

**TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ**

**NEKROTİZAN ENTEROKOLİT  
REHBERİ  
2025**



**EDİTÖRLER:**

Ebru Ergenekon , Cüneyt Tayman, Hilal Özkan



**TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ**  
**NEKROTİZAN ENTEROKOLİT REHBERİ**  
**Copyright © 2025**

Türk Neonatoloji Derneği, Nekrotizan Enterokolit Rehberi - 2025 Rehberimizin güncellemesi,  
Türk Neonatoloji Derneği' nin internet sitesinde sunulmuştur.

## YAZARLAR

Ebru Ergenekon , Cüneyt Tayman, Hilal Özkan

## YASAL UYARI VE TELİF HAKKI

Türk Neonatoloji Derneği, Nekrotizan Enterokolit Rehberi 2025'in her türlü yayın hakkı Türk Neonatoloji Derneği'ne aittir. Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

Bu rehber, prematüre bebeklerde nekrotizan enterokolit konusunda son bilimsel gelişmeleri ve kanıtları sunarak, prematüre bebek bakımında görev alan hekim ve hemşirelere günlük pratikte yol göstermek amacıyla öneri niteliğinde yazılmıştır. Burada sözü edilen prematüre bebekler son derece heterojen bir grup olduğundan, bu rehberdeki bilgi ve önerilerin, her hastanın kendi özelinde değerlendirilerek yorumlanması ve uygulanması hekimin kendi sorumluluğundadır.

Bu rehberin hazırlanmasında yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır ve finansal destek alınmamıştır.

**İlk yayın tarihi: 2021**

**Güncelleme tarihi: Aralık 2024**

- Rehber 'Türk Neonatoloji Derneği Tanı Ve Tedavi Rehberi Geliştirme Yönergesi'ne göre tüm ana başlıklar güncel literatür ve yazım kuralları dikkate alınarak bütünüyle gözden geçirilmiş ve rehber güncellenmiştir.
- '**3. Etyopatogenez**' ana başlığı altında yer alan '**İntestinal İmmatürite, Mikrobiyal Disbiyozis ,Enteral Beslenme, Hipoksi ve İskemi , İnflamasyon, Potansiyel Tetikleyici Faktörler**' alt başlıklar çıkarılarak özetlenmiştir. 'Nekrotizan Enterokolit Gelişiminde Yer Alan Potansiyel Tetikleyici Faktörler' başlıklı Tablo 1, aynı bilgiler Şekil 1'de de yer aldığı için çıkarılmıştır.
- '**4. Tanı**' ana başlığı altında yer alan '**4.5. Risk Skorları**' bölümünde mevcut risk skorlarının rutin öneri olmadığı için detayı ile ilgili açıklama çıkarılmıştır.
- '**5. Tedavi**' ana başlığı altında yer alan;
- '**5.1.3 Laktoferrin ve 5.1.4. Pentoksifilin**' bölümü son literatürde yer almadığı için çıkarılmıştır.
- '**5.2.2.1. Primer Peritoneal Drenaj, 5.2.2.2. Laparotomi, 5.2.2.3. Bağırsakta Striktür (Darlık) Tedavisi, 5.2.2.4. Bağırsak Transplantasyonu**' başlıklı bölümler çıkarılmıştır.
- '**7. Korunma**' ana başlığı altında yer alan,
- '**7.3. Postnatal Önlemler**' içerisinde '**7.3.4.3 Eritrosit Transfüzyonu Sırasında Beslenme**' son literatürlerde yer almadığı için önerilerden çıkarılmıştır.
- '**7.3. Postnatal Önlemler**' bölümü '**7.3.4.1 Enteral Beslenme**' kısmına '**Oral Kolostrum Uygulaması**' başlığı altında öneriler eklenmiştir.
- '**7.3.5.1. Probiyotikler**' bölümü güncel literatür dikkate alınarak yeniden düzenlenmiştir.
- '**7.3.5.2. Prebiyotikler, 7.3.5.3. Laktoferrin**' son literatürlerde yer almadığı için önerilerden çıkarılmıştır.
- '**Tablo 12. Öneri Düzeylerine Göre Nekrotizan Enterokolit Önleyici Stratejiler**' başlıklı tablo, içeriğindeki bilgiler öneri tablolarında yer aldığından çıkarılmıştır.
- '**8. Tanı ve Tedavide Yenilikler**' ana başlığı tümüyle çıkarılmıştır.

## Rehber Geliştirme Grubu Üyeleri

Ebru Ergenekon, Prof. Dr, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bölümü, Ankara

- Grup başkanı, organizasyon, planlama, görev dağılımı, bölüm yazarı, yazıların revizyonu

Cüneyt Tayman, Prof. Dr, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Neonatoloji Bölümü, Ankara

- Organizasyon ve planlamada destek, bölüm yazarı, kaynak tarama, yazıların revizyonu.

Hilal Özkan, Prof. Dr. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bölümü, Bursa

- Bölüm yazarı, kaynak tarama, elektronik yazım ve kontroller.

"Nekrotizan Enterokolit Rehberi", rehberinin her türlü yayın hakkı Türk Neonatoloji Derneği (TND)'ne aittir. Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, taksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

Bu rehberin hazırlanması ve görev alacak kişilerin belirlenmesi "TND- Tanı Ve Tedavi Rehberi Geliştirme Yönergesi" doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

Bu klinik protokol, uygulayıcıya konusundaki son bilimsel gelişmeleri, kanıtlar doğrultusunda özetleyip sunarak, kolaylık sağlamak amacıyla öneri niteliğinde yazılmıştır. Burada belirtilen bilgi ve önerilerin yorumlanması ve uygulanması hekimin kendi sorumluluğundadır.

Bilimsel verilerle ilgili kanıtların, sürekli gelişme halinde olduğu unutulmamalıdır. Türk Neonatoloji Derneği'nin önerilerini içeren bu protokolün, bilimsel verilerle ilgili yeni yeterli kanıtlar doğrultusunda, 6 ay-1 yıllık sürelerle güncellenmesi planlanmaktadır.

Rehberin tamamına TND web sitesinden (<http://www.neonatology.org>), soru ve cevaplar ile özetlenmiş haline Google play veya Android uygulamalar içerisinde "TND Mobil" başlığı altında ulaşılabilir.

../AppData/Local/Microsoft/Windows/10020945/Downloads/başlığı

**Çıkar çatışması:** Rehberi hazırlayan yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal destek:** TND

# İÇİNDEKİLER

<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>11</b>
<b>KANIT VE ÖNERİ DÜZEYLERİ</b> .....	<b>11</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>13</b>
<b>2. TANIM</b> .....	<b>13</b>
2.1. Nekrotizan Enterokolit Tanım .....	13
2.1.1. Transfüzyon İlişkili Nekrotizan Enterokolit.....	13
2.1.2. Erken Nekrotizan Enterokolit.....	14
2.1.3. Spontan İntestinal Perforasyon .....	14
2.1.4. Term Bebekte Nekrotizan Enterokolit.....	14
<b>3. ETYOPATOGENEZ</b> .....	<b>14</b>
3.1. Risk Faktörleri .....	16
<b>4. TANI</b> .....	<b>16</b>
4.1. Klinik Bulgular .....	16
4.2. Laboratuvar Bulguları .....	17
4.3. Radyolojik Bulgular .....	17
4.4. Sınıflama .....	20
4.5. Risk Skorları .....	21
<b>5. TEDAVİ</b> .....	<b>22</b>
5.1. Medikal Tedavi .....	22
5.1.1. Destekleyici Tedaviler .....	23
Enteral Beslenmenin Durdurulması .....	23
Gastrik Dekompresyon .....	23
Total Parenteral Beslenme .....	23
Sıvı, Elektrolit Desteği .....	23
Kardiovasküler ve Solunum Desteği .....	23
5.1.2. Antibiyotik Tedavisi .....	23
5.1.3. Tedaviye Yanıtın İzlemi .....	25

5.2. Cerrahi Tedavi .....	26
5.2.1. Cerrahi Tedavi Endikasyonları.....	26
5.2.2. Cerrahi Tedavi Teknikleri .....	27
5.2.3. Cerrahi İşlem Sonrası Tedavi.....	28
5.2.3.1. Enteral Beslenmeye Tekrar Başlanması .....	28
<b>6. PROGNOZ .....</b>	<b>30</b>
6.1. Kısa Dönem Mordidite .....	31
6.2. Uzun Dönem Mordidite .....	33
<b>7. KORUNMA .....</b>	<b>32</b>
7.1. Antenatal Önlemler .....	32
7.1.1. Antenatal Kortikosteroid Uygulaması.....	32
7.2. Doğum Salonu Uygulamaları .....	33
7.2.1. Kordonun Geç Klemplenmesi/Kordonun Sağılması .....	33
7.3. Postnatal Önlemler .....	33
7.3.1. Solunum Desteği Ve Oksijenizasyon Hedefleri .....	33
7.3.2. Patent Duktus Arteriozus Yönetimi .....	33
7.3.3. Bilinçli İlaç Kullanımı .....	33
7.3.3.1. Antibiyotik Kullanımının Sınırlandırılması .....	33
7.3.3.2. H2 Bloker Kullanımının Sınırlandırılması .....	33
7.3.4. Enteral Beslenme .....	34
7.3.4.1. Beslenme İçeriği .....	34
7.3.4.2. Beslenme Şekli Ve Beslenmenin İlerletilmesi .....	35
7.3.4.3. Standard Beslenme Protokolleri .....	35
7.3.5. İlaç ya da Besin Katkı Maddeleri .....	37
7.3.5.1. Probiyotikler.....	37
<b>8. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>38</b>
<b>9. KAYNAKLAR .....</b>	<b>41</b>

## 10. ŞEKİLLER

Şekil 1: Nekrotizan Enterokolit Patogenez .....	15
Şekil 2: Nekrotizan Enterokolit Tanı ve Tedavi Yaklaşımı Algoritması Olası Klinik Bulgular .....	40

## 11. RESİMLER

Resim 1: Pnömatosis İntestinalis .....	17
Resim 2: Pnömatosis İntestinalis .....	17
Resim 3: Pnömatosis İntestinalis .....	18
Resim 4: Portal Venöz Hava ve Pnömoperitonyum .....	18
Resim 5: Pnömoperitonyum .....	19
Resimler 6,7: Sol Cross Table Lateral Grafi ve Serbest Hava .....	19

## 12. TABLOLAR

Tablo 1: Yaş Grubuna Göre Nekrotizan Enterokolit Risk Faktörleri .....	16
Tablo 2: Laboratuvar Testleri .....	17
Tablo 3: Nekrotizan Enterokolit Tanısında Abdominal Grafi Ve Ultrasonografi .....	20
Tablo 4: Modifiye Bell Kriterleri .....	20
Tablo 5: Beslenme İntoleransı ve eNEK Risk Skoru .....	21
Tablo 6: Türk Neonatoloji Derneği Nekrotizan Enterokolit Medikal Tedavi ve İzlem Önerileri .....	24
Tablo 7: Cerrahi Tedavi Gereklinimi Olası Bir Bebeğin Klinik, Metabolik, Laboratuvar ve Radyolojik Özellikleri .....	27
Tablo 8: Türk Neonatoloji Derneği Nekrotizan Enterokolit Tedavisi Sürecinde Beslenme Önerileri .....	30
Tablo 9: Nekrotizan Enterokolit Prognoz .....	30
Tablo 10: Nekrotizan Enterokolit Morbidite .....	32
Tablo 11: Örnek Standard Beslenme Protokolü .....	36
Tablo 12: Hiç NEK Yok Kontrol Listesi .....	41



# KISALTMALAR

---

<b>ADDA</b>	Aşırı düşük doğum ağırlıklı
<b>ANS</b>	Antenatal steroid
<b>ASPEN</b>	Amerikan Parenteral ve Enteral Nütrisyon
<b>BPD</b>	Bronkopulmoner displazi
<b>CPAP</b>	Continuous positive airway pressure
<b>ÇDDA</b>	Çok düşük doğum ağırlıklı
<b>ENEK</b>	Erken nekrotizan enterokolit
<b>İVK</b>	İntraventriküler kanama
<b>İUBG</b>	İntrauterin büyüme geriliği
<b>KNS</b>	Koagulaz negatif stafilokok
<b>MEB</b>	Minimal enteral beslenme
<b>MRSA</b>	Metisilin rezistan staf aureus
<b>NEK</b>	Nekrotizan enterokolit
<b>NIRS</b>	Near infrared spektroskopi
<b>PAF</b>	Platelet aktive edici faktör
<b>PDA</b>	Patent duktus arteriyozus
<b>PM</b>	Postmenstrüel
<b>PVL</b>	Periventriküler lökomalazi
<b>RDS</b>	Respiratuar distres sendromu
<b>RKÇ</b>	Randomize kontrollü çalışma
<b>SİP</b>	Spontan intestinal perforasyon
<b>TANEC</b>	Transfusion associated necrotizing enterocolitis
<b>TLR</b>	Toll like reseptör
<b>TNF</b>	Tümör nekrotizan faktör
<b>TPB</b>	Total parenteral beslenme
<b>USG</b>	Ultrasonografi
<b>YHF</b>	Yoğun hidrolize formula
<b>YYBÜ</b>	Yenidoğan yoğun bakım ünitesi





## KANIT DÜZEYLERİ (SIGN)

1++	Kaliteli meta-analizler, randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) sistematik derlemeleri veya yanılma payı düşük olan RKÇ'lar
1+	İyi yönetilmiş meta-analizler, RKÇ'lerin sistematik derlemeleri veya yanılma payı düşük olan RKÇ'lar
1-	Meta-analizler, RKÇ'lerin sistematik derlemeleri veya yanılma payı düşük olan RKÇ'lar
2 ++	Vaka kontrol veya kohort çalışmalarına ilişkin kaliteli sistematik derlemeler. Kaliteli ve yanılma payı düşük, sınırlayıcı faktör içermeyen ya da neden sonuç ilişkisi güçlü vaka veya kohort çalışmaları
2 +	İyi yürütülmüş ve yanılma payı düşük, sınırlayıcı faktör içermeyen ya da neden sonuç ilişkisi orta derecede güçlü olan vaka kontrol veya kohort çalışmaları
2 –	Yanılma payı yüksek, sınırlayıcı faktörleri olan ya da neden sonuç ilişkisi zayıf vaka kontrol veya kohort çalışmaları
3	Analitik olmayan çalışmalar, ör: Vaka sunumları, vaka serileri
4	Uzman görüşü

## ÖNERİ DÜZEYLERİ (SIGN)

A	En az bir 1++ düzeyindeki meta-analiz, sistematik derleme veya RKÇ olan ve hedef kitleye doğrudan uygulanabilen veya esas olarak 1+ düzeyindeki çalışmalardan oluşan, hedef kitleye doğrudan uygulanabilen ve sonuçlarda tutarlılık gösteren kanıt kitlesi
B	2++ düzeyindeki çalışmalardan oluşan, hedef kitleye doğrudan uygulanabilen ve sonuçlarda tutarlılık gösteren kanıt kitlesi veya 1++ veya 1+ düzeyindeki çalışmalardan tahmin edilen kanıt
C	2+ düzeyindeki çalışmalardan oluşan, hedef kitleye doğrudan uygulanabilen ve sonuçlarda tutarlılık gösteren kanıt kitlesi veya 2++ düzeyindeki çalışmalardan tahmin edilen kanıt
D	Kanıt düzeyi 3 veya 4 olan çalışmalar veya 2+ düzeyindeki çalışmalardan tahmin edilen kanıt



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nekrotizan enterokolit (NEK) yenidoğan bebeklerdeki en önemli gastrointestinal acil problemlerden biridir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde %3-15 sıklığında görülmekte ve etkilenen bebeklerin >%90'nını 32 gestasyon haftasının altındaki prematüre bebekler oluşturmaktadır<sup>1</sup>. Etiyolojisi ve patogenezi tam olarak anlaşılammakla birlikte bağırsak mukozasının inflamasyonla ilişkili iskemik nekrozu ile karakterize bir durumdur.

Erken tanı ve agresif tedaviye rağmen %15-30 oranında mortaliteye yol açmakta ve özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde önemli bir uzun dönem morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>1</sup>.

Etyolojinin aydınlatılmamış olması, tanı ve tedavideki zorluklar ve kötü prognoz NEK için öncelikle korumaya yönelik tedavi yaklaşımlarının oluşturulmasının önemini ortaya koymaktadır. Bu amaçla tüm yenidoğan bebeklerde güncel bilgilere ve kanıta dayalı kılavuzların hazırlanmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Bu amaç kapsamında bu rehber;

- NEK tanı ve tedavi kriterlerinin belirlenmesi, tanı ve tedavideki zorlukların ve olası potansiyel risklerin ortaya koyulması planlanarak yenidoğan bakımı ile ilgilenen hekimlere ve hemşirelere yönelik olarak hazırlanmıştır.
- Rehberde, önerilerin oluşturulmasında sağlık yararları, yan etkiler ve olası riskler dikkate alınmıştır.
- Rehberin hazırlanmasında kaynak olarak son 5 yıl içindeki, insanlarda yapılan, İngilizce olarak yayınlanmış olan, randomize kontrollü çalışmaları içeren meta analizler, ulusal (Türk Neonatoloji Derneği Hasta Term ve Prematüre Bebeğin Beslenme Rehberi) ve uluslararası (European Pediatric Gastroenterology Hepatology And Nutrition Society (ESPHGAN) ve Canadian Pediatric Society, National Institute For Health And Care Excellence (NICE)) rehberlerden yararlanılmış ve Cochrane veri tabanı kullanılmıştır.
- Rehberde belirtilen öneriler sadece insanlarda yapılan, son 5 yıldaki randomize kontrollü çalışmalar ve meta analizler dikkate alınarak yapılmış ve kanıt düzeyleri Scottish Guideline Network-SIGN kriterlerine göre belirtilmiştir.

## 2. TANIM

### 2.1. Nekrotizan Enterokolit Tanım

NEK çeşitli risk faktörlerinin ve etyolojik nedenlerin varlığında bağırsak mukozasının inflamasyonla ilişkili iskemik nekrozu sonucu ortaya çıkan acil gastrointestinal bir patolojidir. Literatürde çok farklı şekillerde tanımlanmıştır<sup>3</sup>. Klasik NEK dışında transfüzyon ilişkili NEK, hipoksi iskemiyeye sekonder erken NEK (ENEK) ve NEK dışında bir antite olan ancak benzer sorunlara yol açabilen spontan intestinal perforasyon (SİP) bu tanımlar içinde sayılabilir<sup>3,4</sup>.

#### 2.1.1. Transfüzyon İlişkili Nekrotizan Enterokolit

Kan transfüzyonu sonrası 48-72 saat içinde, aneminin düzeltilmesi ile birlikte intestinal kanlanmada değişiklik reperfüzyon ve oksidatif hasar sonucu gelişen NEK olarak tanımlanmaktadır. Çeşitli çalışmalarda NEK ile kan transfüzyonu ilişkisi gösterilmiş olmakla birlikte randomize kontrollü çalışmalarda bu ilişkinin açık olmadığı bildirilmiştir<sup>5</sup> (Kanıt düzeyi 2+).

### 2.1.2. Erken Nekrotizan Enterokolit

Antenatal dönemde umbilikal arterde diastolik akım kaybı ya da diastolik geri akımı olan intrauterin gelişme gerilikli bebeklerde ilk haftada görülen NEK bu şekilde tanımlanabilir. Bebeğin antenatal dönemde maruz kaldığı hipoksi-iskemiye ikincil olarak geliştiği ve bu nedenle klasik NEK'ten farklı olarak daha erken dönemde ortaya çıktığı ve ağır inflamasyonla seyrettiğini gösteren çalışmalar vardır <sup>4</sup>.

### 2.1.3. Spontan İntestinal Perforasyon

Sıklıkla aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerde, yaşamın erken dönemlerinde genellikle ilk haftasında, beslenme ile ilişkili olmaksızın ortaya çıkan bağırsakta izole perforasyon ile karakterize ve inflamasyonun eşlik etmediği klinik tablodur <sup>6</sup>. Etiyolojide daha çok patent duktus arteriosus (PDA) tedavisinde kullanılan indometazin ve dolaşım bozukluğu nedeniyle kullanılan hidrokortizonun birlikte uygulanması sorumlu tutulmaktadır <sup>6</sup>.

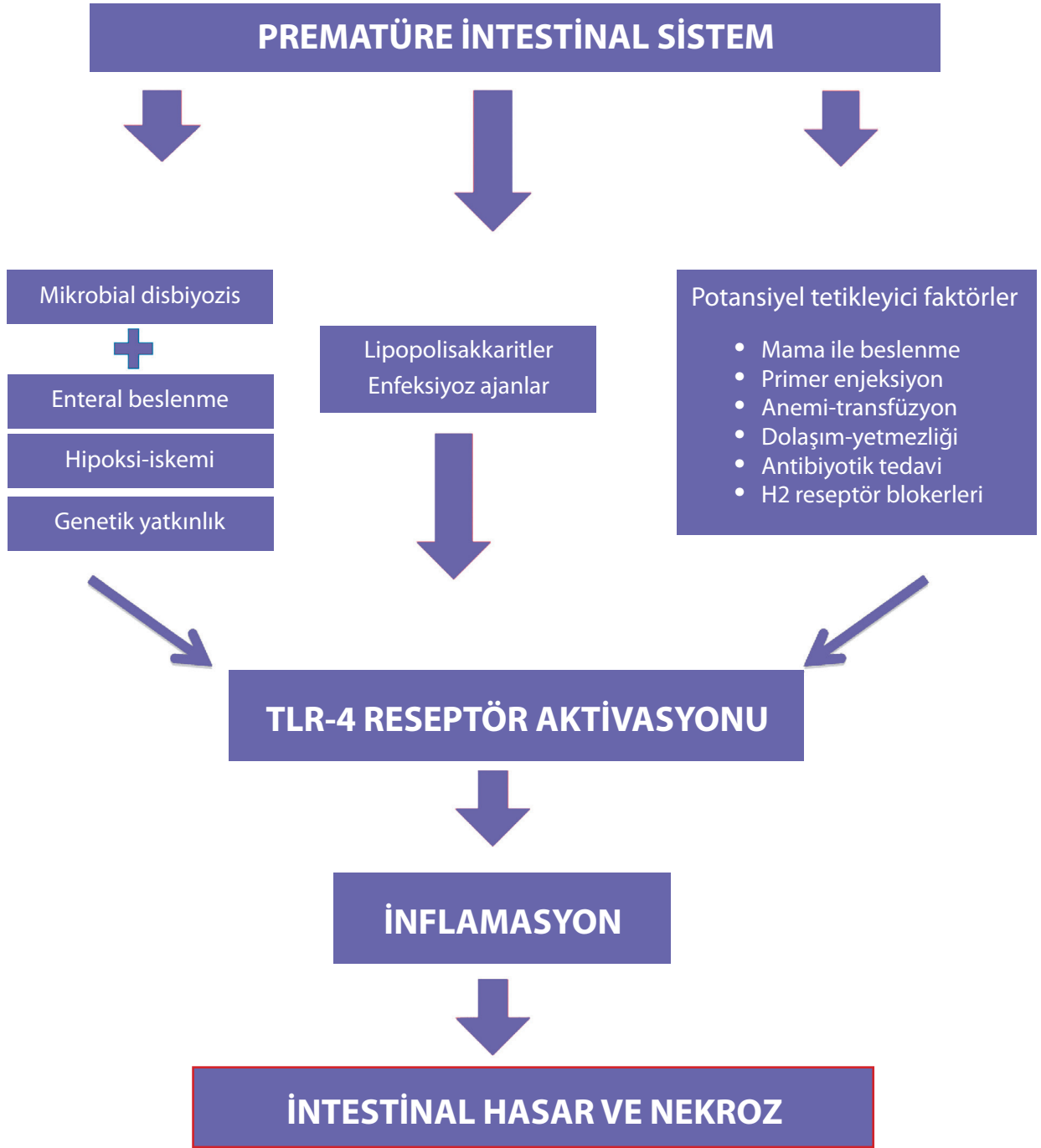
### 2.1.4. Term Bebekte Nekrotizan Enterokolit

NEK sıklıkla prematüre bebeklerde görülmekle birlikte vakaların %10-15'ini term bebekler oluşturmaktadır<sup>1</sup>. Term bebeklerde etyoloji ve klinik bulguların preterm bebeklerden farklılık gösterdiği bilinmektedir. Etkilenen term bebekler genellikle henüz beslenmeye başlanmamıştır ve bağırsak kan akımını azaltan konjenital kalp hastalığı ve hipoksik iskemik ensefalopati veya gastrointestinal anomaliler gibi ek sorunlara sahiptir. Term bebeklerde klinik bulgular daha erken dönemde ortaya çıkmaktadır. Retrospektif bir çalışmada term bebeklerde preterm bebeklere kıyasla hastalığın şiddetinin, inotrop ve mekanik ventilasyon ihtiyacının ve cerrahi müdahale gereksiniminin daha az olduğu gösterilmiştir <sup>7</sup> (Kanıt düzeyi 2+).

## 3. ETYOPATOGENEZ

NEK'teki temel patolojik bulgular bağırsak mukozasında ciddi inflamasyon, kanama ve transmural nekrozdur. Diğer bulgular sekonder bakteriyel infiltrasyon, gaz oluşumu ve daha nadir olarak vasküler trombüstür. Terminal ileum ve kolon en sık tutulan bölgeler olmakla birlikte ciddi vakalarda tüm bağırsaklar etkilenebilir<sup>1</sup>.

NEK'in patogenezi tam olarak anlaşılammakla birlikte çeşitli mekanizmalar öne sürülmektedir. NEK gelişen olguların %90 oranında prematüre olması temel etyolojinin intestinal immatüriteye dayandığını düşündürse de, hastalığın ortaya çıkmasında çoklu faktörlerin etkili olduğu bilinmekte ve hastalığın ortaya çıkmasını genellikle bazı faktörler tetiklemektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Nekrotizan Enterokolit Patogenez

### 3.1. Risk Faktörleri

NEK için bilinen risk faktörleri yaş grupları dikkate alınarak tablo 2'de gösterilmiştir <sup>8</sup>.

**Tablo 1:** Yaş Grubuna Göre Nekrotizan Enterokolit Risk Faktörleri

Tüm Gestasyonel Yaşlar	Preterm (<32 HAFTA)	Geç Preterm ve Term
Formula ile beslenme	Çok düşük doğum ağırlığı (<1500 gr)	Konjenital kalp hastalığı
Hipoksi	Düşük doğum ağırlığı (<10 persentil)	Kromozomal anomali
Hipotansiyon ve inotrop desteği	Anemi ve transfüzyon	Gastroşizis
Doğum asfiksisi	Patent duktus arteriozus	Sepsis
İntrauterin büyüme geriliği		Postnatal solunum sıkıntısı
Polisitemi		Hipoksik iskemik ensefalopati
Koryoamniyonit		Süt protein allerjisi
Kan değişimi		Hipotiroidizm
Umbilikal kateter		Diyare
Erken membran ruptürü		Maternal preklampsi
Maternal kokain kullanımı		Maternal diyabet
Ciddi anemi		
İdyopatik		

### 4. TANI

Tanı klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara dayanarak konulur. En önemli sorun beslenme intoleransı ile NEK'in ayırılmasındır. Beslenme intoleransı NEK'in bir bulgusu olabildiği gibi aslında sıklıkla NEK olmaksızın tek başına görülür.

Kusma ve abdominal distansiyon varlığında beslenme intoleransı düşünülür. Rutin rezidü kontrolü yapılmasının NEK gelişimini önlediği gösterilemediğinden önerilmemektedir <sup>9</sup> (Kanıt düzeyi 1+). Kusması olan ya da apne, letarji, bradikardi gibi özgün olmayan klinik bulgular nedeniyle rezidü kontrolü yapılmış olan bebeklerde 5ml/kg'dan fazla ya da beslenme volumunun %30-50'sinden fazla rezidü olması beslenme intoleransı tanısını destekler<sup>10</sup>. Ancak gastrik rezidüel volümün NEK ile ilişkili olmadığı, hemorajik veya safıralı içeriğin ilişkili olduğu vaka kontrol çalışmalarında gösterilmiştir <sup>11</sup> (Kanıt düzeyi 2+).

#### 4.1. Klinik Bulgular

NEK letarji, apne atakları, ısı düzensizlikleri, perfüzyon bozukluğu gibi özgün olmayan bulgulardan hızla ilerleyen şok, peritonit ve ölümlü sonuçlanan ağır bir tabloya kadar farklı klinik seyir gösterebilir.

Gastrointestinal sisteme özgü en erken bulgular beslenme intoleransı, kusma ve abdominal distansiyondur. NEK'li bebeklerde kusma çoğunlukla safıralıdır. Abdominal distansiyon da erken bulgulardan bir diğeridir, rektal kanama eşlik edebilir. Abdominal hassasiyet, karın cildinde eritem, ele gelen kitle daha ileri gastrointestinal bulgulardır<sup>1</sup>.

Vakaların %20-30'unda NEK bakteriyemi ile ilişkilidir ve bakteriyeminin klinik bulguları tabloya eşlik eder <sup>12</sup> (Kanıt düzeyi 2++).

Hastalık preterm bebeklerde etyopatogenez ile ilişkili olarak erken veya geç başlangıçlı olabilir. Klasik NEK'in gestasyon yaşı <26 hafta olan bebeklerde ortalama 23 gün, daha büyük prematüre bebeklerde ortalama 11 günde geliştiği bildirilmektedir. Term bebeklerde hastalığın başlangıç zamanı ise ortalama 7-12 gündür <sup>13</sup>.

## 4.2. Laboratuvar Bulguları

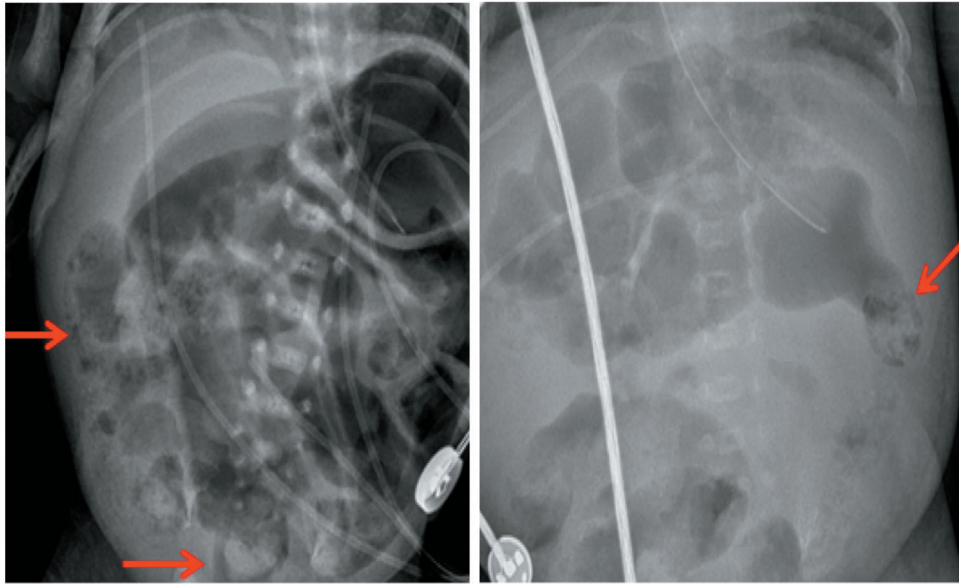
Tanı koydurucu bir laboratuvar testi yoktur. Laboratuvar testleri genellikle hastalığın şiddetinin belirlenmesinde ve izlemde kullanılır. Trombositopeni ve lökopeni sıklıkla görülür. Yapılması gereken laboratuvar testleri tablo 2'de özetlenmiştir <sup>14</sup>.

**Tablo 2:** Laboratuvar Testleri

Laboratuvar Testleri	
Kan testleri	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tam kan sayımı</li><li>• Biyokimyasal testler (Karaciğer, böbrek fonksiyonları, serum elektrolitleri)</li><li>• Kan gazı</li><li>• Koagülasyon testleri</li></ul>
Sepsis değerlendirmesi	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kan kültürü</li><li>• Akut faz belirteçleri</li></ul>
Peritoneal sıvı kültürü	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rutin önerilmez</li><li>• Etken mikroorganizmanın gösterilmesinde yardımcıdır</li></ul>

## 4.3. Radyolojik Bulgular

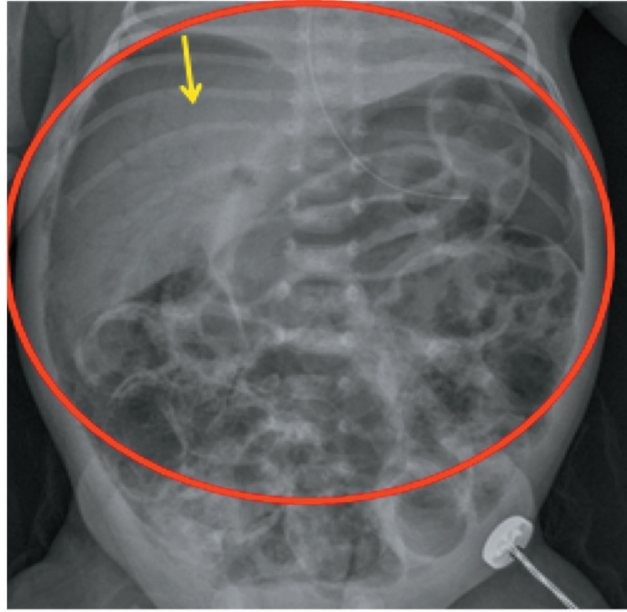
Başlıca radyolojik bulgular erken dönemde gaz distansiyonu, dilate bağırsak ansları ve bağırsak duvarında ödem gibi özgül olmayan bulgulardır. NEK için tanı koydurucu radyolojik bulgu ise bakteriler tarafından üretilen bağırsak duvarında gaz ile karakterize olan pnömatozis intestinalistir (Resimler 1,2,3). Portal vende gaz görünümü (Resim 4), asit ve pnömoperitonyum (Resimler 4,5) diğer radyolojik bulgulardır <sup>8</sup> (Kanıt düzeyi 2++). Pnömo-peritonyumdan şüphelenildiğinde sol lateral dekubitis grafi yardımcı olabilir<sup>15</sup> (Kanıt düzeyi 2+) (Resimler 6,7).



**Resimler 1,2:** Pnömatozis İntestinalis

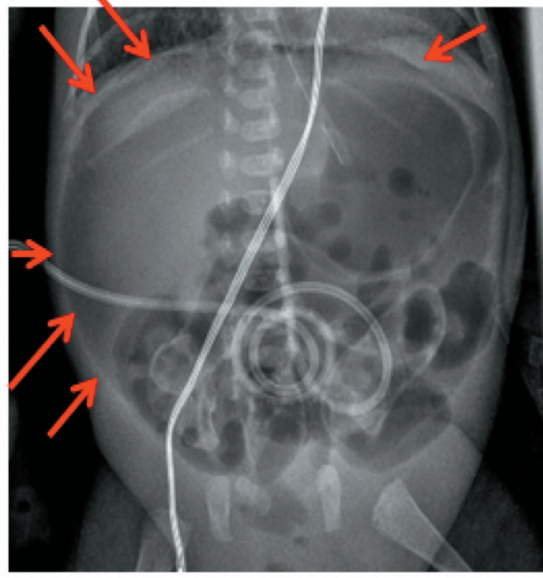


**Resim 3:** Pnömatozis İntestinalis

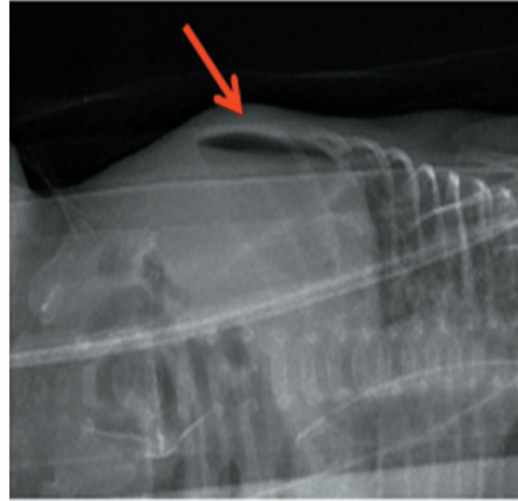


**Resim 4:** Pnomoperitonyum

Sarı ok: Karaciğerde portal venöz hava, Kırmızı halka: Çevrelediği alan futbol topu belirtisi;



**Resim 5:** Pnomoperitonyum  
Kırmızı okların çevrelediği alan: Futbol topu belirtisi



**Resimler 6-7:** Pnöperitonyumu Saptamak İçin Önerilen Film Pozisyonu

Üstteki resimde perforasyonda karaciğer üzerinde toplanması beklenen havayı görmek için çekilen sol lateral dekubitus pozisyonu (Bebek sol yanı üzerinde yatıyor, kaset arkasında dik pozisyonda, ışık bebeğin karşısından gelecek). Altta resimde sol lateral dekubitus pozisyonunda çekilen filmde karaciğer üzerinde kırmızı okla gösterilen serbest hava görünümü.

NEK tanı ve izleminde kullanılan başlıca görüntüleme yöntemleri abdominal grafi ve ultrasonografidir (USG). Abdominal grafinin, USG ile karşılaştırıldığında NEK tanısında özgüllüğü ve duyarlılığı düşüktür ancak yaygın olarak kullanılmaktadır<sup>15</sup> (Kanıt düzeyi 2+).

Tablo 3'de NEK'teki radyolojik bulgular ve kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması verilmiştir <sup>16</sup>.

**Tablo 3:** Nekrotizan Enterokolit Tanısında Abdominal Grafi ve Ultrasonografi

	Abdominal Grafi		Abdominal Ultrasonografi	
Bulgular	Özgüllük	Duyarlılık	Özgüllük	Duyarlılık
Asit	Düşük	Düşük	Yüksek	Yüksek
Perforasyon	Yüksek	Düşük	Yüksek	Yüksek
Bağırsak duvar kalınlığı	Düşük	Düşük	Yüksek	Yüksek
Bağırsak dilatasyonu	Yüksek	Orta	Yüksek	Yüksek
Pnömatosis	Orta	Orta	Yüksek	Yüksek
Motilite	-	-	Yüksek	Yüksek

#### 4.4. Sınıflama

NEK ilk kez Bell ve arkadaşları tarafından sınıflandırılmış, daha sonra Walsh ve Kliegman tarafından Bell kriterleri klinik, radyoloji ve laboratuvar bulgularına dayalı olarak yeniden düzenlenmiştir (Tablo 4) <sup>17,18</sup>.

**Tablo 4:** Modifiye Bell Kriterleri

Evre		Abdominal Bulgular	Sistemik Bulgular	Radyolojik Bulgular
Şüpheli NEK	<b>IA</b>	Distansiyon, kusma, dışkıda gizli kan	Apne Letarji Isı düzensizliği	Normal gaz dağılımı veya orta derecede intestinal dilatasyon
	<b>IB</b>	IA ile aynı bulgular Dışkıda aşikar kan	IA ile aynı bulgular	Normal gaz dağılımı veya orta derecede intestinal dilatasyon
Kesin NEK	<b>IIA</b>	Distansiyon Bağırsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet	IA ile aynı bulgular	İntestinal dilatasyon Pnömatosis intestinalis
	<b>IIB</b>	Distansiyon Bağırsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal selülit Palpabl bağırsak ansları	Apne Letarji Isı düzensizliği Orta derecede metabolik asidoz Trombositopeni	İntestinal dilatasyon Pnömatosis intestinalis Portal vende gaz Asit
İleri NEK	<b>IIIA</b>	Distansiyon Bağırsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal selülit veya sağ alt kadranda kitle Generalize peritonit	Ciddi apne Hipotansiyon Miks asidoz, Koagülopati Nötropeni	İntestinal dilatasyon Pnömatosis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit
	<b>IIIB</b>	IIIA ile aynı bulgular	IIIA ile aynı bulgular	İntestinal dilatasyon Pnömatosis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit Pnömoperitonyum

## 4.5. Risk Skorları

NEK gelişimini ön görmek ve erken tanı ve tedaviyi sağlamak amacıyla bilinen risk faktörleri ve klinik bulguları içerecek şekilde olan çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Günümüze kadar araştırma aşamasında olan pek çok risk skoru bulunmakla birlikte rutin önerilmekte olan bir skorlama bulunmamaktadır. İçeriği ve kullanım kolaylığı, izlemde tekrarlanarak risk skorunda artışın izlenebilir olması dikkate alınarak "eNEK" risk skoru aşağıda örnek olarak verilmiştir <sup>19</sup> (Tablo 5).

**Tablo 5:** Beslenme İntoleransı ve eNEK Risk Skoru

Gestasyonel hafta (sadece birini seç)	
Puan	Kategori
1	32-36 hafta
2	28-31 hafta
3	<28 hafta

Doğum ağırlığı (sadece birini seç)	
0	≥ 2500 gr
1	1500-2499 gr
2	1000-1499 gr
3	<1000 gr

Beslenme içeriği (geçerli olanların tümünü seç)	
0	Anne sütü
1	Donör anne sütü
1	Desteklenmiş anne sütü
3	Formula

Postnatal faktörler (geçerli olanların tümünü seç)	
1	Kan transfüzyonu
1	Konjenital kalp hastalığı veya patent duktus arterozus
2	Polisitemi (Hematokrit >%60)
2	Respiratuvar distres (>24 saat mekanik ventilasyon)
3	Doğumda hipoksi/asfiksi
3	Sepsis
3	Antibiyotik tedavisi ≥ 5 gün
3	İntrauterin büyüme geriliği veya düşük doğum ağırlığı (<10 persentil)

Perinatal maternal faktörler (geçerli olanların tümünü seç)	
1	Gebelikte sigara kullanımı
2	Ablasyo plasenta
2	Klinik koryoamniyonit
2	Gebelikte madde kullanımı
2	Erken membran ruptürü
2	Uzamış membran ruptürü (>18 saat)
3	Antenatal steroid tedavisi almamış olmak
3	Ters veya kaybolmuş end diastolik akım

Risk değerlendirme	
1-5	Düşük risk
6-8	Orta risk
≥9	Yüksek risk

## Türk Neonatoloji Derneği Nekrotizan Enterokolit Tanısal Yaklaşım Önerileri

1. Tüm preterm bebekler NEK gelişimini ön görmek ve erken tanı/tedavi sağlamak amacıyla doğumdan itibaren NEK gelişim riski açısından değerlendirilmelidir (C).
2. Term bebeklerde, pretermlerden farklı olarak beslenme ile ilişkisi olmadan ve yaşamın ilk günlerinde NEK gelişebileceği unutulmamalıdır. Konjenital kalp hastalığı, hipoksik doğum veya gastrointestinal anomalisi olan term bebekler NEK açısından takip edilmelidir (C).
3. Kusma ve abdominal distansiyon varlığında beslenme intoleransı düşünülmeli ancak NEK tanısal bulguları açısından hasta değerlendirilmelidir (D).
4. Klinik olarak stabil bebeklerde rutin gastrik rezidü izlemi önerilmez (B).
5. Tabloya bakteriyemi eşlik edebileceği için sepsis değerlendirmesi yapılmalıdır (C).
6. Pnömatosis intestinalis, portal vena gaz görünümü ve pnömoperitonyum varlığı tanısal kabul edilmelidir (B).
7. Tanısal değerlendirmede abdominal ultrasonografinin kullanılması önerilir (C).
8. Hastalığın tanı ve izlemi Modifiye Bell Kriterlerine göre sınıflama yapılarak belirlenmelidir (D).

## 5. TEDAVİ

NEK tedavisinde en zor olan beslenme intoleransı ile NEK'in ayırılmasıdır. Bu zorluk nedeniyle gerçekte NEK olmayan pek çok bebek gereksiz antibiyotik tedavisi alabilmekte ve beslenmeye ara verilmektedir. Ancak iki durum birbirinden ayırıldığında yaklaşım farklıdır.

Beslenme intoleransında yaklaşım; Beslenme intoleransı olan bebekte beslenme volümünü azaltmak, 1 öğün atlamak ya da beslenmeye 24 saat ara verilip tekrar başlamak gibi seçenekler uygulanabilir. Anne sütü güçlendiricisi başlandıysa bir süre ara verilmesi de düşünülmelidir<sup>20</sup> (Kanıt düzeyi 1+).

Öte yandan NEK tedavisi, tüm hastalar için tıbbi tedavi yönetimi ve bazı durumlarda cerrahi müdahaleyi kapsar. Bununla birlikte, bağırsak perforasyonu kanıtı olanlar haricinde, hangi hastaların cerrahi müdahale gerektirdiği konusunda kanıta dayalı bir fikir birliği yoktur. Alandaki uzmanların çoğu, modifiye Bell evreleme kriterlerini kullanarak hastalığın ciddiyetine ilişkin kararları almaya devam etmektedir<sup>12,21</sup>. Ancak, yaygın olarak kullanılan bu sınıflandırma şeması, ameliyatın ne zaman yapılması gerektiğini belirlemek de dâhil olmak üzere klinik yönetim ve yönlendirme için doğrulanmamıştır<sup>22</sup> (Kanıt düzeyi 1-).

Genel olarak, Bell evre I (kanıtlanmamış) ve II (kanıtlanmış fakat ilerlememiş) olan hastalar için destekleyici tıbbi tedavi sağlanmaktadır<sup>23</sup>. Ancak, ilerlemiş NEK hastalığı ve bağırsak perforasyonu olan Bell evre III NEK'li hastalar cerrahi girişim gerektirir<sup>24</sup> (Kanıt düzeyi 1+). Bununla birlikte, cerrahi tedavi tıbbi tedaviye cevap vermeyen Bell evre II olan hastalarda da gerekebilir<sup>24</sup> (Kanıt düzeyi 1+). Cerrahi müdahale kararı çocuk cerrahi bölümü ile birlikte multidisipliner bir ekip tarafından en uygun şekilde verilmelidir<sup>23</sup>. Cerrahi bakımın mümkün olmadığı merkezlerde, hasta stabilitesini yitirmeden daha gelişmiş bakım olanakları olan bir merkeze transferi planlanmalıdır<sup>22</sup> (Kanıt düzeyi 1+).

### 5.1. Medikal Tedavi

NEK şüphesi olduğu andan itibaren tıbbi tedavi derhal başlatılmalıdır. Destekleyici bakım, ampirik antibiyotik tedavisi, seri yapılan fizik muayene, yakın laboratuvar ve radyolojik takip sağlanmalıdır. Destekleyici bakım ve antibiyotik tedavisi, hastalığın ilerlemesini sınırlandırmak amacıyla daha sonra cerrahi müdahale geçirenler de dâhil olmak üzere tüm hastalarda uygulanmalıdır<sup>22</sup> (Kanıt düzeyi 1-). Seri fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik çalışmalar hastalığın seyrini izlemede, klinik iyileşme veya ilerleyici bozulma olup olmadığını belirlemede yardımcı olmak için kullanılır<sup>23</sup> (Kanıt düzeyi 1-). NEK'li bebeklerin medikal tedavi ve izlemi tablo 6'da özetlenmiştir.

### 5.1.1. Destekleyici Tedaviler

- 1. Enteral Beslenmenin Durdurulması:** Bağırsakların dinlendirilmesi NEK yönetiminin önemli bir unsurudur<sup>12,25,26</sup>. Enteral beslenmeye başlanmasına kadar geçen süre, hastalığın ciddiyetine ve derecesine bağlıdır. Bağırsak dinlendirilmesinin süresi evre II NEK için 7 gün ve ileri (evre III) NEK için 14 gün civarındadır ve 10-14 günlük antibiyotik tedavisi ile paralel olarak uygulanmaktadır<sup>26</sup> (Kanıt düzeyi 1+). Hastanın klinik durumu iyileştikçe enteral beslenme tekrar başlanarak kademeli olarak arttırılabilir. Bağırsak mukozasının atrofisini önlemek amacıyla beslenmenin en erken dönemde başlanması önemlidir<sup>26</sup> (Kanıt düzeyi 1+).
- 2. Gastrik Dekompresyon:** Hastalarda bağırsak iltihaplanması ve bağırsak duvarı kalınlaşması nedeniyle ileus geliştiğinden aralıklı orogastrik aspirasyon ve gastrik dekompresyon işlemi ileus düzeline kadar ve batin radyografisinde pnomatosis intestinalis görülme-yene kadar devam edilir<sup>26</sup> (Kanıt düzeyi 1+) Dekompresyon sonrası elde edilen gastrik mayi miktarı potasyum klorür eklenmiş % 0.9 sodyum klorür veya Laktatlı Ringer çözeltisi ile yerine konulmalıdır<sup>26</sup> (Kanıt düzeyi 1+). Hastalar dekompresyona rağmen karın çevresindeki ani artış açısından dikkatlice izlenmelidir. Karın çevresinde artış olması pnömoperitonyumun başlangıcını gösterebilir ve görüntüleme çalışmaları ile dışlanmalıdır<sup>25</sup> (Kanıt düzeyi 1+).
- 3. Total Parenteral Beslenme (TPB):** Enteral beslenmenin yapılamadığı süre zarfında uygun boyutta bir santral venöz kateter yerleştirilerek hastaya enteral beslenmeye başlanana kadar TPB ile yeterli kalori, lipid, protein ve elektrolit desteği sağlanmalıdır. Ancak, NEK'li hastalar hipertrigliseridemi için risk altındadır. Esansiyel yağ asidi eksikliğini önlemek için bazı lipidlere ihtiyaç duyulmasına rağmen, lipid dozajını belirlerken dikkatli olunmalıdır. Bu amaçla en düşük dozdan (0.5-1 gr/kg/g) lipid başlanarak kan lipid profili takibi ile lipid alımı düzenlenebilir<sup>26</sup> (Kanıt düzeyi 1+).
- 4. Sıvı ve Elektrolit Desteği:** Hidrasyon durumu yakından izlenmeli ve titizlikle gerekli sıvı yönetimi yapılmalıdır. Hastalarda transmural bağırsak iltihaplanması, kapiller kaçak, intravasküler sıvı kaybına yol açabilmektedir. Üçüncü boşluk sıvı kayıplarını ve elektrolit bozukluklarını düzeltmek için sıvı ve elektrolit replasmanı uygun şekilde yapılmalıdır. İdame mayi miktarı yanında gastrik aspirasyondan gelen sıvıların replasmanı mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır<sup>25</sup> (Kanıt düzeyi 1+).  
Çoklu organ yetmezliği gelişen hastalar sonraki dönemde gelişebilen böbrek yetmezliği nedeniyle elektrolit dengesizlikleri açısından risk altındadır. Hiponatremi, hiperkalemi, asidoz gelişebilir. Ayrıca aşırı kapiller kaçak, bağırsak ve yumuşak dokularda yaygın ödeme yol açabilir. Ciddi NEK vakalarında, bağırsak dokusunun yeteri kadar perfüze olmaması ve nekrozun eşlik etmesi nedeniyle laktik asidoz öne çıkabilir ve zayıf vasküler tonusu ve kalp debisini daha da kötüleştirebilir. Bu nedenle asidozu düzeltmek için gerekli uygulamalar yapılmalıdır; sonuç olarak doku hasarını ve nekrozu en aza indirmek amaçlanmalıdır<sup>26</sup> (Kanıt düzeyi 1+).
- 5. Kardiyovasküler ve Solunum Desteği:** Ciddi hastalıkta sıklıkla multiorgan yetmezliği gelişmektedir. Bu hastalar hem kardiyovasküler hem de solunum desteğine ihtiyaç duyarlar. Genellikle zayıf vasküler tonus ve kapiller kaçak nedeniyle sık volüm resusitasyonu ve inotropik destek gerektiren hemodinamik yetmezlik görülebilir. Ağır NEK'li bebeklerin 180-200 ml/kg/g'den fazla sıvı almaları gerekebilir<sup>26</sup> (Kanıt düzeyi 1+). Hasta takibinde minimum dokunma ve uygun yöntem ile analjezi sağlanmalıdır (Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Döneminde Ağrı ve Tedavisi rehberine bakınız).

### 5.1.2. Antibiyotik Tedavisi

Kültür için uygun örnekler aldıktan sonra genel olarak gram negatif ve anaerobik bakterileri kapsayan geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır<sup>12</sup> (Kanıt düzeyi 1+). Hastaların %20-30'unda eşlik eden bakteriyemi bulunduğundan, ampirik antimikrobiyal rejimler, geç başlangıçlı bakteriyemiye neden olan patojenleri de kapsayacak şekilde kullanılır. Anaerobik patojenleri kapsayan antibiyotikler peritonit belirtileri varlığında, pnömoperitonyumun radyolojik bulguları olduğunda ve intestinal perforasyondan şüphelenildiğinde veya kanıtlandığında düşünülmelidir<sup>27</sup> (Kanıt düzeyi 1-). Antibiyotik seçimi, YYBÜ'deki organizmaların duyarlılık paternleri göz önüne alınarak yapılmalıdır. Antifungal ilaçlar ağır hastalarda veya antibiyotik tedavisine cevap vermeyen hastalarda düşünülmelidir<sup>8,28,29</sup>. Seçilmiş vakalarda antifungal ve viral tedavi bireysel olarak tasarlanmalıdır<sup>28</sup> (Kanıt düzeyi 1-). Tedavide kullanılan ampirik geniş spektrumlu antibiyotik kombinasyonlarına örnek olarak aşağıdakiler verilebilir, ancak bunlarla sınırlı değildir<sup>25,29,30</sup>.

- Ampisilin, gentamisin (veya amikasin) ± metronidazol
- Ampisilin, gentamisin (veya amikasin) ± klindamisin
- Ampisilin, sefotaksim ± metronidazol (seftazidime, sefotaksim için alternatif bir seçimdir)

Koagülaz negatif stafilokok (KNS) ve metisiline dirençli *Stafilococcus aureus* (MRSA) veya ampisiline dirençli enterokok enfeksiyonu prevalansının yüksek olduğu merkezlerde ampisilin yerine vankomisin kullanılabilir<sup>29</sup>(Kanıt düzeyi 1-). Gentamisin direnç paternlerine sahip merkezlerde, gentamisin yerine amikasin tercih edilebilir. Kan, periton sıvısı veya cerrahi örneklerin kültürlerinin sonuçları antimikrobiyal kapsama alanını daraltmaya yardımcı olacak ve tedavi süresini yönlendirecektir<sup>8,30</sup>. Abdominal abse oluşumu ile komplike olmadıkça 10-14 günlük bir tedavi rejimi genellikle yeterlidir. NEK evre  $\geq 2$  için, kültür sonuçları negatif olsa bile, toplam 10-14 gün boyunca tam bir antibiyotik kürünü tamamlamak için tedaviye devam edilir<sup>31</sup> (Kanıt düzeyi 2++). Evre I NEK vakalarında hastalığın seyrine bağlı olarak 48-72 saat sonunda antibiyotiklerin erken kesilmesi ve beslenmenin tekrar başlanması seçilebilmektedir<sup>32</sup> (Kanıt düzeyi 2++).

**Tablo 6:** Türk Neonatoloji Derneği Nekrotizan Enterokolit Medikal Tedavi ve İzlem Önerileri

Destekleyici Bakım ve İncelemeler	Antibiyotik Tedavisi	Tedaviye Yanıtın İzlenmesi ve Cerrahi Tedavi
<p>Enteral Beslenmenin durdurulması (B)</p> <p>Evre I NEK için 48-72 saat</p> <p>Evre 2 NEK için 7 gün</p> <p>Evre 3 NEK için 10-14 gün</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gastrik dekompresyon: Enteral beslenme başlayıncaya kadar (B)</li> <li>Total parenteral beslenme (B)</li> <li>Sıvı ve elektrolit desteği(B)</li> <li>Kardiyovasküler ve solunum desteği (B)</li> <li>Diğer destek tedavileri (B)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gram (-) ve anaerobik bakterileri kapsayan geniş spektrumlu antibiyotikler (B).</li> <li>Ampisilin, gentamisin (veya amikasin) ve metronidazol (C).</li> <li>KNS ve MRSA veya ampisiline dirençli enterokok (+) 'se ampisilin yerine vankomisin başlanabilir(C).</li> <li>Kan veya diğer steril bölgelerden kültürler (+) ise, izole edilmiş organizmaları tedavi etmek için gerekirse tedavi daraltılabilir ya da genişletilebilir (B).</li> <li>NEK Evre I için, hastalığın seyrine bağlı olarak 48-72 saat sonunda antibiyotiklerin erken kesilmesi ve enteral beslenmenin tekrar başlanması seçilebilmektedir (B).</li> <li>NEK evre <math>\geq 2</math> için, kültür sonuçları (-) olsa bile, 10-14 gün antibiyotik kürü önerilir (B).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Seri fizik muayene ve vital bulgu takibi (B)</li> <li>Laboratuvar takibi (B)</li> <li>Batın görüntülemesi (B)</li> </ul> <p>(Radyografi ve ultrasonografi)</p>
<p>Laboratuvar takibi (B)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tam kan sayımı,</li> <li>Kan gazı,</li> <li>Akut faz belirteçleri</li> <li>Biyokimyasal testler</li> <li>Koagülasyon parametreleri</li> <li>Kan kültürü veya diğer steril bölge kültürleri</li> </ul>		<p><b>Cerrahi müdahale endikasyonları:</b> (Laparotomi, PPD) (B)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pnömooperitonyum (B)</li> <li>Tıbbi tedaviye verilen yanıtın yetersizliği (C)</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>İlerlemiş NEK ve bağırsak perforasyonu (Bell evre III NEK) (C)</li> <li>Tıbbi tedaviye cevap vermeyen Bell evre II NEK (C)</li> <li>Cerrahi kararı çocuk cerrahi bölümü ile birlikte multidisipliner bir ekip tarafından verilmeli (B)</li> <li>Gerekirse hasta stabilitesini yitirmeden üst bir merkeze transferi planlanmalı (C).</li> </ul>

KNS: koagülaz negatif stafilokok, MRSA: Metisilin rezistans satafilokok aureus, PPD: Primer peritoneal drenaj, NEK: Nekrotizan enterokolit

### 5.1.3. Tedaviye Yanıtın İzlenmesi

Seri fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik çalışmalar hastalığın seyrini izlemede ve klinik iyileşme ya da bozulma olup olmadığını belirlemeye yardımcı olmak için kullanılmaktadır. Tıbbi tedavi/desteğe cevap vermeyen ve ilerleyen hastalıkta cerrahi müdahale düşünülebilir.

*Seri fizik muayeneler;* Hastalığın seyri hızla değişebileceğinden NEK yönetiminin ve takibinin önemli bir parçası da seri fizik muayene yapılmasıdır. Vital bulgular ve batın muayenesinde değişikliklerin saptanması hastalığın ciddiyetini ve ilerlemesini belirlemeye yardımcı olabilir. Böylece daha erken cerrahi değerlendirme yapılmasına yardım eder. Batın muayenesinde eritem veya morarma gibi olası bağırsak perforasyonunu gösteren değişiklikler, abdominal distansiyonun ve batın hassasiyetinin artması daha ileri boyutlu değerlendirmeler ve tedavide değişiklikler konusunda yol göstericidir. Fizik muayenelerin sıklığı belirtilerin başlama hızıyla ilişkilidir ve birkaç saatte bir yapılabilir<sup>22</sup> (Kanıt düzeyi 2++). Ancak kalp atım hızı ve solunum düzeninde ve/veya kan basıncında meydana gelen herhangi bir büyük değişiklik, laboratuvar testleri ve görüntüleme çalışmaları da dâhil olmak üzere daha fazla değerlendirme yapılmasını gerektirecektir.

*Laboratuvar takibi;* NEK tanısından şüphelenildiğinde (Bell evre I) veya tanı konulduktan sonra (Bell evre II ve III), tam kan sayımı, biyokimyasal testler, akut faz belirteçleri, kan gazı ve koagülasyonun değerlendirilmesi, hastalığın ciddiyetine bağlı olarak her 12 ile 24 saat ara ile kontrol edilmelidir<sup>22</sup> (Kanıt düzeyi 2++). Düşük trombosit sayısı, metabolik asidoz, düşük monosit sayısı ve artan kan glukozu NEK ile ilişkili olabilir. Bu çalışmalar başlangıçta anormal ise, normalleşme bebeğin durumunda düzelme ve tıbbi tedaviye yanıt olduğunu gösterir. Trombositopeni gibi spesifik anormallikler, tedaviye olan ihtiyacı ve yanıtı değerlendirmek için daha sık kontrol gerektirebilir. Gerekirse, hematolojik (anemi, trombositopeni, yaygın damar içi pıhtılaşma) uygun destek verilerek düzeltilmelidir (Türk Neonatoloji Derneği Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberine bakınız). Hastalığın seyrinin izleminde gaitada kan tetkikinin işe yaradığına dair doğrulayıcı bir kanıt yoktur ve tedavi yönetim kararları için uygun olmadığı belirtilmektedir<sup>22</sup> (Kanıt düzeyi 2++).

*Radyografik değerlendirme;* abdominal radyografik izleme, hastalığın tanı ve ilerlemesinde nispeten duyarsız bir rehber olmasına rağmen, klinik izlemeye ek olarak bağırsak canlılığı ve fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde ve takibinde yardımcı olmak için seri radyografik çalışmalar kullanılmaktadır. Hastalığın ilk evresi sırasında her 6 ile 12 saatte bir yatar pozisyonda ya da ayakta karın radyografisi elde edilir<sup>22</sup> (Kanıt düzeyi 2++). İlerleyici klinik bozulma düşündürülen fizik muayene belirtileri varsa tekrarlanabilir. Hastalığın ilerlediğini gösteren radyografik bulgular arasında; bağırsak distansiyonunda ve bağırsak duvarı kalınlaşmasında artma, bağırsak duvarında pnömatozis intestinalis varlığı, asit varlığı, sabit loop dilatasyonu (sentinel loop) ve bağırsak perforasyonu sayılabilir. Perforasyondan şüphelenildiğinde sol lateral dekubitus pozisyonunda grafi ile karaciğer üzerinde serbest hava görüntülenmeye çalışılır.

Şiddetli bağırsak disfonksiyonu (ileus) olan hastalarda radyografide gazsız karın gözlenebilir. Klinik iyileşme olan hastalarda batın grafilerinde de hastalık ciddiyetinin azalması ile ilgili değişiklikler de izlenebilecektir. İyileşme izlenen hastalarda radyografilerin sıklığı azaltılmalı, radyolojik bulgular (örn: pnömatozis intestinalis, bağırsak gazı dağılım paterni) normale döndüğü zaman kesilmelidir<sup>22</sup> (Kanıt düzeyi 2++).

Ultrasonografi (USG), bağırsak duvarı kalınlığı, bölgesel perfüzyon, peristaltizmdeki değişiklikler, pnömatozis intestinalis, asit, perforasyon, bağırsak yapısı ve fonksiyonları hakkında gerçek zamanlı bilgi sağlar. Bağırsak perforasyonu riski taşıyan ve cerrahi girişim için aday olan şiddetli nekrozu olan hastaları tanımlamak için yararlı olabilir<sup>22,33-35</sup>. Ancak tecrübeli ve eğitimli personel varlığı gerekmektedir<sup>34</sup> (Kanıt düzeyi 2++). Ayrıca NEK tanısı konulan yenidoğanlarda klinik ve laboratuvar bulgularına ek olarak bağırsak duvarının kalınlaştığını ve bağırsak peristaltizminin zayıf olduğunu gösteren USG bulgularının operasyon kararı için yardımcı olabileceği bildirilmektedir<sup>36</sup>. Halen risk altındaki bebeklerde NEK tanısını koyacak ve doğrulayacak optimal radyolojik teknik veya kombinasyonunu belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Türk Neonatoloji Derneği Nekrotizan Enterokolit Tedavisinde Yanıtın İzlenmesi Önerileri

- *Seri fizik muayeneler ile vital bulgular da ve bati n muayenesinde değişikliklerin saptanması hastalığın ilerlemesini belirlemeye yardımcı olarak erken dönemde cerrahi seğeneğinin değerlendirmesi sağlar (B)*
- *Laboratuvar takibinde tam kan sayımı, biyokimyasal testler, akut faz belirteçleri, kan gazı ve koagülasyonun değerlendirilmesi, hastalığın ciddiyetine bağlı olarak her 12 ile 24 saat ara ile kontrol edilmelidir (B).*
- *Seri abdominal radyografik ve ultrasonografik değerlendirme klinik izlemeye ek olarak bağırsak canlılığı ve ileus gibi fonksiyon bozukluğunun takibinde, pnömatozis intestinalis gibi bulguların değerlendirilmesinde yardımcı olmaktadır (B).*

### 5.2. Cerrahi Tedavi

Tüm müdahalelere rağmen, yaklaşık %50 hasta cerrahi girişime ihtiyaç duyacak duruma ilerlemektedir<sup>12,23</sup>. İlerlemiş NEK' te, mümkün oldukça maksimum bağırsak uzunluğu korunmak istendiğinden, cerrahi müdahale gerekliliğine ve zamanlamasına oldukça dikkatli karar verilmelidir.

Cerrahi tedavinin amacı;

1. Sistemik sepsis ve daha sonra oluşabilecek çoklu organ yetmezliği riskini azaltmak için nekrotik bağırsağın rezeksiyonu veya işlevsiz hale getirilmesini sağlamak,
2. Kontaminasyon ve sepsis derecesini azaltmak için erken müdahale etmek,
3. Kısa bağırsak sendromunu önlemek için yeterli bağırsak uzunluğunu korumaktır<sup>23</sup> (Kanıt düzeyi 2++).

#### 5.2.1. Cerrahi Tedavi Endikasyonları

Cerrahi müdahaleler için mutlak endikasyon, abdominal görüntüleme ile tespit edilen, pnömoperitonyumun varlığıdır<sup>8</sup> (Kanıt düzeyi 2++). Ancak cerrahi müdahale için klinik, biyokimyasal ve radyolojik parametrelere dayanan göreceli endikasyonlar da vardır<sup>23,24</sup>. Ciddi ve geri dönüşümsüz bağırsak nekrozu olan bazı hastalarda, maksimum tıbbi desteğe rağmen, klinik bozulma belirtileri devam eder. Bu hastalarda, pnömoperitonyum yokluğunda da, tıbbi tedaviye verilen yanıtın yetersizliğine dayanarak, cerrahi müdahale gerçekleştirilebilir<sup>23</sup> (Kanıt düzeyi 2++). Klinik bozulmayı daha iyi tanımlamak ve geri dönüşü olmayan şiddetli nekrozu olan hastaları tanımak için klinik skorlama sistemleri geliştirilmiştir<sup>37,38</sup>. Bu skorlama sistemlerini kullanan çalışmalara göre, çoklu ilerleyici klinik (örn: abdominal eritem, palpe edilebilir karın kitlesi, hipotansiyon), radyolojik (örn: fikse bağırsak ansı ve ağır pnömatozis intestinalis) ve laboratuvar anormallikleri (örn: pozitif kan kültürü, asidoz, artmış band hücreleri, trombositopeni, hiponatremi veya nötropeni) olan hastalar en çok cerrahi müdahaleye ihtiyaç duymaktadır<sup>38</sup> (Kanıt düzeyi 2++). Tablo 7'de risk altındaki bebekleri tanımlamak için evrensel olarak uygulanan en yaygın klinik, metabolik ve radyolojik özellikleri özetlenmektedir. Bu bulgulardan üç veya daha fazla gösterge mevcutsa, cerrahi müdahale gereksinimi yüksek olasılıkla mevcuttur. Pnömoperitonyumun yokluğunda abdominal eritem, asidoz ve hipotansiyon varlığı cerrahi müdahaleye karar vermede özellikle önemlidir<sup>24,37</sup>.

Pozitif parasentezin (kahverengi sıvının varlığı veya gram boyamada pozitif bakteri), cerrahi müdahale için % 100'e yaklaşan pozitif bir prediktif değeri vardır. Parasentez yapmak için endikasyonlar tartışmalı olmakla birlikte geniş pnömatozis intestinalisi olan veya uygun tıbbi desteğe rağmen ilerleyici kötüleşen hastalar için parasentez bir tercih olabilmektedir<sup>24</sup> (Kanıt düzeyi 2++).

**Tablo 7:** Cerrahi Tedavi Gereksinimi Olası Bir Bebeğin Klinik, Metabolik, Laboratuvar Ve Radyolojik Özellikleri

Klinik özellikler	Karın duvarında eritem Palpe edilebilen karın kitlesi Hipotansiyon
Metabolik	Metabolik asidoz Hiponatremi
Radyografik	Pnömooperitonyum Portal venöz gaz Fikse bağırsak segmenti Ciddi pnömatozis intestinalis
Laboratuvar	Bakteriyemi Artmış bant hücreleri Nötropeni Trombositopeni Yüksek C-reaktif protein (CRP)

### 5.2.2.Cerrahi Tedavi Teknikleri

Kullanılan yöntemin tipi büyük ölçüde hastanın klinik durumu ile etkilenen bağırsakların genişliğine bağlı olarak belirlenir. NEK'li bebeklerde uygulanan cerrahi teknikler, laparotomi eşliğinde etkilenen bağırsak bölgelerinin rezeksiyonu veya primer peritoneal drenajı (PPD) içerir. Perforasyon olan bebeklerde uygulanan standart yaklaşım laparotomi olsa da, PPD bir kurtarma işlemi olarak veya bazı durumlarda kesin yöntem olarak kullanılabilir. Genel durumu laparotomi için uygun olmayan, doğum ağırlığı <1000 gr olan bebeklerde yatak başı yapılabilir olması nedeniyle PPD ilk tercih olabilir<sup>39</sup> (Kanıt düzeyi 2++).

Laparotomi sonrası enterostomi formasyonu ile bağırsak rezeksiyonu, sınırlı NEK 'de ise bağırsak primer anastomozu uygulanabilmektedir. Laparotomi daha sık yapılırsa da, bu iki işlemden hangisinin en etkili olduğu belirsizdir. Laparotomi seçilmiş vakalarda kullanılmakla birlikte yaygın değildir<sup>22,24</sup>. Bir meta-analizde İlk cerrahi girişim olarak PPD ve laparotomi arasında mortalite açısından anlamlı bir fark olmadığı, seçilmiş hastalarda her iki müdahalenin de kullanılabilirliği bildirilmektedir<sup>39</sup>. Ayrıca randomize kontrollü bir çalışmada ilk cerrahi girişim olarak uygulanan PPD ve laparotomi arasında düzeltilmiş 18-22 aylık yaşta ölüm veya nörogelişimsel bozukluk açısından belirgin bir fark olmadığı bulunmuştur<sup>40</sup>.

#### Türk Neonatoloji Derneği Nekrotizan Enterokolit Cerrahi Tedavi Önerileri

- Cerrahi tedavide laparotomi veya primer peritoneal drenajı yapılmaktadır (B).
- Genel durumu laparotomi için uygun olmayan, doğum ağırlığı <1000 gr olan bebeklerde yatak başı yapılabilir olması nedeniyle PPD ilk tercih olabilir (C).
- Cerrahi müdahale için mutlak endikasyon ve zamanlama, abdominal görüntüleme ile tespit edilen, intestinal perforasyonu gösteren pnömoperitonyumun varlığıdır (B).
- Seri fizik muayene bulgularında kötüleşme, vital bulgularda bozulma, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının bozulması yanında maksimum tıbbi desteğe rağmen, klinik bozulma belirtileri devam eden hastalarda, pnömoperitonyum yokluğunda da cerrahi müdahale yapılabilir (C).
- Pozitif parasentezin (kahverengi sıvının varlığı veya gram boyamada pozitif bakteri), cerrahi müdahale için % 100'e yaklaşan pozitif bir prediktif değeri vardır. Parasentez yapmak için endikasyonlar tartışmalıdır (C).

### 5.2.3. Cerrahi İşlem Sonrası Tedavi

NEK cerrahi tedavisi sonrası postoperatif erken dönem yoğun kardiyovasküler, hemodinamik ve solunum desteği gerekir. Orogastrik dekompresyon veya ileusun çözülmesinden sonra yüksek stoma çıkıtları ile birlikte büyük gastrointestinal sıvı kaybı yaşanabilmektedir. Sıvı-elektrolit resusitasyonu, bağırsak dinlendirilmesi ve geniş spektrumlu antibiyotikler, TPB desteği sürdürülmelidir<sup>26</sup> (Kanıt düzeyi 2++). Yenidoğanlarda geniş ince bağırsak rezeksiyonu sonrası gastrik asit hipersekresyonlu hipergastrinemi de tarif edilmiştir; bu nedenle, bir proton pompası inhibitörü veya H2-bloker ile asit baskılanması faydalı olabilir. Enteral beslenmenin sağlanması multidisipliner bir çabadır ve enteral beslenmeyi ameliyat sonrası başlatma zamanları yenidoğanın klinik stabilitesine, diğer komorbiditelere, dışkı/ostomi çıkıtlarına ve bağırsak anatomisine bağlıdır. Ayrıca oluşabilecek postoperatif komplikasyonlar olan sepsis, intestinal darlık, yara yeri enfeksiyonu, adezyonlu bağırsak tıkanıklıkları, gecikmiş anastomoz darlıkları ve anastomotik ülserler, kısa bağırsak sendromu ve stomalar ile ilgili sorunlar erkenden tanınmalı ve gerekli tedavileri yapılmalıdır<sup>22</sup> (Kanıt düzeyi 2++). Kısa bağırsak sendromu ciddi NEK geçiren bebeklerde bağırsak yetmezliğinin en yaygın nedenidir. Parenteral beslenmedeki gelişmeler, enfeksiyonları önleme stratejileri, cerrahi teknik ve bağırsak nakli kısa bağırsak sendromu olan hastalarda sağkalımı büyük ölçüde artırmıştır. Uygun ve kişiselleştirilmiş bir yönetim planı, multidisipliner bir yaklaşımla kısa bağırsak sendromlu yenidoğanların çoğu enteral beslenmeye geçebilmekte ve normal büyüme, gelişmeyi sağlayabilmektedirler<sup>26</sup> (Kanıt Düzeyi 2++).

#### 5.2.3.1. Enteral Beslenmeye Tekrar Başlanması

Hastaların NEK semptomları gerilmesi sonrası (en az 7 gün), enteral beslenme tekrardan başlanacaktır. TPB, enteral beslenme hedefe ulaşana kadar devam edilmelidir<sup>26</sup> (Kanıt Düzeyi 2++). Ciddi NEK vakalarında, özellikle bağırsak rezeksiyonu gerektiğinde, bazı bebeklerin iyileşmesi haftalar alabilir ve birkaç ay boyunca tam enteral beslenmeyi tolere edemeyebilirler. Uzun süreli > 21 gün boyunca TPB kullanımı gerekli olabilir. Ancak, uzun süreli TPB kullanımının kolestaz ve TPB ile ilişkili karaciğer hastalığı için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmelidir. Karaciğer hasarı riskini azaltmak için TPB kullanımı en kısa sürede kesilmeye çalışılmalı, aşırı beslenme engellenmeli, dolaşımdaki ve TPB'deki aşırı lipid düzeyleri engellenmeli veya balık yağı içeren lipid emülsiyonlarının kullanılması tercih edilmelidir<sup>26</sup> (Kanıt Düzeyi 2++).

### 1. Komplike Olmayan NEK Sonrası Enteral Beslenme Yönetimi

Enteral beslenme yapılamaması sonucu mukozal villöz atrofi günler içinde ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenlerle klinik olarak hasta uygun olduğunda enteral beslenme yeniden başlatılmalıdır. NEK atağının ciddiyetine bağlı olarak 7-14 gün bağırsak dinlenmesi ve sonrasında 7-10 gün içinde tam enteral beslenme hedefine doğru ilerlenmesi önerilmektedir. Beslenme kararı, klinik göstergelere ve batının değerlendirmelerine dayanabilir. Mezenterik kan akımını arttırdığı gösterilen besleyici olmayan emme (emzik kullanımı) ve trofik enteral beslenme (<20 ml/kg/g) başlangıçta bağırsakların adaptasyonunu sağlayarak beslemenin ilerletilmesine hazırlık için başlatılabilir. Amerikan Parenteral ve Enteral Nutrisyon (ASPEN) komitesi, trofik enteral beslenmenin başlanmasından önce en az 7 gün beklenmesini önermektedir<sup>26</sup> (Kanıt düzeyi 1+).

Aşağıdaki kriterler karşılandığında enteral beslenmenin daha da artırılması yapılabilir:

- Vazoaktif ajanlara ihtiyaç duyulmayan hemodinamik stabilite
- Batın muayene bulgularının güven verici olması
- Ciddi solunum desteği ihtiyacının olmaması veya uygun destekle stabil solunum sistemi
- Minimum veya hiç elektrolit bozukluğu olmaması
- Ampirik antibiyotiklerin kesilmesi
- Batın radyografik bulgularının güven verici olması

Anne sütü NEK'li hastalarda iyileşme sürecinde tercih edilen en uygun beslenme seçeneğidir<sup>26</sup> (Kanıt düzeyi 1+). Ancak, anneye ait tıbbi durumlar veya ebeveyn tercihleri nedeniyle formüle kullanılmak zorunda kalınabilir. Bu durumlarda ne yapılması gerektiği ile ilgili literatürde kesin öneriler olmaması nedeniyle, preterm bebeklerde preterm formülaları, term bebeklerde standart term formülaları kullanılabilir. İnek sütü protein alerjisinin NEK patogenezinde rol oynadığı ve "inek sütü ile ilişkili NEK" gelişebileceği tanımlanmıştır<sup>8</sup>. Bu nedenle tekrarlayan NEK olgularında veya tipik risk faktörlerinin yokluğunda NEK oluşumunda bir neden olarak inek sütü protein alerjisi göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bilgiler ayrıca NEK sonrası enteral beslenme tercihinde etkili olacaktır. İnek sütü proteinine alerjisi muhtemel olan bir bebekte NEK'in tekrarını önlemek için YHF kullanımı önerilebilir<sup>41</sup> (Kanıt düzeyi 2++). Aynı amaçla kullanılacak olan elemental formülalar veya amino asit bazlı formülalar, YHF'lerin aksine, azot kaynağı olarak çoğunlukla serbest amino asitlerden oluşmaktadır. YHF ile beslenen bir bebekte inek sütü proteini alerjisine benzeyen semptomların gelişimi/kalıcılığı ve/veya tekrarlayan NEK gelişimi varsa elemental formülalar tercih edilebilir<sup>26</sup> (Kanıt düzeyi 1+).

Enteral beslenmenin yavaş ve makul bir şekilde arttırılmasının NEK insidansını azalttığı bilinmektedir. Bu nedenle enteral beslenme yeniden başlanırken, bu uygulamanın takip edilmesi NEK'in tekrarını önleyebilir. ASPEN, enteral beslenmenin 20 ml/kg/gün miktarında bolus beslemeler ile başlatılmasını ve tolere edildiği sürece giderek kademeli olarak <10-20 mL/kg/g miktarında arttırılmasını önermektedir<sup>26</sup> (Kanıt düzeyi 1+). Beslemeler ağızdan veya nazogastrik/gastrostomi tüpü ile sağlanabilir. Bolus beslemeler tolere edilmezse, beslemeler nazogastrik/gastrostomi tüpü aracılığıyla sürekli infüzyon şeklinde yapılabilir<sup>26</sup> (Kanıt düzeyi 1+). Enteral beslenmeler arttırıldıkça, TPB giderek azaltılarak sonunda kesilmelidir.

## 2. Bağırsak Rezeksiyonu Sonrası Enteral Beslenme Tedavisi

Cerrahi NEK sonrası enteral beslenmeyi başlatmak ve ilerletmek için kriterler, komplike olmayan NEK'dekiyle aynıdır. Bu hastalarda farklı olarak ASPEN 20 ml/kg/gün miktarda enteral beslenmenin nazogastrik/gastrostomi tüpü ile sürekli besleme ile başlanılmasını ve yavaş yavaş 10-20 ml/kg/gün miktarında arttırılmasını önermektedir<sup>26</sup> (Kanıt düzeyi 1+). NEK'den iyileşen preterm bebeklerin mineral, vitamin, elektrolit, çinko ve demir ihtiyacının artmış olduğu düşünülmektedir. Bağırsak rezeksiyonu yapılan bebeklerde eksiklik riski daha yüksektir. Bu eksiklik, rezeke edilen bağırsak uzunluğuna ve yerine, ostominin varlığına ve konumuna, ostomi çıktısına bağlı olacaktır. Beslenme ile ilgili öneriler tablo 8'de özetlenmiştir.

## 3. Ostomi Çıktısının Yeniden Beslenmesi

Bağırsak rezeksiyonunun gerekli olduğu NEK'li hastalarda enterostomi ve mukoza fistülü oluşabilir. Enterostomili bir bebekte enteral verilen besinler proksimal bağırsak tarafından sindirilir ve atık bir ostomi torbasına boşalır. Bu nedenle enterostomili hastalar enteral beslenmeden tam olarak yararlanamamaktadır. Bazı hastalar ostomi atıklarının ostomi fistülünden bir kateter ile yeniden beslenmesinden fayda görebilir. Bu uygulamanın sıvı kaybını azalttığı ve elektrolit dengesini, bağırsak adaptasyonunu ve büyümeyi iyileştirdiği bildirilmektedir<sup>42-44</sup>. Ancak bu konuyla ilgili kanıtların yeterli olmaması nedeniyle rutinde uygulanması önerilmemektedir<sup>44</sup> (Kanıt düzeyi 2++).

**Tablo 8:** Türk Neonatoloji Derneği Nekrotizan Enterokolit Tedavisi Sürecinde Beslenme Önerileri

NEK Sırasında Sıvı Elektrolit Tedavisi	Evre 2 NEK Sonrası Enteral Beslenme	Bağırsak Rezeksiyonu Sonrası Enteral Beslenme
<ul style="list-style-type: none"> <li>Santral venöz kateter yerleştirilmesi (B).</li> <li>TPB ile yeterli beslenme desteği (B).</li> <li>Kapiller kaçakların ve sekonder sıvı ihtiyacının artacağına göz önünde bulundurulması (C).</li> <li>Serum sodyum ve potasyumun yakından izlenmesi, hiponatremi ve hiperpotaseminin uygun şekilde düzeltilmesi (B).</li> <li>Metabolik asidozun uygun şekilde tedavisi (B).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trofik beslenme (&lt;20 ml/kg/ g), en az 7 günlük bağırsak dinlendirmesinden sonra orogastrik/gastrostomi tüpü ile başlatılabilir (B).</li> <li>Enteral beslenme klinik göstergelere dayalı olarak arttırılabilir (C).</li> <li>Anne sütü tercih edilen besin olmalıdır (A).</li> <li>Anne sütü mevcut değilse, yüksek oranda orta ve uzun zincirli trigliseritleri içeren preterm formülü kullanılabilir. Term bebekler standart term formüle ile beslenebilir (C).</li> <li>İnek sütü protein alerjisinden şüpheleniliyorsa, YHF düşünülebilir (tekrarlayan NEK'li hastalarda veya NEK için tipik risk faktörlerinin yokluğunda)(C).</li> <li>Bolus beslemeleri, 20 ml/kg/g ağızdan veya orogastrik/gastrostomi tüpü ile başlatılabilir (B).</li> <li>Beslemelerin hacmi kademeli olarak 10-20 ml/kg/gün hızında arttırılmalıdır (B).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trofik beslenme 10-14 günlük bağırsak dinlendirmesinden sonra başlanır. ilerleme endikasyonları komplike olmayan NEK ile aynıdır (B).</li> <li>Anne sütü tercih edilen besin olmalıdır (A).</li> <li>Anne sütü yokluğunda standart preterm/term formüllerine toleranssız ise YHF, yarı elemental veya aminoasit bazlı formüle düşünülebilir (C).</li> <li>Sürekli beslemeler, 20 ml/kg/g orogastrik/gastrostomi tüpü ile başlatılabilir (B).</li> <li>Besleme hacmi, kademeli olarak 10-20 ml/kg/g miktarında arttırılmalıdır (B).</li> </ul>

TPB: total parenteral beslenme, NEK: nekrotizan enterokolit, YHF: yoğun hidrolize formül

## 6. PROGNOZ

Özellikle modifiye Bell sınıflamasına göre evre 2 ve üzeri NEK tanısı alan hastalarda kısa ve uzun dönem

komplikasyonlar sıktır. Hastaların %30-50'sinde cerrahi tedavi gerekebilir. Multifokal hastalık cerrahiye giden hastaların % 55'inde, panintestinal hastalık ise %15'inde görülür ve her ikisi de ağır morbidite ile sonuçlanır. En önemli sorun olan mortalite ise medikal tedavi alanların % 20-30'unda ve cerrahi tedavi alanların % 30-40'ında görülür<sup>45-46</sup>. NEK'te mortaliteyi belirleyen faktörler cerrahi tedavi gerektiren hastalarda gestasyon yaşının küçüklüğü, gebelik haftasına göre küçük olma (SGA), inotrop ihtiyacı ve kalp dışı konjenital anomalilerin varlığı olarak belirtilmiştir<sup>47</sup>. Ayrıca tanı anında karın duvarında renk değişikliği yine mortaliteyi işaret edebilecek bulgulardandır<sup>48</sup>.

Cerrahiye gitmeyen hastalarda ise hemodinamik durum şok ve dissemine intravasküler koagülasyon varlığı mortaliteyi etkilemektedir. NEK'li bebeklerin prognozu tablo 9'da özetlenmiştir.

**Tablo 9:** Nekrotizan Enterokolit Prognoz

	%
Cerrahi tedavi gereksinimi	30-50
Multifokal	55
Panintestinal	15
Mortalite	
Medikal	20-30
Cerrahi	30-40
< 1000 g	38-64

Cerrahi gerektiren hastalarda morbidite % 40-70 arasında değişmektedir<sup>1</sup>. Anastomoz kaçakları, peritonit, sepsis, bağırsakta striktür, kısa bağırsak sendromu, cerrahi yerinde abse oluşumu, uzun süre TPB bağımlılığı, karaciğer yetmezliği, nörogelişimsel gerilik gibi kısa ve uzun dönem sorunlar görülebilir. Enterostomi açılması morbiditeyi arttıran bir faktördür<sup>45</sup>.

NEK'te morbidite kısa ve uzun dönem olmak üzere aşağıda özetlenmiştir.

## 6.1. Kısa Dönem Morbidite

1. *Sepsis/Peritonit*: Cerrahi NEK'ten sonra gözlenen en sık komplikasyondur (%9-35) ve mortalite nedeni olabilir.
2. *Bağırsakta striktür*: NEK'li hastalarda medikal tedavi sonrası % 3-37, cerrahi tedavi sonrasında %24-65 oranlarında kadar striktür bildirilmiştir<sup>45,49</sup>. Medikal tedavi sonrası oluşan striktürler genellikle transvers ve inen olup kolonda bağırsaktaki inflamasyon ve ardından gelen fibrotik iyileşme sürecine bağlıdır ve erken dönemde bulgu verir. Cerrahi tedavi alan hastalarda görülen striktürler ise daha çok enterostomi sonrası terminal ileum ve çıkan kolonda %30 oranında görülür<sup>45</sup>. Yalnızca beslenme intoleransı ya da abdominal distansiyonu olan hastalarda değil kilo alımı yavaş, rektal kanaması olan, akut faz belirteçlerinde yükseklik olan hastalarda da striktür araştırılması önerilir<sup>49</sup>.
3. *Enterostomi komplikasyonları*: Cerrahi sırasında enterostomi açılan hastalarda %6-42 arasında bildirilmekte olup nekroz, stoma kenarından herniasyon, yara yeri enfeksiyonu, cilt lezyonları, kanama ya da prolapsus olarak sayılabilir. Ayrıca enterostomiden aşırı sıvı elektrolit kaybı görülebilir. Bu durumda uzun süreli santral kateter ve sıvı elektrolit replasman ihtiyacı, katetere bağlı sepsis, tromboz gibi sorunlar da ortaya çıkabilir<sup>49</sup>.
4. *Rekürren NEK*: NEK'li hastaların yaklaşık %10'unda ilk ataktan sonra 1 ay içinde görülebilir<sup>49</sup>.
5. *Beyinde beyaz cevher hasarı ve intraventriküler kanama*: Özellikle <28 hafta olan hastalarda sırası ile %11 ve %23 oranlarında bildirilmiştir<sup>50</sup>.

## 6.2. Uzun Dönem Morbidite

Kısa bağırsak sendromu, adezyonlar, bağırsak yetmezliği, karaciğer yetmezliği büyüme geriliği ve nörogelişimsel gerilik en önemli uzun dönem komplikasyonlardır.

1. *Kısa bağırsak sendromu*: Cerrahi tedavi alan NEK'li hastalarda en önemli komplikasyonlardandır. Hangi hastalarda kısa bağırsak sendromu gelişeceğini ve uzun dönem total parenteral beslenme gerekeceğini belirleyen ise geri kalan bağırsak uzunluğudur. İnce bağırsak uzunluğu normalin %25-50'si kadar kalan hastalarda TPB bağımlılığı 2 yıldan fazla sürebilir, normalin > %50 kadar ince bağırsak uzunluğu korunduysa TPB bağımlılığı 1 yıl içinde bitebilir<sup>51,52</sup>.
2. *Adezyonlar*: Cerrahiye giden hastalarda %10 oranında gelişebilir ve obstrüksiyon nedeni olabilir<sup>2</sup>.
3. *Bağırsak yetmezliği/Bağırsak yetmezliğine bağlı karaciğer hastalığı*: NEK sonrası TPB ihtiyacı 42 günü geçerse bağırsak yetmezliğinden söz edilebilir. Sıklık cerrahiye giden NEK olgularında %15-35 oranında bildirilmektedir, karaciğer yetmezliği sıklığı ise % 6'ya kadar çıkabilir<sup>45,47</sup>. Hastalarda bağırsak ya da karaciğer yetmezliği nedeniyle bebeklik döneminde ölüm görülebilir<sup>47</sup>.
4. *Büyüme geriliği*: NEK'ten geçen bebeklerde hastanede yatarken ve taburculuk sonrası büyüme geriliği beklenen bir durumdur. Medikal tedavi görenlerde 3 kat, cerrahi tedavi görenlerde 4 kat artmış büyüme geriliği rapor edilmiştir<sup>53</sup>. Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin değerlendirilmesinde medikal tedavi alan bebeklerde taburculuk sırasında büyüme geriliği %56, cerrahiye gidenlerde %61, NEK olmayanlarda %36 oranında saptanmış ancak bu farkın 18-24 ayda kaybolduğu görülmüştür<sup>53</sup>.
5. *Nörogelişimsel gerilik*: Hem medikal tedavi alan hem de cerrahi tedavi alan NEK'li bebeklerde uzun dönem izlemlerde ortalama %40 oranında nörogelişimsel gerilik bildirilmiştir<sup>54</sup>. Cerrahiye giden hastalarda medikal tedavi alanlara göre daha siktir. Akut dönemde gelişen beyaz cevher hasarı, intrakraniyal kanamalar, sepsis ve inflamasyon, daha sonra beslenmenin yetersizliği etken olarak rol oynamaktadır. Serebral palsi NEK'li pretermelerde %20 oranında görülebilmektedir<sup>54</sup>. Diğer ağır nörogelişimsel sorunlar olarak kabul edilen körlük, sağırılık, ya da Bayley psikomotor/mental gelişim indeksleri <70 oranları NEK olmayan pretermlere göre daha fazla görülmektedir<sup>45,51,54,55</sup>. NEK gelişen hastalarda kısa ve uzun dönem morbidite Tablo 10'da özetlenmiştir.

**Tablo 10:** Nekrotizan Enterokolit Morbidite

Kısa Dönem	%	
Sepsis-peritonit	9-35	
Striktür	3-37 (Medikal tedavi) 24-65 (Cerrahi tedavi)	Medikal tedavi; Transvers, inen kolon. Cerrahi tedavi; Terminal ileum çıkan kolon
Enterostomi komplikasyonları	6-42	Nekroz, enfeksiyon, kanama, abse prolapsus, stoma kenarından sızıntı
Rekürren nekrotizan enterokolit	10	
Beyinde beyaz cevher hasarı/intra ventriküler kanama	11/23	İlk ataktan sonraki 1 ay içinde Özellikle <28 hafta bebeklerde
Uzun Dönem		
Kısa bağırsak sendromu/bağırsak yetmezliği	15-35	
Adezyonlar	10	
Bağırsak yetmezliğine bağlı karaciğer hastalığı	6	Mortaliteye yol açar
Büyüme geriliği	56-64	<1000 g bebeklerde
Nörogelişimsel gerilik	40	CP, körlük, sağırılık, düşük Bayley gelişim skorları

NEK'ten geçen pretermelerin potansiyel sorunları nedeniyle multidisipliner olarak izlenmesi ve özellikle gastrointestinal sisteme ilişkin semptomlara dikkat edilmesi gereklidir. Nörolojik sorunların öngörülerek erken tanınması ve müdahale edilmesi prognozunu iyileştirilmesinde önemlidir.

## 7. KORUNMA

Neonatolojideki gelişmelere bağlı olarak pek çok prematürite komplikasyonu sıklığı azalmakla birlikte, NEK sıklığında yıllar içinde çok anlamlı bir düşüş sağlanamamıştır. Hastalığın tanı ve tedavisindeki yeniliklere rağmen halen yüksek morbidite ve mortalite riskinin devam etmesi NEK'i önlemeye yönelik girişimlerin önemini daha da ortaya koymaktadır. Hastalık geliştikten sonra uygulanacak tedavilerden çok NEK'ten korunmayı sağlayacak yöntemler üzerine yoğunlaşmak özellikle uzun dönem komplikasyonlar düşünüldüğünde çok daha anlamlı olacaktır.

Bu amaçla antenatal dönemden başlayarak NEK'ten korunmayı sağlaması olası pek çok yaklaşım ve tedavi yöntemleri küçük ya da büyük çaplı klinik çalışmalarda incelenmiş ve halen de incelenmeye devam edilmektedir. Çalışmaların sonuçları ayrıca sistematik derleme ya da metaanalizlerde gözden geçirilmiş ve klinisyene rehberlik etmesi amaçlanmıştır.

Rehberin bu bölümünde eldeki literatür verileri ışığında modifiye Bell sınıflamasına göre evre 2 ya da üzeri NEK'ten korunma yöntemlerinden en yüksek kanıt değeri ile önerilenler vurgulanmıştır.

**7.1. Antenatal Önlemler:** Prematüre doğumların önlenmesi özellikle prematürelere daha sık görülen bir hastalık olduğundan NEK'in önlenmesinde en önemli girişim olarak kabul edilebilir ancak bu konu bu rehberin amacının dışındadır.

**7.1.1. Antenatal Kortikosteroid Uygulaması:** NEK'ten korunmada günümüzde etkinliği kanıtlanmış tek antenatal önlem antenatal kortikosteroid uygulamasıdır. Bu konuda çok çeşitli çalışmalarda antenatal steroid uygulanmış pretermelerde NEK sıklığının uygulanamamış bebeklere göre daha düşük olduğu bildirilmektedir<sup>56</sup> (Kanıt düzeyi 1+).

**7.2. Doğum Salonu Uygulamaları:** Doğum salonunda standard NRP uygulamaları tüm bebekler için geçerlidir. Resusitasyon sırasında göğüs kompresyonu ve adrenalin uygulaması gerektiren pretermelerde NEK gelişim riskinin arttığını gösteren retrospektif çalışmalar mevcuttur<sup>57</sup>.

**7.2.1. Kordonun Geç Klemlenmesi/Kordonun Sağılması:** Doğumdan sonra stabil bebeklerde umbilikal kordonun 30 sn ya da üzerinde bekletilerek klemlenmesinin kısa ve uzun dönem yararları bilinmektedir. Bu yaklaşımın pretermelerde NEK gelişimi üzerine olan etkileri ile ilgili çalışmaların sistematik derlemelerinde kanıt düzeyi düşük olmakla birlikte NEK sıklığında azalma olduğu görülmüştür<sup>58</sup> (Kanıt düzeyi: 1-). Umbilikal kordonun sağılması sonucunda da NEK sıklığında azalma olduğunu gösteren vaka-kontrol çalışmaları vardır<sup>60</sup> (Kanıt düzeyi 2-).

### Türk Neonatoloji Derneği Nekrotizan Enterokolit Korunma Antenatal ve Natal Öneriler

- Erken doğum tehdidi olan yüksek riskli gebeliklerde antenatal steroid tedavisi NEK sıklığını azalttığı gösterildiğinden uygulanması önerilir (A).
- Doğum salonunda stabil bebeklerde kord klemlenmesinin (> 30 saniye) geciktirilmesi önerilir (B).

## 7.3. Postnatal Önlemler

**7.3.1. Solunum Desteği Ve Oksijenizasyon Hedefleri:** Nazal CPAP ya da diğer non-invaziv ventilasyon modlarının abdominal distansiyonu artırarak NEK gelişimini kolaylaştırabileceği gibi hipotetik görüşlerin doğruluğu kanıtlanmadığından NEK gelişimini önlemede ventilasyon modlarıyla ilgili özel bir öneri bulunmamaktadır. Ancak oksijenizasyon hedeflerinin mortalite ve morbidite yönünden sonuçlarını inceleyen çalışmalarda hedef oksijen saturasyonu %91-95 arasında tutulan pretermelerde NEK gelişiminin saturasyon düzeyi %85-89 arasında tutulan pretermelere göre daha az olduğu saptanmıştır (Kanıt düzeyi 1++)<sup>60</sup>.

**7.3.2. PDA Yönetimi:** Hemodinamik anlamlı PDA'nın gelişimi üzerine olan etkisi ve tedavinin bu konuda fark yaratıp yaratmadığı halen tartışmalıdır. Ancak PDA'nın erken tedavisi ya da izlenmesi konusunda yayınlanmış son randomize kontrollü çalışmada (Beneductus Trial) erken tedavi verilen grupla verilmeyen grup arasında evre 2 ve üzeri NEK sıklığında fark saptanmamıştır<sup>61</sup> (Kanıt düzeyi 1+ ). PDA varlığında beslenmenin yönetimi konusunda literatürde çok sayıda çalışma olmakla beraber bu çalışmaların sonuçlarıyla kesin önerilerde bulunmak mümkün değildir. PDA varlığında beslenme ile ilgili olarak bazı çalışmalarda minimal enteral beslenme önerilmekte, bazılarında ise normal beslenmenin sürdürülmesinin NEK riskini artırmadığı belirtilmektedir<sup>62</sup>. Bu konuda daha güçlü kanıtlar sağlanana kadar PDA'lı pretermelerde beslenmeyi hastaya ve mevcut risklerine göre düzenlemek uygun olacaktır.

Öte yandan PDA tedavisinde kullanılan ajanlar açısından bakıldığında Cochrane metaanalizinde oral/IV ibuprofen tedavisi uygulanan pretermelerde, oral/IV indometazin tedavisine göre NEK sıklığının daha az olduğu bildirilmiştir (RR: 0.68 %95 CI, 0.49-0.94) (Kanıt düzeyi 1+)<sup>63</sup>. Bir diğer metanalizde de PDA tedavisinde kullanılan oral ibuprofen ve sürekli IV infüzyon şeklinde uygulanan IV ibuprofen tedavilerinin NEK açısından en düşük riskli tedaviler olduğu bildirilmiştir (Kanıt düzeyi 1-)<sup>64</sup>. Oral/IV parasetamol ile ibuprofen tedavilerinin karşılaştırıldığı bir metaanalizde ise NEK sıklığı açısından fark bildirilmemiştir<sup>65</sup>.

### 7.3.3. Bilinçli İlaç Kullanımı

**7.3.3.1. Antibiyotik Kullanımının Sınırlandırılması:** Bağırsak mikrobiyomundaki değişikliklerin NEK gelişim riskini artırdığı bilinmektedir. Antibiyotik tedavileri de mikrobiyomu etkilerler. -

Doğumu izleyen günlerdeki uzun süreli ampirik antibiyotik kullanımının NEK gelişimine etkisi olup olmadığını inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur<sup>66-68</sup>. Bu çalışmaların sonuçlarına göre 5 gün ya da üzerinde antibiyotik alan bebeklerde NEK ihtimali artmaktadır ve çalışmaların 1 tanesinde her 1 fazla gün antibiyotik için NEK oranında %7 artış bildirilmiştir<sup>66</sup>. Bu nedenle kültür pozitifliği olmayan hastalarda başlangıç antibiyotik tedavi süresinin 5 günü aşmaması NEK önleyici yaklaşımlar arasında yer almıştır (Kanıt düzeyi: 2+).

**7.3.3.2. H2 Bloker Kullanımının Sınırlandırılması:** H2 Bloker ilaçların hem mide PH'sını artırmaları hem de bağırsak florasını etkilemeleri nedeniyle NEK riskini artırma olasılıkları retrospektif vaka-kontrol ya da küçük çaplı prospektif çalışmalarda incelenmiş ve H2 bloker uygulanan olgularda NEK sıklığının arttığı gözlenmiştir<sup>69-71</sup>. Özellikle NEK riski taşıyan pretermelerde kullanımlarının kısıtlanması önerilir<sup>69</sup> (Kanıt düzeyi 2+).

## Türk Neonatoloji Derneği Nekrotizan Enterokolit Korunma Postnatal Öneriler -1

- Postnatal hedef oksijen saturasyonu %91-95 arasında tutulması önerilir (A).
- PDA'lı preterm bebeklerde beslenmeye minimal enteral beslenmeye geçilmesi veya tam enteral beslenmeye devam edilmesi hastaya ve mevcut risklerine göre düzenlenmelidir (D).
- Hemodinamik anlamlı PDA varlığında oral/intravenöz ibuprofen tercih edilmesi önerilir (A).
- Kültür pozitifliği olmayan hastalarda başlangıç antibiyotik tedavi süresinin 5 günü aşmaması önerilir (C).
- NEK riski taşıyan pretermelerde H2 reseptör blokerleri kısıtlı kullanılmalıdır (C).

**7.3.4. Enteral Beslenme:** Beslenmeyen pretermelerde NEK'in görülüyor olması gerek beslenme içeriğinin gerekse beslenme sıklığı ve miktarının NEK gelişiminde etken olduğunu göstermektedir.

### 7.3.4.1. Beslenme İçeriği

**1. Anne Sütü:** Anne sütü ile beslenme NEK gelişimini önlemede tartışmasız en önemli faktördür. Gerek besleyici özellikleri, gerek anti-inflamatuvar özellikleri, probiyotik ve prebiyotik içeriği, PAF asetilhidrolaz, lizozim, TGF- $\beta$ , laktoferrin gibi faktörlerin varlığı, kök hücre ve büyüme faktörlerinden zenginliği ile bütünüyle NEK'ten koruyucu özelliklere sahiptir <sup>72</sup>. Zorunlu nedenlerle anne sütü verilemeyen ya da yeterli miktarda verilemeyen bebekler üzerinde yapılmış çalışmalarda özellikle bebeğin kendi anne sütünün koruyuculuğu kanıtlanmıştır <sup>73,74</sup>. NEK'ten korunmada anne sütünün etkisi doz bağımlıdır. Yaşamın ilk 14 gününde beslenmenin %50'den fazlası bebeğin anne sütü ile olduğunda NEK sıklığı belirgin azalmakta, alınan anne sütü miktarındaki her %10'luk artış bu azalmaya ayrıca katkı sağlamaktadır <sup>75</sup> (Kanıt düzeyi 1+).

Bu nedenle prematüre doğum riski taşıyan gebelere doğum öncesinden başlayarak anne sütünün önemi anlatılmalı, doğumdan hemen sonra da süt sağma konusunda anneye eğitim verilmeli, anne sütünün devamlılığı için YYBÜ'nin tüm bileşenleri birlikte hareket etmelidir.

**Oral Kolostrum Uygulaması:** Doğumdan hemen sonra bebeğin ağızına annenin kolostrumunun verilmesi NEK'ten koruyucu bir girişim olarak çalışılmıştır <sup>76</sup>. Son yıllarda bu konuda yapılmış çalışmaları derleyen metaanalizlerde orofaringeal kolostrumun hayatın ilk gününden başlayarak uygulanmasının NEK sıklığını azaltabileceği sonucuna varılmıştır <sup>77,78</sup>. Uygulama şekli değişken olmakla beraber 2-4 saatte bir 0.2ml kolostrum/anne sütü bebeğin ağız mukozasına sürülür ve 8-10 gün boyunca devam edildiğinde NEK'ten koruyucu etkisi olabilir <sup>78</sup> (Kanıt düzeyi: 1-).

**Donör Sütü:** Bebeğin kendi annesinin sütü beslenmede ilk tercih olmakla beraber, anne sütünün yetersiz olduğu durumlarda donör anne sütü formula yerine bir seçenek olabilir. Ancak donör süte uygulanan pastörizasyon ve benzeri işlemlerin sütün besleyici faktörlerinin ve immünolojik özelliklerinin azalmasına yol açtığı unutulmamalı ve anne sütü daima teşvik edilmelidir.

Preterm bebeklerde formula ya da donör sütü ile beslenmenin karşılaştırıldığı çalışmaların sistematik derlemesinde donör sütü ile beslenen bebeklerde NEK sıklığının formula grubuna göre anlamlı ölçüde azaldığı belirtilmektedir <sup>79</sup> (Kanıt Düzeyi:1+).

**Anne Sütü Güçlendiricileri:** Preterm beslenmesinde anne sütü güçlendiricilerinin yaygın kullanımı bu uygulamanın NEK riskini artırabileceği konusunda endişe yaratmıştır.

Bu konuda yapılmış anne sütü +anne sütü bazlı güçlendirici ile anne sütü+inek sütü bazlı güçlendirici ile beslenen bebeklerin incelendiği tek RKC <sup>80</sup> ve ardından yapılan Cochrane analizi NEK sıklığında 2 grup arasında fark bulmamıştır <sup>81</sup> (Kanıt düzeyi 1-). Ardından yayınlanan ve 6 RKC'nin incelendiği bir metaanalizde de yine kanıt düzeyi düşük olması nedeniyle kesin bir öneri getirilememiştir <sup>82</sup>.

Güçlendiricilerin ne zaman başlanması gerektiği konusunda net bir görüş bulunmamaktadır. Enteral beslenme 20ml/kg/gün, 40ml/kg/gün ya da 100 ml/kg/gün değerlerine ulaştığında güçlendirici başlanmış olan çalışmalarda NEK sıklığı açısından fark saptanmamıştır<sup>83,84</sup>. Ancak NEK önleyici stratejilerde özellikle ADDA bebeklerde enteral beslenme hacmi 100ml/kg/gün değerine ulaştığında güçlendiriciyi eklemeye başlamak ve tolere edildiğinde artırmak önerilmektedir<sup>85</sup> (Kanıt Düzeyi 3).

### 7.3.4.2. Beslenme Şekli ve Beslenmenin İlerletilmesi

Preterm bebeklerde enteral beslenmeye başlama zamanı, miktarı, beslenmenin artırılması gibi uygulamaların NEK gelişimi üzerine etkileri halen araştırılmakta olan bir konudur. Günümüzde NEK'i önlemek için beslenmenin geciktirilmesi önerilmemektedir. Beslenmeye ilk başlanma şekli minimal enteral nutrisyon (MEB) ya da standard beslenme şeklinde olabilir.

- *MEB*: Minimal enteral nutrisyon pretermelerde trofik amaçla yaşamın ilk 24-72 saati içinde 10-20 ml/kg/gün olacak şekilde başlanan ve 4-10 gün sürdürülen beslenme şeklidir.
- *Standard Beslenme*: İlk 24-72 saatte 15-20ml/kg/gün olarak başlanıp günlük aynı miktarlarda ya da 30-35ml/kg/gün artırmayla giden beslenme şeklidir.

Özellikle ADDA bebeklerde NEK gelişimini azaltmak ve bağırsak mukozasını anne sütüyle beslemek amacıyla uygulansa da MEB ya da standard beslenme yani erken dönemde beslenmenin artırılmaya başlanması arasında NEK gelişimi açısından fark saptanmamıştır<sup>86</sup> (Kanıt Düzeyi 2+).

Beslenme MEB olarak başlandıysa artırma erken (<96 saat) ya da geç (5-7 gün) olabilir, NEK gelişimi açısından arada fark gösterilememiştir<sup>87</sup> (Kanıt Düzeyi 1+).

Beslenme miktarının günlük artırılma hızının NEK ile ilişkisinin incelendiği çalışmalarda günlük 15-20 ml/kg artırma ile 30-35 ml/kg artırma uygulanan hastalar NEK yönünden karşılaştırıldığında arada fark bulunmamıştır. Bu çalışmalarda ADDA bebek sayısı tüm grubun %30 kadarını oluşturduğundan bu riskli grup için daha büyük çaplı çalışmalar gerekli olabilir<sup>88</sup> (Kanıt Düzeyi: 2+).

### 7.3.4.3. Standard Beslenme Protokolleri

Her ünitenin kendi koşullarına ve hasta popülasyonuna uygun standard beslenme protokolünün olması NEK sıklığını azaltıcı bir uygulama olarak kabul edilmektedir<sup>89</sup> (Kanıt Düzeyi 2++).

Beslenme protokolünde ortak karar verilerek ünitenin tüm çalışanlarınca kabul edilerek standardize edilmesi önerilen durumlar; 1- Beslenmeye başlama zamanı, 2- MEB uygulanacaksa ne kadar süre uygulanacağı, 3- Beslenmenin nasıl artırılacağı, 4- Anne sütü güçlendiricisinin ne zaman ne miktarda başlanacağı, 5- Beslenme intoleransı kriterleri ve buna göre beslenmeye ne zaman ara verilip ne zaman tekrar başlanacağı gibi durumlardır.

YDYBÜ'nin standard beslenme protokolünün olması protokolün içeriğinden çok beslenmede standardizasyonu sağladığı için önemlidir. Her ünite literatür yardımıyla kendi uygun protokolünü geliştirebilir. Bu konuda genel bir yaklaşım için Türk Neonatoloji Derneği'nin Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi'nden yararlanılabilir.

Beslenme sırasında beslenme intoleransını tanıyarak beslenmenin buna göre sürdürülmesi önemlidir ancak beslenme intoleransını tanımlamak güçtür. Gastrik rezidü miktarına bakarak beslenme intoleransı anlaşılmasına çalışılabilir ancak anlamlı gastrik rezidü miktarı da literatürde farklılık göstermektedir. Bazı araştırmacılar beslenme öğününün %30 dan fazlasını anlamlı sayarken, % 50'den fazlasını anlamlı kabul edenler de vardır<sup>89</sup>. Cochrane sistematik derlemesinde rutin gastrik rezidü kontrolünün NEK gelişimi üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir<sup>9</sup>.

Tablo 11 de literatürdeki örneklerden geliştirilmiş bir beslenme protokolü algoritması ve beslenme intoleransı değerlendirme şeması verilmiştir<sup>65,89</sup>.

**Tablo 11:** Örnek Standard Beslenme Protokolü

Doğum Ağırlığı	< 750g	751-1000g	1001-1250g	1251-1500g
<b>Beslenme içeriği</b>	<b>Anne Sütü</b>	<b>Anne Sütü</b>	<b>Anne Sütü</b>	<b>Anne Sütü</b>
İlk beslenme zamanı	İlk 24-48 saat IUBG'de 48 saat olabilir	İlk 24 saat IUBG'de 48 saat olabilir	İlk 24 saat	İlk 24 saat
Başlangıç beslenme şekli MEB ya da standard beslenme olabilir	MEB: 0.5-1ml 3-6 saat arayla 5 gün süreyle (ya da hergün beslenme öğünü 0.5ml artırılabilir) Standart beslenme: 15-20 ml/kg/gün (Standart beslenme için bebeğin hemodinamik açıdan stabil, PDA tedavisi ya da inotropik destek almıyor olması önerilir)	MEB: 1-2ml 3 saat arayla 1-2 gün süreyle Standart beslenme: 15-20 ml/kg/gün (Standart beslenme için bebeğin hemodinamik açıdan stabil, PDA tedavisi ya da inotropik destek almıyor olması önerilir)	2-3 ml 3 saat arayla	3-4 ml 3 saat arayla ya da 30ml/kg/gün
Beslenmenin ilerletilmesi **	MEB: 6.günden itibaren 15-20ml/kg/gün artırılabilir Standart Beslenme: 15-20 ml/kg/gün	MEB: 3.günden itibaren beslenme öğünü günde 2ml (15-20ml/kg/gün) artırılabilir Standart Beslenme: 15-20ml/kg/gün	3.günden itibaren Beslenme öğünü günde 4ml artırılabilir ya da 30ml/kg/gün artırılabilir	30ml/kg/gün
Tam enteral beslenmeye geçiş zamanı (150ml/kg/gün)	14-16 gün	12-14 gün	10-12 gün	7 gün
Anne sütü güçlendirici başlama zamanı	Enteral beslenme 100ml/kg/gün'e ulaştığında (düşük dozdan başlayıp yavaş yavaş artırılır)	Enteral beslenme 100ml/kg/gün'e ulaştığında (düşük dozdan başlayıp yavaş yavaş artırılır)	Enteral beslenme 100ml/kg/gün'e ulaştığında (düşük dozdan başlayıp yavaş yavaş artırılır)	Enteral beslenme 100ml/kg/gün'e ulaştığında (düşük dozdan başlayıp yavaş yavaş artırılır)
Beslenme intoleransı	Safralı kusma ve anormal karın muayene bulguları varsa tüm bebeklerde beslenme intoleransı olarak kabul edilir Özellikle MEB sırasında rutin gastrik rezidü kontrolü önerilmez. Ancak kontrol yapılıyorsa: Gastrik rezidü hacmine göre; 5ml/kg ya da beslenme volumunun %50 sine kadar ise geri verilir, tekrarlarsa rezidünün üzeri bebeğin alması gereken miktara tamamlanır. Tekrarlarsa 1 öğün atlanabilir ya da 24 saat kadar beslenmeye ara verilebilir Gastrik rezidü > 5ml/kg yada beslenme volumunun %50'sinden fazla ise beslenme volümü rezidü volumu kadar azaltılıp devam edilebilir. Tekrarlarsa beslenmeye 1 öğün ya da 24 saat ara verilebilir Hasta sepsiste ise hemodinamik olarak stabil değilse stabilite sağlanıp, solunumu sepsis öncesi bazal duruma dönene kadar beslenmeye (48 saat) ara verilebilir			

MEB: minimal enteral beslenme, St: standart, PDA: patent duktus arteriosus, IUBG: intrauterin büyüme geriliği \*  
Yukarıdaki beslenme protokolü literatür önerileri doğrultusunda yalnızca örnek olarak verilmiştir, NEK gelişimini azaltıcı etkisi herhangi bir çalışma ile araştırılmış değildir. Ünitelerin hasta popülasyonu ve risk gruplarına göre kendi protokollerini geliştirmeleri önerilir.

\*\* Umbilikal arterde diastolik akım kaybı ya da diastolik geri akımı olan IUBG bebeklerde MEB süresi 10 güne kadar ya da bebek mekonyum çıkarana kadar uzatılabilir ve artırma 10-12 cc/kg/gün ile sınırlandırılabilir. Özellikle <28 hafta olan IUBG bebeklerde tam enteral beslenmeye geçiş 28 günü bulabilir.<sup>90</sup>

### Beslenme Önerileri

- Anne sütü ile beslenme her koşulda birincil tercih olmalıdır (A).
- Oral kolostrum uygulamasının 2-4 saatte bir 0.2ml kolostrum/anne sütü bebeğin ağız mukozasına sürülecek şekilde ve 8-10 gün boyunca devam edilmesi NEK'ten koruyucu etkisi olabilir (B).
- Anne sütünün olmadığı durumlarda donör anne sütü tercih edilmelidir (A).
- Prematüre bebeklerde anne sütü güçlendirilmesi öneriler doğrultusunda yapılmalıdır (C).
- Güçlendiricilerin ne zaman başlanması gerektiği konusunda net bir görüş bulunmamakla birlikte ADDA bebeklerde enteral beslenme hacmi 100ml/kg/gün değerine ulaştığında güçlendiriciyi eklemeye başlamak ve tolere edildiğinde artırmak önerilir (D).
- Beslenmeye ilk başlanma şekli MEB ya da standard beslenme şeklinde olabilir (B).
- MEB başlanan bebeklerde beslenmenin günlük artım miktarı ve artırma süresi ile NEK gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (B).
- Ancak ADDA bebeklerde beslenme bebeğin klinik durumu ve riskleri de göz önünde bulundurularak yavaş artırılmalıdır (B).
- Her ünitenin kendi koşullarına ve hasta popülasyonuna uygun standard beslenme protokolünün olması önerilir (B).

### 7.3.5. İlaç Ya Da Besin Katkı Maddeleri

#### 7.3.5.1. Probiyotikler

Preterm bebeklerde gerek doğum şekli gerekse anne ve bebeğe uygulanan antibiyotik tedavileri nedeniyle bağırsakta disbiyozis olması beklenen bir durumdur. Bağırsak flora bozukluğunun NEK gelişiminde etken faktörlerden olması nedeniyle normal bağırsak florasının oluşumunu sağlamaya yönelik probiyotik tedavileri çok sayıda çalışmada incelenmiştir. Bu değerlendirmelerin pek çoğunda probiyotikler NEK sıklığını azaltmada etkili bulunmakla beraber, en etkin probiyotik suşu ve kombinasyonu, en uygun dozu, uygulamaya başlama ve bitirme zamanı ile ilgili heterojeniteler mevcuttur. Ayrıca NEK açısından en riskli grup olan doğum ağırlığı <1000g olan pretermelerde etkinlik tartışmalıdır<sup>91</sup>. Probiyotikler canlı mikroorganizmalar olmalarına bağlı sepsis gelişme ihtimali ve uzun süreli izlem sonuçlarına ilişkin yeterli veri olmaması kullanımlarında sınırlayıcı olmaktadır. Çalışmalarda NEK'i önlemede en etkin olan probiyotiklerin kombine preparatlar ve bifidobakteri ve laktobasil içeren kombinasyonlar olduğu görülmektedir<sup>92,93</sup>. Son Cochrane analizinde doğum ağırlığı < 1500 gr bebeklerde probiyotik uygulamasının NEK riskini azaltabileceği belirtilmiş ancak doğum ağırlığı < 1000 gr olan bebeklerde bu etki gözlenmemiştir<sup>94</sup> (Kanıt Düzeyi 1+). Doz literatürde değişebilmekle birlikte genellikle  $1 \times 10^9$  CFU/gün, başlangıç zamanı 1.hafta ve kullanım süresi 4-6 hafta olarak önerilmektedir (Kanıt Düzeyi 1+). ESPGHAN'ın son yayınında NEK önlenmesinde probiyotik kullanımına oldukça mesafeli yaklaşılmakta ve özellikle L. reuteri, B. breve ve S. boulardii içeren preparatlar önerilmemektedir<sup>95</sup> (Kanıt Düzeyi 1+).

### İlaç ya da Besin Katkı Maddeleri

- Probiyotiklerin prematüre bebeklerde rutin kullanımı önerilemez (B).
- Gestasyonel haftası <32 ve doğum ağırlığı 1000-1500 gram olan bebekler NEK açısından risk faktörleri değerlendirilerek probiyotik tedavisi başlanabilir (D).
- Doğum ağırlığı < 1000 gram bebekler için henüz kullanımı önerilemez (B).
- Probiyotik başlanması durumunda kombine preparatlar ve bifidobakteri ve laktobasil içeren kombinasyonlar önerilir (B).
- Doz  $1 \times 10^9$  CFU/gün, başlangıç zamanı 1.hafta ve kullanım süresi 4-6 hafta olarak önerilmektedir (B).

## 8. SONUÇ VE ÖNERİLER

NEK; preterm bebeklerde görülme sıklığının yıllar içerisinde çok azalmamış olması, yüksek mortalite ve morbidite ile seyretmesi nedeniyle YYBÜ'lerinin önemli sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Bu konuda toplumsal farkındalığı artırmak için bazı çalışma grupları oluşturulmuş (necsociety.org) ve 17 Mayıs Dünya NEK farkındalık günü (World NEC awareness day) olarak kabul edilmiştir.

Çoğu zaman gerek klinik bulguların gerekse yardımcı laboratuvar tekniklerinin hastalığa spesifik olmaması tanıda güçlük yaşanmasına veya tedavide gecikmesine ya da aşırı şüpheli bir yaklaşımla enteral beslenmenin kesilmesine ve gereksiz antibiyotik başlanmasına neden olmaktadır. NEK'e spesifik laboratuvar testlerinin ucuz, kolay ve hasta başında uygulanabilir şekilde geliştirilmesi gerekmektedir. Mevcut bazı yöntemlerin bu hedefe yönelik olarak değiştirilmesi ve tanı için rutin kullanıma girmesi ilerleyen yıllarda mümkün olabilir.

Hastalık geliştikten sonra yapılabilecekler oldukça sınırlı olup özellikle uzun dönem morbidite engellenemeyebilir. Bu nedenle NEK'in önlenmesi ya da gelişmekte olan hastalığın erken tanınması komplikasyonları önlemede çok önemlidir.

Farklı NEK tanımlamaları olduğu gibi, farklı etyolojik etkenler de hastalık gelişiminde rol oynamaktadır. Her hastanın özelinde bu açıdan sahip olduğu risk faktörlerinin dikkatle değerlendirilmesi erken önlem almakta yardımcı olacaktır.

Risk gruplarında hastalık ile ilgili farkındalık düzeyinin yüksek tutulması, özellikle NEK önlemede etkinliği %100 kanıtlanmış anne sütü ile beslenmenin sağlanması için en üst düzeyde çaba sarfedilmesi gereklidir.

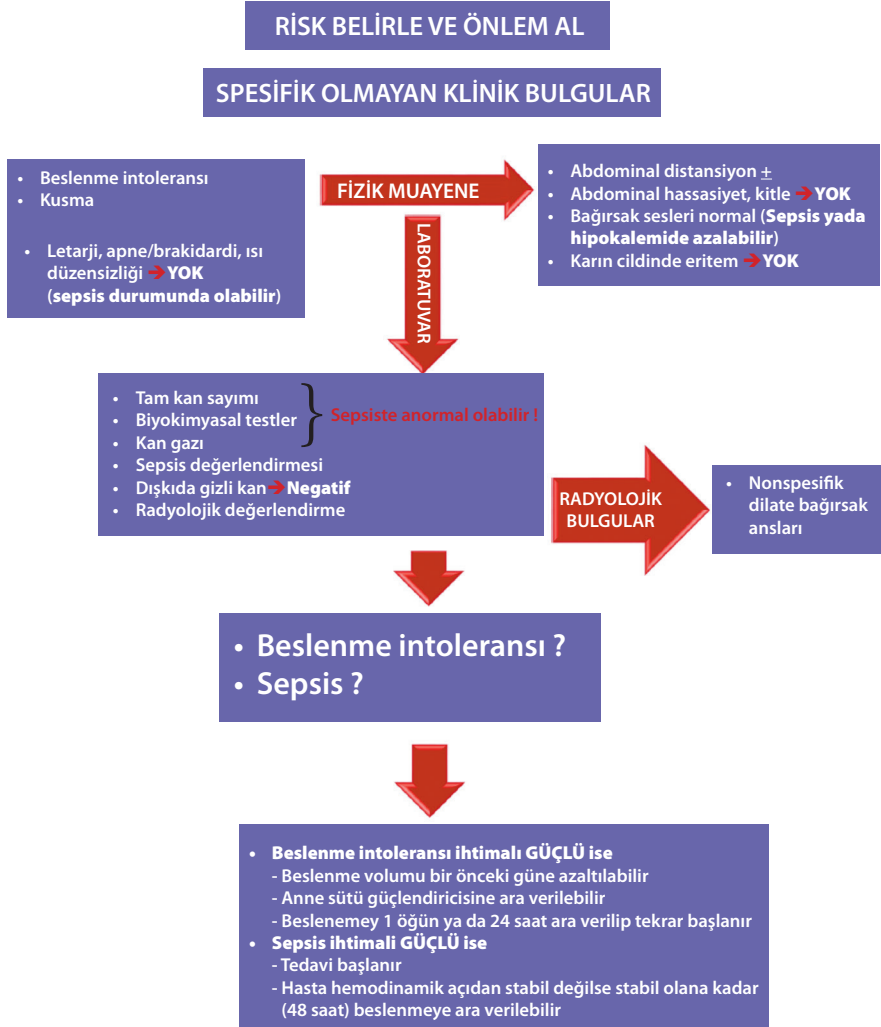
Tablo 12'de NEK gelişimini önlemede uygulanabilecek stratejiler bir kontrol listesi halinde belirtilmiştir. Özellikle risk değerlendirmeleri sonucunda yüksek riskli bulunan bebeklerde kontrol listesindeki önlemlere dikkat edilmesi hastalık gelişimini azaltabilir. Önümüzdeki yıllarda bu stratejilerden bir kısmının daha netlik kazanması ve bunlara ilaveler yapılması mümkün olabilir.

NEK gelişmiş olan bebeklerin hastalık sonrası beslenmesi YYBÜ'lerinin üzerinde durması gereken bir konudur. Beslenme uzun dönem prognozunu iyileştirilmesinde önemli rol oynayacaktır. Bu bebekler hangi tür tedavi almış olursa olsunlar multidisipliner olarak izlenmeleri gerekir. Gastrointestinal sorunların yanısıra nörogelişimsel sorunların çok yüksek oranda görülebileceği akılda tutulmalı ve buna göre izlem planları yapılmalıdır. Bu şekilde olası uzun dönem sorunların ağırlığı azaltılabilir.

**Tablo 12:** Hiç Nekrotizan Enterokolit Yok Kontrol Listesi

Doğum öncesinde	
* Antenatal steroid	<input type="checkbox"/>
* Laktasyon eğitimi	<input type="checkbox"/>
* Anne sütünün öneminin anlatılması	<input type="checkbox"/>
Doğum sırasında	
* Kordonun geç klempleneşmesi	<input type="checkbox"/>
Doğum sonrası YYBÜ'nde	
* Anne sütünün öneminin anlatılması ve eğitim	<input type="checkbox"/>
* Beslenme anne sütü ile	<input type="checkbox"/>
* Standard beslenme protokolü	<input type="checkbox"/>
* Oksijen saturasyonu %91-95	<input type="checkbox"/>
* Orofaringal kolostrum uygulaması	<input type="checkbox"/>
* Ampirik antibiyotik $\leq$ 5 gün (kültür-)	<input type="checkbox"/>
* H2 bloker kullanılmaması	<input type="checkbox"/>
* NEK açısından uyarıcı bulgular/skorlama	<input type="checkbox"/>
±	
<b>PROBİYOTİK</b>	

## NEKROTİZAN ENTEROKOLİT TANI - TEDAVİ YAKLAŞIMI ALGORİTMASI



Devamı >

## OLASI KLİNİK BULGULAR

- Beslenme intoleransı
- Kusma (Özellikle safralı)
- Kanlı dışkılama (gizli kan da olabilir)
- Apne/Bradikardi
- Isı düzensizliği
- Letarji

### FİZİK MUAYENE

- Abdominal distansiyon
- Abdominal hassasiyet/kitle (geç bulgudur)
- Bağırsak sesleri azalmış/yok
- Karın cildinde eritem (geç bulgudur)
- Karın cildinde eritem

### LABORATUVAR TESTLERİ

- Tam kan sayımı
- Biyokimyasal testler
- Koagülasyon testleri
- Kan gazı
- Sepsis değerlendirmesi
- Dışkıda gizli kan
- Radyolojik değerlendirme

### RADYOLOJİK İNCELEME

#### Olası Bulgular

- İntestinal dilatasyon
- Pnömatosis intestinalis
- Portal vende gaz
- Pnomoperitonyum

#### Bell Evre I (Şüpheli NEK)

- Abdominal distansiyon, kusma
- Nonspesifik klinik bulgular
- Dışkıda aşıkâr/gizli kan
- İntestinal dilatasyon

- Destekleyici bakım
- Enteral beslenme kesilir
- Antibiyotik
- Hastalığın seyrine bağlı olarak 48-72 saat sonunda antibiyotikler kesilebilir ve beslenme tekrar başlanabilir -Sepsis için antibiyotik süresi 5-7 gün olabilir.

#### Bell Evre II (Kesin NEK)

- Evre I bulguları
- Pnomatozis intestinalis/Portal vende gaz

- Destekleyici bakım
- Antibiyotik
- Evre II NEK için antibiyotik ve bağırsak dinlendirme 7 gün
- Seri fizik inceleme
- Laboratuvar izlemi
- Seri radyolojik izlem

#### Bell Evre III NEK

- Perforasyon
- Pnomoperitonyum
- Ve/veya kritik hastalık?  
(Maksimum destek ve antibiyotik tedavisi altında kötüleşme-hipotansiyon,koagulopati, nötropeni)

- Cerrahi tedavi
- Destekleyici bakım
- Antibiyotik 10-14 gün (duruma göre uzayabilir)
- Bağırsak dinlendirme 10-14 gün (duruma göre uzayabilir)

Şekil 2. NEK Tanı-Tedavi Yaklaşım Algoritması

## 10. KAYNAKLAR

1. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011; 364 (3): 255–264.
2. Koç E, Demirel N, Baş AY, et al. Early neonatal outcomes of very-low-birth-weight infants in Turkey: a prospective multi-center study of the Turkish Neonatal Society. *PLoS One*. 2019; 18; 14e0226679.
3. Neu J. Necrotizing Enterocolitis: The Future. *Neonatology*. 2020; 117 (2):240-244.
4. Onay OS, Korkmaz A, Yigit S, et al. Hypoxic-ischemic enterocolitis: a proposal of a new terminology for early NEC or NEC-like disease in preterm infants, a single-center prospective observational study. *Eur J Ped*. 2020; 179 (4): 561-570.
5. Khashu M, Dame C, Lavoie PV, et al. Current Understanding of Transfusion-associated Necrotizing Enterocolitis: Review of Clinical and Experimental Studies and a Call for More Definitive Evidence. *Newborn*. 2022: 201-208.
6. Neu J, Modi N, Caplan M. Necrotizing enterocolitis comes in different forms: historical perspectives and defining the disease. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018; 23 (6):370–373.
7. Overman RE Jr, Criss CN, Gadepalli SK. Necrotizing enterocolitis in term neonates: a different disease process? *J Pediatr Surg*. 2019; 54 (6):1143.
8. Wertheimer F, Arcinue R, Niklas W. Necrotizing enterocolitis: enhancing awareness for the general practitioner. *Pediatr Rev*. 2019;40 (10): 517-527.
9. Abiramalatha T, Thanigainathan S, Ramaswamy VV, Rajaiah B, Ramakrishnan S. Routine monitoring of gastric residual for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Data Base of Sys. Reviews*. 2023;CD012937.
10. Radbone L. İngiltere rehberi-Enteral Feeding of Preterm Infants on the Neonatal Unit. NHS-East of England Neonatal Network. June 2023.
11. Purohit G, Mehkarkar P, Athalye-Japel G, et al. Association of gastric residual volumes with necrotising enterocolitis in extremely preterm infants—a case–control study. *European Journal of Pediatrics* 2022;181 (1):253-260.
12. 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.
13. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics*. 2012; 129 (2):298.
14. Goldstein GP, Sylvester KG. Biomarker discovery and utility in necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2019; 46 (1): 1-17.
15. Mishra V, Cuna A, Singh R, et al. Imaging for Diagnosis and Assessment of Necrotizing Enterocolitis. *Newborn (Clarksville)*. 2022; 1(1):182-189.
16. Kim JH. Necrotizing enterocolitis and bowel ultrasound. *Clin Perinatol*. 2019; 46 (1): 119-127.
17. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978; 187 (1): 1-7.
18. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986; 33(1): 179-201.
19. Naberhuis J, Wetzel C, Tappenden KA. A novel neonatal feeding intolerance and necrotizing enterocolitis risk-scoring tool is easy to use and valued by nursing staff. *Adv Neonatal Care*. 2016;16 (3): 239-244.
20. Embleton ND, Jennifer Moltu S, Lapillonne A, et al. Enteral nutrition in preterm infants (2022): A position paper from the ESPGHAN committee on nutrition and invited experts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76(2):248-268. doi:10.1097/MPG.0000000000003642
21. Alganabi M, Lee C, Bindi E, et al. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. *F1000Res*. 2019 Jan 25;8. pii: F1000 Faculty Rev-107. doi: 10.12688/f1000research.17228.1. eCollection 2019.
22. Hong CR, Han SM, Jaksic T. Surgical considerations for neonates with necrotizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018; 23 (6):420-425.
23. Thakkar HS, Lakhoo K. The surgical management of necrotising enterocolitis (NEC). *Early Hum Dev*. 2016; 97: 25-28.
24. Robinson JR, Rellinger EJ, Hatch LD, et al. Surgical necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol*. 2017; 41(1): 70-79.
25. Gupta A, Paria A. Etiology and medical management of NEC. *Early Hum Dev* 2016; 97:17-23.
26. Christian VJ, Polzin E, Welak S. Nutrition management of necrotizing enterocolitis. *Nutr Clin Pract*. 2018; 33(4): 476-482.
27. Autmizguine J, Hornik CP, Benjamin DK 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): 117-125.
28. Shah D, Sinn JK. Antibiotic regimens for the empirical treatment of newborn infants with necrotising enterocolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD007448.
29. Katz S, Banerjee R, Schwenk H. Antibiotic Stewardship for the Neonatologist and Perinatologist. *Clin Perinatol*. 2021;48 (2) :379-391.
30. Carr JP, Burgner DP, Hardikar RS, Buttery JP. Empiric antibiotic regimens for neonatal sepsis in Australian and New Zealand neonatal intensive care units. *J Paediatr Child Health*. 2017; 53(7): 680-684.

31. Bull KE, Gainey AB, Cox CL, Burch AK, Durkin M, Daniels R. Evaluation of Time to Resolution of Medical Necrotizing Enterocolitis Using Severity-Guided Management in a Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2021;26(2):179-186. doi: 10.5863/1551-6776-26.2.179
32. Hu X, Liang H, Li F, Zhang R, Zhu Y, Zhu X, Xu Y. Necrotizing enterocolitis: current understanding of the prevention and management. *Pediatr Surg Int.* 2024 Jan 10;40(1):32. doi: 10.1007/s00383-023-05619-3.
33. Ahle M, Ringertz HG, Rubesova E. The role of imaging in the management of necrotising enterocolitis: a multispecialist survey and a review of the literature. *Eur Radiol.* 2018; 28 (9): 3621-3631.
34. Cuna AC, Reddy N, Robinson AL, Chan SS. Bowel ultrasound for predicting surgical management of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Radiol.* 2018; 48(5):658.
35. Janssen Lok M, Miyake H, Hock A. Value of abdominal ultrasound in management of necrotizing enterocolitis: a systematic review and metaanalysis. *Pediatr Surg Int.* 2018; 34 (6): 589-612.
36. Yu L, Liu C, Cui Y, Xue L, Ma L. Imaging manifestations of neonatal necrotizing enterocolitis to predict timing of surgery. *Turk J Pediatr.* 2022;64(4):632-639.
37. Munaco AJ, Veenstra MA, Brownie E, et al. Timing of optimal surgical intervention for neonates with necrotizing enterocolitis. *Am Surg.* 2015; 81(5):438-443.
38. Khalak R, D'Angio C, Mathew B, et al. Physical examination score predicts need for surgery in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2018; 38 (12): 1644-1650.
39. Li W, Tang J, Zhu Z, Tang W. Initial surgical treatment of necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of peritoneal drainage versus laparotomy. *Eur J Pediatr.* 2022 Jul;181(7):2593-2601.
40. Blakely ML, Tyson JE, Lally KP, et al. Initial Laparotomy Versus Peritoneal Drainage in Extremely Low Birthweight Infants With Surgical Necrotizing Enterocolitis or Isolated Intestinal Perforation: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Ann Surg.* 2021;274(4):370-380.
41. Lapillonne A, Matar M, Adleff A, et al. Use of extensively hydrolysed formula for refeeding neonates postnecrotising enterocolitis: a nationwide survey-based, cross-sectional study. *BMJ Open* 2016; 6: e008613.
42. Lau EC, Fung AC, Wong KK, Tam PK. Beneficial effects of mucous fistula refeeding in necrotizing enterocolitis neonates with enterostomies. *J Pediatr Surg.* 2016; 51 (12): 1914-1916.
43. Koike Y, Uchida K, Nagano Y. Enteral refeeding is useful for promoting growth in neonates with enterostomy before stoma closure. *J Pediatr Surg.* 2016; 51(3): 390-394.
44. Elliott T, Walton JM. Safety of mucous fistula refeeding in neonates with functional short bowel syndrome: a retrospective review. *J Pediatr Surg.* 2019; 54 (5): 989-992.
45. Carr B, Gadepalli S. Does surgical management alter outcome in necrotising enterocolitis? *Clin Perinatol.* 2019; 46 (1): 89-100.
46. Bazacliu C, Neu J. Necrotising enterocolitis: long term complications. *Curr Pediatr Rev.* 2019; 15(2): 115-124.
47. Jones IH, Hall NJ. Contemporary outcomes for infants with necrotizing enterocolitis—a systematic review. *J Pediatr* 2020; 220: 86-92.e3.
48. Allin BSR, Long A, Gupta A, et al. One-year outcomes following surgery for necrotising enterocolitis: a UK-wide cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018; 103 (5): 461-466.
49. Allin BSR, Long A, Gupta A, et al. A UK. wide cohort study describing management and outcomes for infants with surgical necrotising enterocolitis. *Sci Rep.* 2017; 7: 41149.
50. Mutanen A, Pierro A, Zani A. Perioperative complications following surgery for necrotising enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg.* 2018;28 (2):148–151.
51. Murthy K, Yanowitz TD, DiGeronimo R, et al. Short-term outcomes for preterm infants with surgical necrotising enterocolitis. *J Perinatol.* 2014; 34(10): 736-740.
52. Gonzales-Hernandez J, Prajapati P, Ogola G, et al. Predicting time to full enteral nutrition in children after significant bowel resection. *J Ped Surg.* 2017; 52(5): 764-767.
53. 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): 1197-202.
54. Lu J, Martin CR, Claud EC. Neurodevelopmental outcome of infants who develop necrotizing enterocolitis: The gut-brain axis. *Seminars in Perinatology.* 2023;47(1):151694
55. Fullerton BS, Hong CR, Velazco CS, et al. Severe neurodevelopmental disability and healthcare needs among survivors of medical and surgical necrotizing enterocolitis: A prospective cohort study. *J Pediatr Surg.* 2018; 53: 101-107.
56. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating lung maturation for women at risk for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 3(3): CD004454.
57. Cho SJ, Shin J, Namgung R. Initial resuscitation at delivery and short term neonatal outcomes in very low birth weight infants. *J Korean Med Sci.* 2015; 30: 45-51.

58. Rabe H, Gyte GM, Díaz-Rossello JL, et al. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003248>.
59. Sekhon M, Yoder BA. Impact of umbilical cord milking and pasteurized donor human milk on necrotizing enterocolitis: a retrospective review. *BMC Pediatr.* 2018; 18 (1): 155.
60. Askie LM, Darlow BA, Davis PG, et al. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 4 (4): CD011190.
61. Hundscheid T, Onland W, Kooi EMW, BeNeDuctus Trial Investigators. Expectant Management or Early Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus. *N Engl J Med.* 2023;388 (11):980-990.
62. Martini S, Aceti A, Galletti S, et al. To feed or not to feed: a critical overview of enteral feeding management and gastrointestinal complication in preterm neonates with a patent ductus arteriosus. *Nutrients.* 2020;12 (1): 83; doi:10.3390/nu12010083.
63. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 9 (9): CD003481.
64. Mitra S, Florez I, Tamayo M, Mbuagbaw L, et al. Association of placebo, indomethacin, ibuprofen and acetaminophen with closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2018; 319 (12): 1221-1238.
65. Huang X, Wang F, Wang K. Paracetamol versus ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 31 (16): 2216-2222.
66. Cotten M, Taylor S, Stoll B, 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(1):58-66.
67. Kuppala V, Meinen-Derr J, Morrow AL, et al. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr.* 2011; 159 (5): 720-725.
68. Alexander V, Northrup V, Bizzarro J. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2011; 159 (3): 392-397.
69. Gupta RW, Tran L, Norori J. Histamine-2 receptor blockers alter the fecal microbiota in premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 56 (4): 397-400.
70. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006; 117(2): 137-142.
71. 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): 40-45.
72. Patel A, Kim JH. Human milk and necrotizing enterocolitis. *Semin Ped Surg.* 2018; 27(1): 34-38.
73. Meinen-Derr J, Poindexter B, Wraga L, et al. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol.* 2009; 29(1):57-62.
74. Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, et al. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2007; 27 (7):428-433.
75. Miller J, Tonkin E, Damarell L, et al. A systematic review and meta-analysis of human milk feeding and morbidity in very low birth weight infants. *Nutrients.* 2018; 10 (6):707-742.
76. Garofalo N, Caplan MS. Oropharyngeal mother's milk: state of science and influence on necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2019; 46:77-88.
77. Kumar J, Meena J, Ranjan A, et al. Oropharyngeal application of colostrum or mother's own milk in preterm infants: a systematic review and meta-analysis, *Nutrition Reviews.* 2023; 81(10):1254-1266.
78. Yan Fu Z, Huang C, Lei L, et al. The effect of oropharyngeal colostrum administration on the clinical outcomes of premature infants: A meta-analysis. *International Journal of Nursing Studies* 2023; 144: 104527
79. Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;9(9): CD002971.
80. Oconnor D, Kiss A, Tomlinson C, et al. Nutrient enrichment of human milk with human and bovine milk-based fortifiers for infants born weighing <1250g: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2018; 108 (1): 108-116.
81. Premkumar MH, Pammi M, Suresh G. Human milk-derived fortifier versus bovine milk-derived fortifier for prevention of mortality and morbidity in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 (11): CD013145.
82. Ananthan A, Balasubramanian H, Rao S, et al. Human Milk-Derived Fortifiers Compared with Bovine Milk-Derived Fortifiers in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Nutrition.* 2020; 11(5): 1325-1333.
83. Shah S, Derreddy N, Jones T, et al. Early versus delayed human milk fortification in very low birth weight infants-a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2016; 174: 126-131.
84. Sullivan S, Schanler R, Kim J, 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): 562-567.

85. Gephart S, Hanson C, Wetzel C, et al. NEC-zero recommendations from scoping review of evidence to prevent and foster timely recognition of necrotising enterocolitis. *Matern Health Neonatol Perinatol* . 2017; 3: 23.
86. Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (3):CD000504.
87. Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;3:CD001970.
88. Oddie SJ, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 8 (8): CD001241.
89. Capriati T, Diamanti A, Ville de Goyet J. New nutritional and therapeutic strategies of NEC. *Current Ped Rev*. 2019; 15 (2):92-105.
90. Kempley S, Gupta N, Linsell L, et al. Feeding infants below 29 weeks gestation with abnormal antenatal Doppler: analysis from a randomized trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014; 99(1): 6-11.
91. Poindexter B, AAP COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Use of Probiotics in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2021;147:e202105148547.
92. Wang H, Meng X, Xing S, et al. Probiotics to prevent necrotizing enterocolitis and reduce mortality in neonates: A meta-analysis. *Medicine*. 2023;102:8(e32932).
93. Jiang T, Zhang H, Xu X, et al. Mixed probiotics decrease the incidence of stage II-III necrotising enterocolitis and death: a systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. 2020; 138: 103794.
94. Sharif S, Meader N, Oddie SJ, et al. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023;7:CD00549651.
95. Van den Akker CHP, Van Goudoever JB, Shamir R, et al. Probiotics and preterm infants: a position paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition and the ESPGHAN Working Group for probiotics and prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020; 70 (5): 664-680.

