(8):944-54.
54. de la Cochetiere MF, Piloquet H, des Robert C, Darmaun D, Galmiche JP, Roze JC. Early intestinal bacterial colonization and necrotizing enterocolitis in premature infants: the putative role of *Clostridium*. *Pediatr Res*. 2004;56(3):66-70.
55. Mai V, Young CM, Ukhanova M, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One*. 2011;6(6):e20647.
56. Warner BB, Deych E, Zhou Y, et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. *Lancet*. 2016;387(10031):1928-36.
57. Morrow AL, Lagomarcino AJ, Schibler KR, et al. Early microbial and metabolomic signatures predict later onset of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Microbiome*. 2013;1(1):13.

58. Claud EC, Savidge T, Walker WA. Modulation of human intestinal epithelial cell IL-8 secretion by human milk factors. *Pediatr Res*. 2003;53(3):419-25.
59. Patel RM, Underwood MA. Probiotics and necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*. 2018 Feb;27(1):39-46.
60. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science*. 2001;291(5505):881-4.
61. Wallace TD, Bradley S, Buckley ND, Green-Johnson JM. Interactions of lactic acid bacteria with human intestinal epithelial cells: effects on cytokine production. *J Food Prot*. 2003;66(3):466-72.
62. Collier-Hyams LS, Sloane V, Batten BC, Neish AS. Cutting edge: bacterial modulation of epithelial signaling via changes in neddylation of cullin-1. *J Immunol*. 2005;175(7):4194-8.
63. Kelly D, Campbell JI, King TP, et al. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA. *Nat Immunol*. 2004;5(1):104-12.
64. Madsen KL, Doyle JS, Jewell LD, Tavernini MM, Fedorak RN. *Lactobacillus* species prevents colitis in interleukin 10 gene-deficient mice. *Gastroenterology*. 1999;116(5):1107-14.
65. Neish AS, Gewirtz AT, Zeng H, et al. Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of I κ B- α ubiquitination. *Science*. 2000;289(5484):1560-3.
66. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*. 1996;129(1):72-80.
67. Lin PW, Simon PO Jr, Gewirtz AT, et al. Paneth cell cryptdins act in vitro as apical paracrine regulators of the innate inflammatory response. *J Biol Chem*. 2004;279(19):19902-7.

68. Neish AS. Molecular aspects of intestinal epithelial cell-bacterial interactions that determine the development of intestinal inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(2):159-68.
69. Neish AS. Bacterial inhibition of eukaryotic pro-inflammatory pathways. *Immunol Res*. 2004;29(1-3):175-86.
70. Zeng H, Carlson AQ, Guo Y, et al. Flagellin is the major proinflammatory determinant of enteropathogenic *Salmonella*. *J Immunol*. 2003;171(7):3668-74.
71. Neish AS. The gut microflora and intestinal epithelial cells: a continuing dialogue. *Microbes Infect*. 2002;4(3):309-17.
72. Young AN, de Oliveira Salles PG, et al. Beta defensin-1, parvalbumin, and vimentin: a panel of diagnostic immunohistochemical markers for renal tumors derived from gene expression profiling studies using cDNA microarrays. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(2):199-205.
73. Collier-Hyams LS, Zeng H, Sun J, et al. Cutting edge: *Salmonella* AvrA effector inhibits the key proinflammatory, anti-apoptotic NF-kappa B pathway. *J Immunol*. 2002;169(6):2846-50.
74. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol*. 2008;6(11):e280.
75. Kim S, Covington A, Pamer EG. The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunol Rev*. 2017;279(1):90-105.
76. Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends Mol Med*. 2016;22(6):458-478.
77. Costello EK, Stagaman K, Dethlefsen L, Bohannan BJ, Relman DA. The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome. *Science*. 2012;336(6086):1255-62.
78. Yassour M, Vatanen T, Siljander H, et al; DIABIMMUNE Study Group; Xavier RJ. Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic

treatment on bacterial strain diversity and stability. *Sci Transl Med*. 2016;8(343):343ra81.

79. Brandl K, Plitas G, Mihu CN, et al. Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits. *Nature*. 2008;455(7214):804-7.

80. Ubeda C, Taur Y, Jenq RR, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *J Clin Invest*. 2010;120(12):4332-41.

81. Millar MR, Linton CJ, Cade A, Glancy D, Hall M, Jalal H. Application of 16S rRNA gene PCR to study bowel flora of preterm infants with and without necrotizing enterocolitis. *J Clin Microbiol*. 1996;34(10):2506-10.

82. Ward DV, Scholz M, Zolfo M, et al. Metagenomic Sequencing with Strain-Level Resolution Implicates Uropathogenic *E. coli* in Necrotizing Enterocolitis and Mortality in Preterm Infants. *Cell Rep*. 2016;14(12):2912-24.

83. Olm MR, Bhattacharya N, Crits-Christoph A, Firek BA, Baker R, Song YS, Morowitz MJ, Banfield JF. Necrotizing enterocolitis is preceded by increased gut bacterial replication, *Klebsiella*, and fimbriae-encoding bacteria. *Sci Adv*. 2019;5(12):eaax5727.

84. Arboleya S, Sánchez B, Solís G, et al. Impact of Prematurity and Perinatal Antibiotics on the Developing Intestinal Microbiota: A Functional Inference Study. *Int J Mol Sci*. 2016;17(5):649.

85. La Rosa PS, Warner BB, Zhou Y, et al. Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(34):12522-7.

86. Nantais-Smith L, Kadrofske M. Noninvasive biomarkers of necrotizing enterocolitis. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2015;29(1):69-80.

87. Ng PC. Biomarkers of necrotising enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014;19:33-38.

88. Shah BA, Migliori A, Kurihara I, et al. Blood level of inter-alpha inhibitor proteins distinguishes necrotizing enterocolitis from spontaneous intestinal perforation. *J Pediatr*. 2017;180:135-140.
89. Chaaban H, Shin M, Sirya E, Lim Y-P, Caplan M, Padbury JF. Inter-alpha inhibitor protein level in neonates predicts necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2010;157:757-761.
90. Yang G, Wang Y, Jiang X. Diagnostic value of intestinal fatty-acid-binding protein in necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Indian J Pediatr*. 2016;83:1410-1419.
91. Reisinger KW, Van der Zee DC, Brouwers H, et al. Noninvasive measurement of fecal calprotectin and serum amyloid A combined with intestinal fatty acid-binding protein in necrotizing enterocolitis. *J Ped Surg*. 2012;47:1640-1645.
92. Neu J, Pammi M. Pathogenesis of NEC: impact of an altered intestinal microbiome. *Sem Perinatol*. 2017;41:29-35.
93. Pålsson-McDermott EM, O'Neill LA. Signal transduction by the lipopolysaccharide receptor, Toll-like receptor-4. *Immunology*. 2004;113(2):153-62.
94. Gephart SM, Gordon PV, Penn AH, et al. Changing the paradigm of defining, detecting, and diagnosing NEC: perspective on Bell's stages and biomarkers for NEC. *Sem Pediatr Surg*. 2018;27:3-10.
95. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33:179-201.
96. Epelman M, Daneman A, Navarro OM, et al. Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics*. 2007;27:285-305.
97. Di Napoli A, Di Lallo D, Perucci CA, et al. Inter-observer reliability of radiological signs of necrotising enterocolitis in a population of high-risk newborns. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2004;18(1):80-7.

98. Gephart SM, Spitzer AR, Effken JA, Dodd E, Halpern JM, McGrath JM. Discrimination of gut check (NEC): a clinical risk index for necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2014;34(6):468-475.
99. Gay AN, Lazar DA, Stoll B, et al. Near-infrared spectroscopy measurement of abdominal tissue oxygenation is a useful indicator of intestinal blood flow and necrotizing enterocolitis in premature piglets. *J Pediatr Surg*. 2011;46(6):1034-1040.
100. Bohnhorst B. Usefulness of abdominal ultrasound in diagnosing necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(5):F445-F450.
101. Pumberger W, Mayr M, Kohlhauser C, Weninger M. Spontaneous localized intestinal perforation in very-low-birth-weight infants: a distinct clinical entity different from necrotizing enterocolitis. *J Am Coll Surg*. 2002;195(6):796-803.
102. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. *Pediatrics*. 2006;117(6):1979-87.
103. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011;159(5):720-5.
104. Heida FH, Hulscher JB, Schurink M, et al. Bloodstream infections during the onset of necrotizing enterocolitis and their relation with the pro-inflammatory response, gut wall integrity and severity of disease in NEC. *J Pediatr Surg*. 2015;50(11):1837-41.
105. Zani A, Eaton S, Puri P, et al; EUPSA Network. International survey on the management of necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg*. 2015;25(1):27-33.
106. Valpacos M, Arni D, Keir A, et al. Diagnosis and Management of Necrotizing Enterocolitis: An International Survey of Neonatologists and Pediatric Surgeons. *Neonatology*. 2018;113(2):170-176.
107. Shah D, Sinn JK. Antibiotic regimens for the empirical treatment of newborn infants with necrotising enterocolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):CD007448.

108. Faix RG, Polley TZ, Grasela TH. A randomized, controlled trial of parenteral clindamycin in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 1988;112(2):271-7.
109. Autmizguine J, Hornik CP, Benjamin DK Jr, et al; Best Pharmaceuticals for Children Act—Pediatric Trials Network Administrative Core Committee. Anaerobic antimicrobial therapy after necrotizing enterocolitis in VLBW infants. *Pediatrics*. 2015;135(1):e117-25.
110. Patel EU, Wilson DA, Brennan EA, Leshner AP, Ryan RM. Earlier re-initiation of enteral feeding after necrotizing enterocolitis decreases recurrence or stricture: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2020;40(11):1679-1687.
111. Nitkin CR, Rajasingh J, Pisano C, Besner GE, Thébaud B, Sampath V. Stem cell therapy for preventing neonatal diseases in the 21st century: Current understanding and challenges. *Pediatr Res*. 2020;87(2):265-276.
112. Li B, Lee C, Chuslip S, et al. Intestinal epithelial tight junctions and permeability can be rescued through the regulation of endoplasmic reticulum stress by amniotic fluid stem cells during necrotizing enterocolitis. *FASEB J*. 2021;35(1):e21265.
113. McCulloh CJ, Olson JK, Zhou Y, Wang Y, Besner GE. Stem cells and necrotizing enterocolitis: A direct comparison of the efficacy of multiple types of stem cells. *J Pediatr Surg*. 2017;52(6):999-1005.
114. Villamor-Martinez E, Hundscheid T, Kramer BW, Hooijmans CR, Villamor E. Stem Cells as Therapy for Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical Studies. *Front Pediatr*. 2020;8:578984.
115. Li B, Hock A, Wu RY, et al. Bovine milk-derived exosomes enhance goblet cell activity and prevent the development of experimental necrotizing enterocolitis. *PLoS One*. 2019;14(1):e0211431.
116. Hackam DJ, Sodhi CP, Good M. New insights into necrotizing enterocolitis: From laboratory observation to personalized prevention and treatment. *J Pediatr Surg*. 2019;54(3):398-404.
117. 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 Syst Rev.* 2011;(6):CD006182.

118. Moschopoulos C, Kratimenos P, Koutroulis I, Shah BV, Mowes A, Bhandari V. The Neurodevelopmental Perspective of Surgical Necrotizing Enterocolitis: The Role of the Gut-Brain Axis. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:7456857.

119. 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. *J Pediatr Surg.* 2018;53(6):1197-1202.

120. Shah TA, Meinen-Derr J, Gratton T, et al. Hospital and neurodevelopmental outcomes of extremely low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation. *J Perinatol.* 2012;32(7):552-8.

121. Mutanen A, Wales PW. Etiology and prognosis of pediatric short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg.* 2018;27(4):209-217.

122. Fallon EM, Mitchell PD, Nehra D, et al. Neonates with short bowel syndrome: an optimistic future for parenteral nutrition independence. *JAMA Surg.* 2014;149(7):663-70.

123. Sigalet DL. Advances in glucagon like peptide-2 therapy. physiology, current indications and future directions. *Semin Pediatr Surg.* 2018;27(4):237-241.

124. Sigalet DL, Brindle ME, Boctor D, et al. A safety and pharmacokinetic dosing study of glucagon-like peptide 2 in infants with intestinal failure. *J Pediatr Surg.* 2017;52(5):749-754.

125. Grylack LJ, Scanlon JW. Oral gentamicin therapy in the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. A controlled double-blind trial. *Am J Dis Child.* 1978;132(12):1192-4.

126. Siu YK, Ng PC, Fung SC, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of oral vancomycin in prevention of necrotising enterocolitis in preterm, very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;79(2):F105-9.

127. Olieman J, Kastelijn W. Nutritional Feeding Strategies in Pediatric Intestinal Failure. *Nutrients.* 2020;12(1):177.

128. Rowley MP, Dahlenburg GW. Gentamicin in prophylaxis of neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet*. 1978;2(8088):532.
129. Ng PC, Dear PR, Thomas DF. Oral vancomycin in prevention of necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child*. 1988;63(11):1390-3.
130. Duchon J, Barbian ME, Denning PW. Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2021;48(2):229-250.
131. Cotten C.M., et. al.: Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009; 123: pp. 58-66.
132. Li Y, Shen RL, Ayede AI, et al. Associated with a Lower Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Preterm, Very Low Birth Weight Infants: The NEOMUNE-NeoNutriNet Cohort Study. *J Pediatr*. 2020;227:128-134.e2.
133. Greenberg RG, Chowdhury D, Hansen NI, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Prolonged duration of early antibiotic therapy in extremely premature infants. *Pediatr Res*. 2019;85(7):994-1000..
134. Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, Gruber KJ, O'Shea TM. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol*. 2007;27(7):428-33.
135. Gephart SM, Hanson C, Wetzel CM, et al. NEC-zero recommendations from scoping review of evidence to prevent and foster timely recognition of necrotizing enterocolitis. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2017;3:23.
136. Patole SK, de Klerk N. Impact of standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(2):F147-51.
137. Hanson C, Sundermeier J, Dugick L, Lyden E, Anderson-Berry AL. Implementation, process, and outcomes of nutrition best practices for infants <1500 g. *Nutr Clin Pract*. 2011;26(5):614-24.

138. Smith JR. Early enteral feeding for the very low birth weight infant: the development and impact of a research-based guideline. *Neonatal Netw.* 2005;24(4):9-19.
139. McCallie KR, Lee HC, Mayer O, Cohen RS, Hintz SR, Rhine WD. Improved outcomes with a standardized feeding protocol for very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2011;31 Suppl 1:S61-7.
140. Loomis T, Byham-Gray L, Ziegler J, Parrott JS. Impact of standardized feeding guidelines on enteral nutrition administration, growth outcomes, metabolic bone disease, and cholestasis in the NICU. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):93-8.
141. Viswanathan S, McNelis K, Super D, Einstadter D, Groh-Wargo S, Collin M. Standardized Slow Enteral Feeding Protocol and the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Extremely Low Birth Weight Infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015;39(6):644-54.
142. Butler TJ, Szekely LJ, Grow JL. A standardized nutrition approach for very low birth weight neonates improves outcomes, reduces cost and is not associated with increased rates of necrotizing enterocolitis, sepsis or mortality. *J Perinatol.* 2013;33(11):851-7.
143. Patole S, McGlone L, Muller R. Virtual elimination of necrotising enterocolitis for 5 years - reasons? *Med Hypotheses.* 2003;61(5-6):617-22.
144. Dutta S, Singh B, Chessell L, et al. Guidelines for feeding very low birth weight infants. *Nutrients.* 2015;7(1):423-42.
145. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet.* 1990;336(8730):1519-23.
146. Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD002971.
147. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr.* 2010;156(4):562-7.e1.

148. Assad M, Elliott MJ, Abraham JH. Decreased cost and improved feeding tolerance in VLBW infants fed an exclusive human milk diet. *J Perinatol*. 2016;36(3):216-20.
149. Herrmann K, Carroll K. An exclusively human milk diet reduces necrotizing enterocolitis. *Breastfeed Med*. 2014;9(4):184-90.
150. Cristofalo EA, Schanler RJ, Blanco CL,. Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. *J Pediatr*. 2013;163(6):1592-1595.e1.
151. Hair AB, Hawthorne KM, Chetta KE, Abrams SA. Human milk feeding supports adequate growth in infants $\leq$ 1250 grams birth weight. *BMC Res Notes*. 2013;6:459.
152. Jakaitis BM, Denning PW. Human breast milk and the gastrointestinal innate immune system. *Clin Perinatol*. 2014;41(2):423-35.
153. Chatterton DE, Nguyen DN, Bering SB, Sangild PT. Anti-inflammatory mechanisms of bioactive milk proteins in the intestine of newborns. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45(8):1730-47.
154. Goldman AS. Modulation of the gastrointestinal tract of infants by human milk. Interfaces and interactions. An evolutionary perspective. *J Nutr*. 2000;130(2S Suppl):426S-431S.
155. Newburg DS. Neonatal protection by an innate immune system of human milk consisting of oligosaccharides and glycans. *J Anim Sci*. 2009;87(13 Suppl):26-34.
156. Srinivasjois R, Rao S, Patole S. Prebiotic supplementation in preterm neonates: updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Nutr*. 2013;32(6):958-65.
157. Underwood MA, Gaerlan S, De Leoz ML, et al. Human milk oligosaccharides in premature infants: absorption, excretion, and influence on the intestinal microbiota. *Pediatr Res*. 2015;78(6):670-7.

158. Plaisancié P, Claustre J, Estienne M, et al. A novel bioactive peptide from yoghurts modulates expression of the gel-forming MUC2 mucin as well as population of goblet cells and Paneth cells along the small intestine. *J Nutr Biochem*. 2013;24(1):213-21.
159. Lawrence RM, Pane CA. Human breast milk: current concepts of immunology and infectious diseases. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2007 Jan;37(1):7-36. doi: 10.1016/j.cppeds.2006.10.002. PMID: 17157245.
160. Thormar H, Isaacs CE, Brown HR, Barshatzky MR, Pessolano T. Inactivation of enveloped viruses and killing of cells by fatty acids and monoglycerides. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987;31(1):27-31.
161. Newburg DS, Walker WA. Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk. *Pediatr Res*. 2007;61(1):2-8.
162. Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, et al; Italian Task Force for the Study and Prevention of Neonatal Fungal Infections, Italian Society of Neonatology. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial. *JAMA*. 2009;302(13):1421-8.
163. Valenti P, Antonini G. Lactoferrin: an important host defence against microbial and viral attack. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62(22):2576-87.
164. Lönnnerdal B. Bioactive proteins in breast milk. *J Paediatr Child Health*. 2013;49 Suppl 1:1-7.
165. Manzoni P, Stolfi I, Messner H, et al; Italian Task Force for the Study and Prevention of Neonatal Fungal Infections–the Italian Society of Neonatology. Bovine lactoferrin prevents invasive fungal infections in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2012;129(1):116-23.
166. Ellison RT 3rd, Giehl TJ. Killing of gram-negative bacteria by lactoferrin and lysozyme. *J Clin Invest*. 1991;88(4):1080-91.
167. Pammi M, Abrams SA. Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD007137.

168. Furukawa M, Narahara H, Yasuda K, Johnston JM. Presence of platelet-activating factor-acetylhydrolase in milk. *J Lipid Res.* 1993;34(9):1603-9.
169. Moya FR, Eguchi H, Zhao B, et al. Platelet-activating factor acetylhydrolase in term and preterm human milk: a preliminary report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;19(2):236-9.
170. Hawkes JS, Bryan DL, James MJ, Gibson RA. Cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α , TGF- β 1, and TGF- β 2) and prostaglandin E2 in human milk during the first three months postpartum. *Pediatr Res.* 1999;46(2):194-9.
171. Namachivayam K, Blanco CL, Frost BL, et al. Preterm human milk contains a large pool of latent TGF- β , which can be activated by exogenous neuraminidase. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013;304(12):G1055-65.
172. Emami CN, Chokshi N, Wang J, et al. Role of interleukin-10 in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Am J Surg.* 2012;203(4):428-35.
173. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med.* 2009;361(21):2033-45.
174. Kühn R, Löhler J, Rennick D, Rajewsky K, Müller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell.* 1993;75(2):263-74.
175. Dvorak B, Halpern MD, Holubec H, et al. Maternal milk reduces severity of necrotizing enterocolitis and increases intestinal IL-10 in a neonatal rat model. *Pediatr Res.* 2003;53(3):426-33.
176. Maheshwari A, Kelly DR, Nicola T, et al. TGF- β 2 suppresses macrophage cytokine production and mucosal inflammatory responses in the developing intestine. *Gastroenterology.* 2011;140(1):242-53.
177. Ogawa J, Sasahara A, Yoshida T, et al. Role of transforming growth factor- β in breast milk for initiation of IgA production in newborn infants. *Early Hum Dev.* 2004;77(1-2):67-75.
178. Penttilä IA. Milk-derived transforming growth factor- β and the infant immune response. *J Pediatr.* 2010;156(2 Suppl):S21-5.

179. Yuen DE, Stratford AF. Vitamin A activation of transforming growth factor-beta1 enhances porcine ileum wound healing in vitro. *Pediatr Res.* 2004;55(6):935-9.
180. Su Y, Yang J, Besner GE. HB-EGF promotes intestinal restitution by affecting integrin-extracellular matrix interactions and intercellular adhesions. *Growth Factors.* 2013;31(1):39-55.
181. Coursodon CF, Dvorak B. Epidermal growth factor and necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24(2):160-4.
182. Clark JA, Doelle SM, Halpern MD, et al Intestinal barrier failure during experimental necrotizing enterocolitis: protective effect of EGF treatment. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;291(5):G938-49.
183. Wei J, Besner GE. M1 to M2 macrophage polarization in heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor therapy for necrotizing enterocolitis. *J Surg Res.* 2015;197(1):126-38.
184. Dvorak B, Fituch CC, Williams CS, Hurst NM, Schanler RJ. Increased epidermal growth factor levels in human milk of mothers with extremely premature infants. *Pediatr Res.* 2003;54(1):15-9.
185. Good M, Sodhi CP, Egan CE, et al. Breast milk protects against the development of necrotizing enterocolitis through inhibition of Toll-like receptor 4 in the intestinal epithelium via activation of the epidermal growth factor receptor. *Mucosal Immunol.* 2015;8(5):1166-79.
186. Yu X, Radulescu A, Zorko N, Besner GE. Heparin-binding EGF-like growth factor increases intestinal microvascular blood flow in necrotizing enterocolitis. *Gastroenterology.* 2009;137(1):221-30.
187. Dvorak B, Khailova L, Clark JA, et al. Comparison of epidermal growth factor and heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor for prevention of experimental necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47(1):11-8.
188. Yang J, Watkins D, Chen CL, Bhushan B, Zhou Y, Besner GE. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and mesenchymal stem cells act

synergistically to prevent experimental necrotizing enterocolitis. *J Am Coll Surg*. 2012;215(4):534-45.

189. Chen CL, Yu X, James IO, et al. Heparin-binding EGF-like growth factor protects intestinal stem cells from injury in a rat model of necrotizing enterocolitis. *Lab Invest*. 2012;92(3):331-44.

190. Wei J, Zhou Y, Besner GE. Heparin-binding EGF-like growth factor and enteric neural stem cell transplantation in the prevention of experimental necrotizing enterocolitis in mice. *Pediatr Res*. 2015;78(1):29-37.

191. Gupta RW, Tran L, Norori J, et al. Histamine-2 receptor blockers alter the fecal microbiota in premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(4):397-400.

192. Terrin G, Passariello A, De Curtis M, et al. Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns. *Pediatrics*. 2012;129(1):e40-5.

193. More K, Athalye-Jape G, Rao S, Patole S. Association of inhibitors of gastric acid secretion and higher incidence of necrotizing enterocolitis in preterm very low-birth-weight infants. *Am J Perinatol*. 2013;30(10):849-56..

194. Wickramasinghe S, Pacheco AR, Lemay DG, Mills DA. Bifidobacteria grown on human milk oligosaccharides downregulate the expression of inflammation-related genes in Caco-2 cells. *BMC Microbiol*. 2015;15:172.

195. Bron PA, Kleerebezem M, Brummer RJ, et al. Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function? *Br J Nutr*. 2017;117(1):93-107.

196. Rivera-Chávez F, Lopez CA, Bäumlér AJ. Oxygen as a driver of gut dysbiosis. *Free Radic Biol Med*. 2017;105:93-101.

197. Underwood MA, Arriola J, Gerber CW, et al. *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* in experimental necrotizing enterocolitis: alterations in inflammation, innate immune response, and the microbiota. *Pediatr Res*. 2014;76(4):326-33.

198. Good M, Sodhi CP, Ozolek JA, et al. *Lactobacillus rhamnosus* HN001 decreases the severity of necrotizing enterocolitis in neonatal mice and preterm piglets: evidence in mice for a role of TLR9. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;306(11):G1021-32.
199. Barbican ME, Buckle R, Denning PW, Patel RM. To start or not: Factors to consider when implementing routine probiotic use in the NICU. *Early Hum Dev*. 2019;135:66-71.
200. Sawh SC, Deshpande S, Jansen S, Reynaert CJ, Jones PM. Prevention of necrotizing enterocolitis with probiotics: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2016;4:e2429.
201. Patel RM, Denning PW. Therapeutic use of prebiotics, probiotics, and postbiotics to prevent necrotizing enterocolitis: what is the current evidence? *Clin Perinatol*. 2013;40(1):11-25.
202. Chi C, Buys N, Li C, Sun J, Yin C. Effects of prebiotics on sepsis, necrotizing enterocolitis, mortality, feeding intolerance, time to full enteral feeding, length of hospital stay, and stool frequency in preterm infants: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(5):657-670.
203. Bellodas Sanchez J, Kadrofske M. Necrotizing enterocolitis. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(3):e13569.
204. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126:443-456.
205. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK. Canadian Neonatal Network. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics*. 2012;129(2):e298-304.
206. Gordon PV, Clark R, Swanson JR, Spitzer A. Can a national data-set generate a nomogram for necrotizing enterocolitis onset? *J Perinatol*. 2014;34(10):732-735.
207. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011;364:255-264.

208. Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin Perinatol*. 2008;32:70-82.
209. Adams-Chapman I. Necrotizing enterocolitis and neurodevelopmental outcome. *Clin Perinatol*. 2018;45:453-466.
210. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, et al. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol* 2003;23(4):278–85.
211. Hallstrom M, Koivisto AM, Janas M, et al. Frequency of and risk factors for necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation. *Acta Paediatr* 2003;92(1):111–3.
212. 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.
213. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001;107(1):E1.
214. Alsaied A, Islam N, Thalib L. Global incidence of Necrotizing Enterocolitis: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):344.
215. Jones IH, Hall NJ. Contemporary Outcomes for Infants with Necrotizing Enterocolitis-A Systematic Review. *J Pediatr*. 2020;220:86-92.e3.
216. Patel RM, Ferguson J, McElroy SJ, Khashu M, Caplan MS. Defining necrotizing enterocolitis: current difficulties and future opportunities. *Pediatr Res*. 2020;88(Suppl 1):10-15..
217. Caplan MS, Amer M, Jilling T. The role of human milk in necrotizing enterocolitis. *Adv Exp Med Biol* 2002;503:83–90.
218. Hamosh M. Bioactive factors in human milk. *Pediatr Clin North Am* 2001;48(1):69–86.

219. Bates MD. Development of the enteric nervous system. *Clin Perinatol* 2002;29(1): 97–114.
220. Chandler JC, Hebra A. Necrotizing enterocolitis in infants with very low birth weight. *Semin Pediatr Surg* 2000;9(2):63–72.
221. Sola MC, Del Vecchio A, Rimsza LM. Evaluation and treatment of thrombocyto- penia in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2000;27(3):655–79.
222. Jin YT, Duan Y, Deng XK, Lin J. Prevention of necrotizing enterocolitis in premature infants an updated review. *World J Clin Pediatr.* 2019;8(2):23-32.
223. Manogura AC, Turan O, Kush ML, et al. Predictors of necrotizing enterocolitis in preterm growth-restricted neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(6):638.e1-5.
224. Buonomo C. The radiology of necrotizing enterocolitis. *Radiol Clin North Am* 1999;37(6):1187–98, vii.
225. Molik KA, West KW, Rescorla FJ, et al. Portal venous air: the poor prognosis persists. *J Pediatr Surg* 2001;36(8):1143–5.
226. Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, et al. Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color Doppler US. *Radiology* 2005;235(2):587–94.
- 227ç Bohnhorst B, Kuebler JF, Rau G, et al. Portal venous gas detected by ultrasound differentiates surgical NEC from other acquired neonatal intestinal diseases. *Eur J Pediatr Surg* 2011;21(1):12–7.
228. Flahive C, Schlegel A, Mezoff EA. Necrotizing enterocolitis: updates on morbidity and mortality outcomes. *J Pediatr.* 2020;220:7–9.
229. Sharma R, Hudak ML. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future. *Clin Perinatol.* 2013;40:27–51.
230. Hu X, Liang H, Li F, e al. Necrotizing enterocolitis: current understanding of the prevention and management. *Pediatr Surg Int.* 2024;40(1):32.

231. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187(1):1–7.
232. Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Probl Pediatr* 1987;17(4):213–88.
233. Nino DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:590–600.
234. Sampah MES, Hackam DJ. Prenatal immunity and influences on necrotizing enterocolitis and associated neonatal disorders. *Front Immunol*. 2021;12:650709.
235. Frost BL, Modi BP, Jaksic T, Caplan MS. New medical and surgical insights into neonatal necrotizing enterocolitis: a review. *JAMA Pediatr*. 2017;171:83–88.
236. Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson AB, Clandinin MT. Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. *World J Gastroenterol*. 2008;14:2142–2161.
237. Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994;21:205–18.
238. Sugarman ID, Kiely EM. Is there a role for high jejunostomy in the management of severe necrotising enterocolitis? *Pediatr Surg Int* 2001;17(2–3):122–4.
239. Moore TC. Successful use of the “patch, drain, and wait” laparotomy approach to perforated necrotizing enterocolitis: is hypoxia-triggered “good angiogenesis” involved? *Pediatr Surg Int* 2000;16(5–6):356–63.
240. Weber TR, Tracy TF Jr, Silen ML, et al. Enterostomy and its closure in newborns. *Arch Surg* 1995;130(5):534–7.
241. Thakkar HS, Lakhoo K. The surgical management of necrotising enterocolitis (NEC). *Early Hum Dev*. 2016;97:25–8.
242. Ganji N, Li B, Lee C, Pierro A. Necrotizing enterocolitis: recent advances in treatment with translational potential. *Pediatr Surg Int*. 2023;39(1):205.
243. Zamir O, Shapira SC, Udassin R, Peleg O, Arad I, Nissan S. Gastrointestinal perforations in the neonatal period. *Am J Perinatol*. 1988;5(2):131–3.

244. Hackam DJ, Sodhi CP, Good M. New insights into necrotizing enterocolitis: From laboratory observation to personalized prevention and treatment. *J Pediatr Surg*. 2019;54(3):398-404
245. Rao S.C., Basani L., Simmer K., et. al. Peritoneal drainage versus laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD006182
246. Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med* 2006;354(21):2225–34.
247. Rees CM, Eaton S, Kiely EM, et al. Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? A randomized controlled trial. *Ann Surg* 2008;248(1):44–51.
248. Kosloske AM. Indications for operation in necrotizing enterocolitis revisited. *J Pediatr Surg* 1994;29(5):663–6.
249. Holman RC, Stoll BJ, Clarke MJ, Glass RI. The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. *Am J Public Health* 1997;87:2026–31.
250. Gordon P, Rutledge J, Sawin R, Thomas S, Woodrum D. Early postnatal dexamethasone increases the risk of focal small bowel perforation in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 1999;19:573–7.
251. Voss M, Moore SW, van der Merwe I, Pieper C. Fulminant necrotising enterocolitis: outcome and prognostic factors. *Pediatr Surg Int*. 1998;13(8):576-80.
252. Gollin G, Abarbanell A, Baerg JE. Peritoneal drainage as definitive management of intestinal perforation in extremely low-birth-weight infants. *J Pediatr Surg* 2003; 38(12):1814–7.
253. Horwitz JR, Lally KP, Cheu HW, et al. Complications after surgical intervention for necrotizing enterocolitis: a multicenter review. *J Pediatr Surg* 1995;30(7):994–8 [discussion: 998–9].

254. Stringer MD, Brereton RJ, Drake DP, et al. Recurrent necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1993;28(8):979–81.
255. Struijs MC, Diamond IR, de Silva N, Wales PW. Establishing norms for intestinal length in children. *J Pediatr Surg*. 2009;44:933e938.
256. Sparks EA, Khan FA, Fisher JG, et al. Necrotizing enterocolitis is associated with earlier achievement of enteral autonomy in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg*. 2016;51:92e95.
257. Khan FA, Squires RH, Litman HJ, et al. Predictors of enteral autonomy in children with intestinal failure: A multicenter cohort study. *J Pediatr*. 2015;167:29e34.e1.
258. Ricketts RR. Surgical treatment of necrotizing enterocolitis and the short bowel syndrome. *Clin Perinatol* 1994;21(2):365–87.
259. Sondheimer JM, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Anastomotic ulceration: a late complication of ileocolonic anastomosis. *J Pediatr* 1995;127(2):225–30.
260. Murthy K, Yanowitz TD, DiGeronimo R, et al. Short-term outcomes for preterm infants with surgical necrotizing enterocolitis. *J Perinatal*. 2014;34:736e740.
261. Dore M, Junco PT, Moreno AA, et al. Ultrashort bowel syndrome outcome in children treated in a multidisciplinary intestinal rehabilitation unit. *Eur J Pediatr Surg*. 2017;27:116e120.
262. Cummings CL, Diefenbach KA, Mercurio MR. Counselling variation among physicians regarding intestinal transplant for short bowel syndrome. *J Med Ethics*. 2014;40:665e670.
263. Pet GC, McAdams RM, Melzer L, et al. Attitudes surrounding the management of neonates with severe necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2018;199:186e193.e3.
264. Fullerton BS, Sparks EA, Hall AM, Duggan C, Jaksic T, Modi BP. Enteral autonomy, cirrhosis, and long term transplant-free survival in pediatric intestinal failure patients. *J Pediatr Surg*. 2016;51:96e100.

265. Bazaciu C, Neu J. Pathophysiology of Necrotizing Enterocolitis: An Update. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15(2):68-87.
266. Berrington JE, Embleton ND. Time of Onset of Necrotizing Enterocolitis and Focal Perforation in Preterm Infants: Impact on Clinical, Surgical, and Histological Features. *Front Pediatr.* 2021;9:724280.
267. Chandran S, Anand AJ, Rajadurai VS, Seyed ES, Khoo PC, Chua MC. Evidence-Based Practices Reduce Necrotizing Enterocolitis and Improve Nutrition Outcomes in Very Low-Birth-Weight Infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2021;45(7):1408-16.
268. Sanchez SE, Javid PJ, Healey PJ, Reyes J, Horslen SP. Ultrashort bowel syndrome in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56:36e39.
269. Diamanti A, Conforti A, Panetta F, et al. Long-term outcome of home parenteral nutrition in patients with ultra-short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:438e442.
270. Abi Nader E, Lambe C, Talbotec C, et al. Outcome of home parenteral nutrition in 251 children over a 14-y period: Report of a single center. *Am J Clin Nutr.* 2016;103:1327e1336.
271. Sigalet D, Boctor D, Robertson M, et al. Improved outcomes in paediatric intestinal failure with aggressive prevention of liver disease. *Eur J Pediatr Surg.* 2009;19(6):348-53.
272. Hong CR, Han SM, Jaksic T. Surgical considerations for neonates with NEKro- tizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23:420e425.
273. Robinson JR, Rellinger EJ, Hatch LD, et al. Surgical NEKrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol.* 2017;41:70e79.
274. 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. *J Am Coll Surg.* 2014;218:1148e1155.

275. Fisher JG, Bairdain S, Sparks EA, et al. Serious congenital heart disease and Necrotizing. *J Am Coll Surg*. 2015;220:1018e1026.e14.
276. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002;110:143-51.
277. Pérez-Cuevasa R, Doubovab SV, Jasso-Gutiérrezc L, et al. Evaluation of the quality of care of neonates with necrotizing enterocolitis affiliated with Seguro Popular in Mexico. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2014;71: 2;76-82
278. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg*. 2009;44(6):1072-5; discussion 1075-6.
279. Stanger JD, Oliveira C, Blackmore C, Avitzur Y, Wales PW. The impact of multi-disciplinary intestinal rehabilitation programs on the outcome of pediatric patients with intestinal failure: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg*. 2013;48:983e992.
280. Canvasser J, Patel RM, Pryor E, et al. Long-term outcomes and life-impacts of necrotizing enterocolitis: A survey of survivors and parents. *Semin Perinatol*. 2023;47(1):151696.
281. Federici S, De Biagi L. Long Term Outcome of Infants with NEC. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(2):111-114.
282. Patel AL, Kim JH. Human milk and necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*. 2018;27(1):34-38.
283. Grishin A, Papillon S, Bell B, Wang J, Ford HR. The role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*. 2013;22(2):69-75.
284. Sonntag J, Grimmer I, Scholz T, et al. Growth and neurodevelopmental outcome of very low birthweight infants with necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr* 2000; 89(5):528–32.

285. 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.
286. Schulzke SM, Deshpande GC, Patole SK. Neurodevelopmental outcomes of very low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review of observational studies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(6):583–90.
287. Rees CM, Pierro A, Eaton S. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92(3):F193–8.
288. Martin CR, Dammann O, Allred EN, et al. Neurodevelopment of extremely preterm infants who had necrotizing enterocolitis with or without late bacteremia. *J Pediatr* 2010;157(5):751–756.e1.