



TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ

NEKROTİZAN ENTEROKOLİT

TANI, TEDAVİ VE KORUNMA REHBERİ

2021



Prof. Dr. Ebru Ergenekon

Prof. Dr. Cüneyt Tayman

Prof. Dr. Hilal Özkan

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Esin Koç
Prof. Dr. Mehmet Vural
Prof. Dr. Nuray Duman
Prof. Dr. Ömer Erdeve
Prof. Dr. Ahmet Yağmur Baş
Prof. Dr. Merih Çetinkaya
Prof. Dr. Nejat Narlı

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ REHBERLERİ

Copyright © 2021

Nekrotizan Enterokolit Tanı, Tedavi ve Korunma rehberinin 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 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, ilerki yıllarda güncellenmesi planlanmaktadır.



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

Ankara, 2021

ISBN: 978-605-68344-0-0

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ

NEKROTİZAN ENTEROKOLİT

TANI, TEDAVİ VE KORUNMA REHBERİ

2021



Prof. Dr. Ebru Ergenekon

Prof. Dr. Cüneyt Tayman

Prof. Dr. Hilal Özkan

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|----|
| KISALTMALAR | 6 |
| KANIT VE ÖNERİ DÜZEYLERİ | 7 |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 9 |
| 2. TANIM | 10 |
| 2.1. Nekrotizan enterokolit tanım | 10 |
| 2.1.1. Transfüzyon ilişkili nekrotizan enterokolit | 10 |
| 2.1.2. Hipoksi-iskemi ilişkili erken nekrotizan enterokolit | 10 |
| 2.1.3. Spontan intestinal perforasyon | 10 |
| 2.1.4. Term bebekte nekrotizan enterokolit | 10 |
| 2.2. Kaynaklar | 11 |
| 3. ETİYOPATOGENEZ | 12 |
| 3.1. İntestinal immatürite | 12 |
| 3.2. Mikrobial disbiyozis | 12 |
| 3.3. Enteral beslenme | 12 |
| 3.4. Hipoksi ve iskemi | 12 |
| 3.5. Enflamasyon | 13 |
| 3.6. Potansiyel tetikleyici faktörler | 13 |
| 3.7. Risk faktörleri | 13 |
| 3.8. Kaynaklar | 15 |
| 4. TANI | 16 |
| 4.1. Klinik bulgular | 16 |
| 4.2. Laboratuvar bulguları | 16 |
| 4.3. Radyolojik bulgular | 17 |
| 4.4. Sınıflama | 20 |
| 4.5. Risk skorları | 20 |
| 4.6. Kaynaklar | 22 |
| 5. TEDAVİ | 23 |
| 5.1. Medikal tedavi | 23 |
| 5.1.1. Destekleyici tedaviler | 23 |
| Enteral beslenmenin durdurulması | 23 |
| Gastrik dekompresyon | 24 |
| Total parenteral beslenme | 24 |
| Sıvı, elektrolit desteği | 24 |
| Kardiyovasküler ve solunum desteği | 25 |
| 5.1.2. Antibiyotik tedavisi | 25 |
| 5.1.3. Laktoferrin | 25 |
| 5.1.4. Pentoksifilin | 25 |

| | |
|--|----|
| 5.1.5. Tedaviye yanıtın izlemi | 26 |
| 5.2. Cerrahi tedavi | 26 |
| 5.2.1. Cerrahi tedavi endikasyonları | 26 |
| 5.2.2. Cerrahi tedavi teknikleri | 27 |
| 5.2.2.1. Primer peritoneal drenaj | 28 |
| 5.2.2.2. Laparotomi | 28 |
| 5.2.2.3. Bağırsak striktür tedavisi | 28 |
| 5.2.2.4. Bağırsak transplantasyonu | 29 |
| 5.2.3. Cerrahi sonrası tedavi | 29 |
| 5.2.3.1. Enteral beslenmeye tekrar başlanması | 29 |
| 5.3. Kaynaklar | 31 |
| 6. PROGNOZ | 32 |
| 6.1. Kısa dönem sorunlar | 33 |
| 6.2. Uzun dönem sorunlar | 33 |
| Kaynaklar | 34 |
| 7. KORUNMA | 35 |
| 7.1. Antenatal dönem | 35 |
| 7.1.1. Antenatal steroid tedavisi | 35 |
| 7.2. Doğum odasında yaklaşım | 35 |
| 7.2.1. Kordonun geç klempenmesi/Kordonun sağılması | 35 |
| 7.3. Postnatal dönem | 35 |
| 7.3.1. Solunum desteği ve oksijenizasyon hedefleri | 35 |
| 7.3.2. Patent duktus arteriozus yönetimi | 36 |
| 7.3.3. Bilinçli ilaç kullanımı | 36 |
| 7.3.3.1. Antibiyotik kullanımının sınırlandırılması | 36 |
| 7.3.3.2. H2 bloker kullanımının sınırlandırılması | 36 |
| 7.3.4. Enteral beslenme | 36 |
| 7.3.4.1. Beslenme içeriği | 36 |
| 7.3.4.2. Beslenme şekli ve beslenmenin ilerletilmesi | 37 |
| 7.3.4.3. Eritrosit transfüzyonu sırasında beslenme | 37 |
| 7.3.4.4. Standart beslenme protokolleri | 37 |
| 7.3.5. İlaç tedavileri | 39 |
| 7.3.5.1. Probiyotikler | 39 |
| 7.3.5.2. Prebiyotikler | 39 |
| 7.3.5.3. Laktoferrin | 39 |
| 7.4. Kaynaklar | 40 |
| 8. TANI VE TEDAVİDE YENİLİKLER | 42 |
| 8.1. Tanıda yenilikler | 42 |
| 8.2. Tedavide yenilikler | 43 |
| 8.3. Kaynaklar | 44 |
| 9. SONUÇ VE ÖNERİLER | 45 |

10. Şekiller

| | |
|--|-------|
| Şekil 1: Nekrotizan enterokolit patogenezi | 14 |
| Şekil 2: Nekrotizan enterokolit tanısı ve tedavisi yaklaşımı algoritması olası klinik bulgular | 47-48 |

11. Resimler

| | |
|---|----|
| Resim 1: Pnömatosis intestinalis | 17 |
| Resim 2: Pnömatosis intestinalis | 17 |
| Resim 3: Pnömatosis intestinalis | 18 |
| Resim 4: Portal venöz hava ve pnömoperitonyum | 18 |
| Resim 5: Pnömomperitonyum | 19 |
| Resimler 6,7: Sol lateral dekübit grafi ve serbest hava | 19 |

12. Tablolar

| | |
|--|----|
| Tablo 3.1. Nekrotizan enterokolit gelişiminde yer alan potansiyel tetikleyici faktörler | 13 |
| Tablo 3.2. Yaş grubuna göre nekrotizan enterokolit risk faktörleri | 13 |
| Tablo 4.1. Laboratuvar testleri | 17 |
| Tablo 4.2. Nekrotizan enterokolit tanısında abdominal grafi ve ultrasonografi | 20 |
| Tablo 4.3. Modifiye Bell kriterleri | 21 |
| Tablo 4.4. Beslenme intoleransı ve eNEK risk skoru | 22 |
| Tablo 5.1. Medikal tedavi | 24 |
| Tablo 5.2. "Risk altındaki" bir bebeğin klinik, metabolik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri | 27 |
| Tablo 5.3. Nekrotizan enterokolit tedavisi sürecinde beslenme önerileri | 30 |
| Tablo 6.1. Nekrotizan enterokolit prognoz | 32 |
| Tablo 6.2. Nekrotizan enterokolit morbidite | 33 |
| Tablo 7.1. Örnek standart beslenme protokolü | 38 |
| Tablo 7.2. Öneri düzeylerine göre nekrotizan enterokolit önleyici stratejiler | 39 |
| Tablo 8. Biyobelirteçler | 43 |
| Tablo 9. Hiç NEK yok kontrol listesi | 46 |

KISALTMALAR

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

| KANIT DÜZEYLERİ | |
|------------------------|--|
| 1++ | Yüksek kaliteli meta-analizler, RKÇ'ların sistematik derlemeleri veya önyargı riski çok düşük olan RKÇ'lar |
| 1+ | İyi yönetilmiş meta-analizler, sistematik derlemeler veya önyargı riski düşük olan RKÇ'lar |
| 1- | Yüksek önyargı riski olan meta-analizler, sistematik derlemeler veya RKÇ'lar |
| 2++ | Vaka kontrol veya kohort çalışmalarının yüksek kaliteli sistematik derlemesi. Çok düşük önyargı riski olan yüksek kaliteli vaka kontrol veya kohort çalışmaları |
| 2+ | Düşük önyargı riski olan yüksek kaliteli vaka kontrol veya kohort çalışmaları |
| 2- | Yüksek önyargı riski olan, iyi yönetilmiş vaka kontrol veya kohort çalışmalar |
| 3 | Non-analitik çalışmalar, ör: Vaka sunumları, vaka serileri |
| 4 | Uzman görüşü |
| ÖNERİ DÜZEYLERİ | |
| 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 |

RKÇ: Randomize kontrollü çalışma

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'ını 32 gestasyon haftasının altındaki prematüre bebekler oluşturmaktadır (1). Türk Neonatoloji Derneği'nin verilerine göre çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde görülme sıklığı %9.1'dir (2). Etiyolojisi ve patogenezi tam olarak anlaşılama-makla birlikte bağırsak mukozasının enflamasyonla ilişkili iskemik nekrozu ile karakterize bir durumdur.

Erken tanı ve agresif tedaviye rağmen %15-30 oranında mortaliteye yol açmakta ve özellikle ÇDDA bebeklerde

önemli bir uzun dönem morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Cerrahi tedavi gerektiren bebeklerde hem mortalite hem de morbidite daha yüksek oranlarda rapor edilmektedir.

Etiyolojinin aydınlatılamamış olması, tanı ve tedavideki zorluklar ve kötü prognoz NEK için öncelikle korumaya yönelik tedavi yaklaşımlarının oluşturulmasının önemini ortaya koymaktadır. Bu nedenle güncel bilgilere ve kanıta dayalı kılavuzların hazırlanmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Elinizdeki rehber bu amaçla hazırlanmış ve tanı ve tedavi algoritması oluşturulmaya çalışılmıştır.

2. TANIM

2.1. Nekrotizan enterokolit tanım

Nekrotizan enterokolit çeşitli risk faktörlerinin ve etiyolojik nedenlerin varlığında bağırsak mukozasının enflamasyonla ilişkili iskemik nekrozu sonucu ortaya çıkan acil gastrointestinal bir patolojidir. Literatürde çok farklı şekillerde tanımlanmıştır (3). 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 (SIP) bu tanımlar içinde sayılabilir (3,4).

2.1.1. Transfüzyon ilişkili NEK

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 (5).

2.1.2. Hipoksi-iskemi ilişkili 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-iskemiyeye ikincil olarak geliştiği ve bu nedenle

klasik NEK'ten farklı olarak daha erken dönemde ortaya çıktığı ve ağır enflamasyonla seyrettiğini gösteren çalışmalar vardır (4).

2.1.3. Spontan intestinal 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 enflamasyonun eşlik etmediği klinik tablodur (6). Etiyolojide daha çok patent duktus arteriosus (PDA) tedavisinde kullanılan indometazin ve dolaşım bozukluğu nedeniyle kullanılan hidrokortizonun birlikte uygulanması sorumlu tutulmaktadır.

2.1.4. Term bebekte NEK

Nekrotizan enterokolit sıklıkla prematüre bebeklerde görülmekle birlikte vakaların %10-15'ini term bebekler oluşturmaktadır. Term bebeklerde etiyoloji 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 (7).

2.2. KAYNAKLAR

1. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011; 364: 255–264.
2. Koç E, Demirel N, Baş AY, Ulubaş D, Hirfanoğlu IM, Tunç T. Early neonatal outcomes of very-low-birth-weight infants in Turkey: a prospective multicenter study of the Turkish Neonatal Society. *PLoS One* 2019; 18; 14e0226679.
3. Gordon PV, Swanson JR, MacQueen BC, Christensen RD. A critical question for NEC researchers: can we create a consensus definition of NEC that facilitates research progress? *Semin Perinatol* 2017; 41:7–14.
4. Onay OS, Korkmaz A, Yigit S, Yurdakok M. 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: 561-570.
5. Gephart SM. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis (TANEC): evidence and uncertainty. *Adv Neonatal Care* 2012; 12: 232–236.
6. Neu J, Modi N, Caplan M. Necrotizing enterocolitis comes in different forms: historical perspectives and defining the disease. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018; 23:370–373.
7. Overman RE Jr, Criss CN, Gadepalli SK. Necrotizing enterocolitis in term neonates: a different disease process? *J Pediatr Surg* 2019; 54:1143.

3. ETİYOPATOGENEZ

Nekrotizan enterokolitte temel patolojik bulgular bağırsak mukozasında ciddi enflamasyon, 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 (1).

NEK'in patogenezi tam olarak anlaşılammakla birlikte çeşitli mekanizmalar öne sürülmektedir. NEK gelişen olguların %90 oranında prematüre olması temel etiolojinin intestinal immatüriteye dayandığını düşündürse de, hastalığın ortaya çıkmasında çoklu faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir.

3.1. İntestinal immatürite

Prematüre bebeklerin bağırsaklarının immünolojik ve bariyer fonksiyonları prematüritenin derecesi ile orantılı olarak yetersizdir. Mukozal bariyerlerin immatür olması nedeniyle geçirgenlik artmıştır ve bakteriyel penetresyon daha kolaydır. Epitelyal hücreler yetersizdir ve goblet hücrelerinin azlığı nedeniyle musin sekresyonu azalmıştır ve bu durum da bariyer fonksiyonlarını bozmaktadır. Ayrıca birincil immün koruyucu olan sekretuar IgA yeterli salgılanamamaktadır. Mukozal enzimler (pepsin, proteazlar) ve laktoferrin yetersizdir ve mide PH'sı daha yüksektir. Motilitenin azlığı ve geçiş zamanının uzun olması da bakteriyel penetresyonu kolaylaştırmaktadır (2).

3.2. Mikrobial disbiyozis

Mikrobial disbiyozisin NEK gelişiminde anahtar rol oynadığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Sağlıklı bir mikrobiyotanın bariyer ve sindirim fonksiyonları, damar-

sal gelişim ve sekretuar IgA üretimini içerecek şekilde intestinal matürasyonu sağladığı ve patojen bakterilerin kolonizasyonunu önlediği bilinmektedir.

Gerek antenatal, gerek postnatal antibiyotik tedavisi, sezaryen doğum, H₂ reseptör blokerlerinin kullanımı ve mama ile beslenme mikrobial disbiyozise yol açarak NEK gelişimine katkıda bulunmaktadır (3).

3.3. Enteral beslenme

Enteral beslenme enterik kan akımında ve mukozanın oksijen ihtiyacında artmaya neden olmaktadır. Vakaların büyük kısmının enteral beslenme sonrası ortaya çıkması NEK ile beslenme arasında önemli bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Bu ilişkide beslenme zamanı ve miktarı veya beslenmedeki günlük artış miktarlarından ziyade ne ile beslenildiğinin esas önemli olduğu öne sürülmektedir. Besin içeriği açısından mamalar gastrointestinal sistemde bakteri proliferasyonu için substrat görevi yaparak NEK gelişimine zemin hazırlamaktadır. Mama ile beslenmenin lokal savunma mekanizmalarını baskıladığı, immun stimülasyon yaparak proinflamatuvar sitokinlerin artışına yol açtığı gösterilmiştir (4,5). Ayrıca mama ile beslenmenin mikrobial disbiyozise yol açtığı bilinmektedir (3).

Anne sütü ise özellikle IgA zenginliği, içerdiği büyüme faktörleri, antikorlar, oligosakkaritler, laktoferrin, platelet aktive edici faktör (PAF)-asetilhidrolaz ve bakteriler gibi çeşitli faktörlerle immun koruyucu etki göstermekte ve bağırsak matürasyonunu sağlayarak ve sağlıklı mikrobiyotanın oluşmasına yol açarak NEK'ten korumaktadır (6).

3.4. Hipoksi ve iskemi

Gastrointestinal sistemin iskemiye maruz kalması NEK gelişimine katkıda bulunmaktadır. Dolaşım yetmezliği ve buna bağlı intestinal iskemi özellikle term bebeklerde ge-

lişen NEK tablosu ile ilişkilidir. Hipoksik iskemik ensefalopati, siyanotik konjenital kalp hastalıkları, kan değişimi ve polisitemi term bebeklerin NEK etiolojisinde sıklıkla yer almaktadır.

Prematüre bebeklerde ise intestinal iskeminin NEK gelişimindeki rolü incelenmektedir. Bağırsak kan akımında azalma sonrası hipoksiye yanıt olarak ortaya çıkan reperfüzyonun bağırsak hasarına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (7).

3.5. Enflamasyon

Giderek artan sayıdaki veriler NEK patogenezinde çeşitli faktörlerle tetiklenen artmış bir inflamatuvar yanıtın rolü olduğunu göstermektedir. Gestasyon yaşı <32 hafta olan bebeklerde antikor aracılı immun yanıt yeterli değildir. Bağırsak epitel hücrelerinin apikal sınırında bulunan "toll like reseptörleri (TLR)" doğal immün yanıtın önemli bir bileşenidir. NEK'li hastalarda özellikle gram negatif bakteriler ve mukozal hasara yol açan faktörler olmak üzere enfeksiyöz ajanlar tarafından uyarılan abartılı ve kontrolsüz TLR sinyali sitokinlerin ve kemokinlerin salınmasına yol açarak ciddi enflamasyona neden olmaktadır. Yanıtın abartılı olmasında genetik yatkınlığın rol oynayabileceği yönünde görüşler vardır.

Bu inflamatuvar mediatörler mukozal hasara, vasküler geçirgenliğin artmasına, apoptozis ve hücre nekrozuna yol açmaktadır. NEK'te arttığı gösterilen başlıca sitokinler tümör nekrozis faktör (TNF), interlökinler (IL-1, IL-6, IL-8,

IL-10, IL-12, IL-18) ve PAF'tır (7,8).

3.6. Potansiyel tetikleyici faktörler

Nekrotizan enterokolit etiolojisinde yer alan çeşitli faktörler olmakla birlikte hastalığın ortaya çıkmasını genellikle bazı faktörler tetiklemektedir. Bu faktörler Tablo 3.1'de özetlenmiştir.

Tablo 3.1. NEK Gelişiminde Yer Alan Potansiyel Tetikleyici Faktörler

| Tetikleyici faktör | Etki mekanizması |
|------------------------------------|---|
| Formula ile beslenme | İmmun stimülasyon Mikrobial disbiyozis |
| Primer enfeksiyon | Bakteriyel kolonizasyon |
| Anemi ve transfüzyon | Reperfüzyon hasarı |
| Dolaşım yetmezliği | Hipoksi-iskemi |
| H ₂ reseptör blokerleri | Bakteriyel kolonizasyon Mikrobial disbiyozis |
| Hiperozmolar ajanlar | Mukozal hasar |

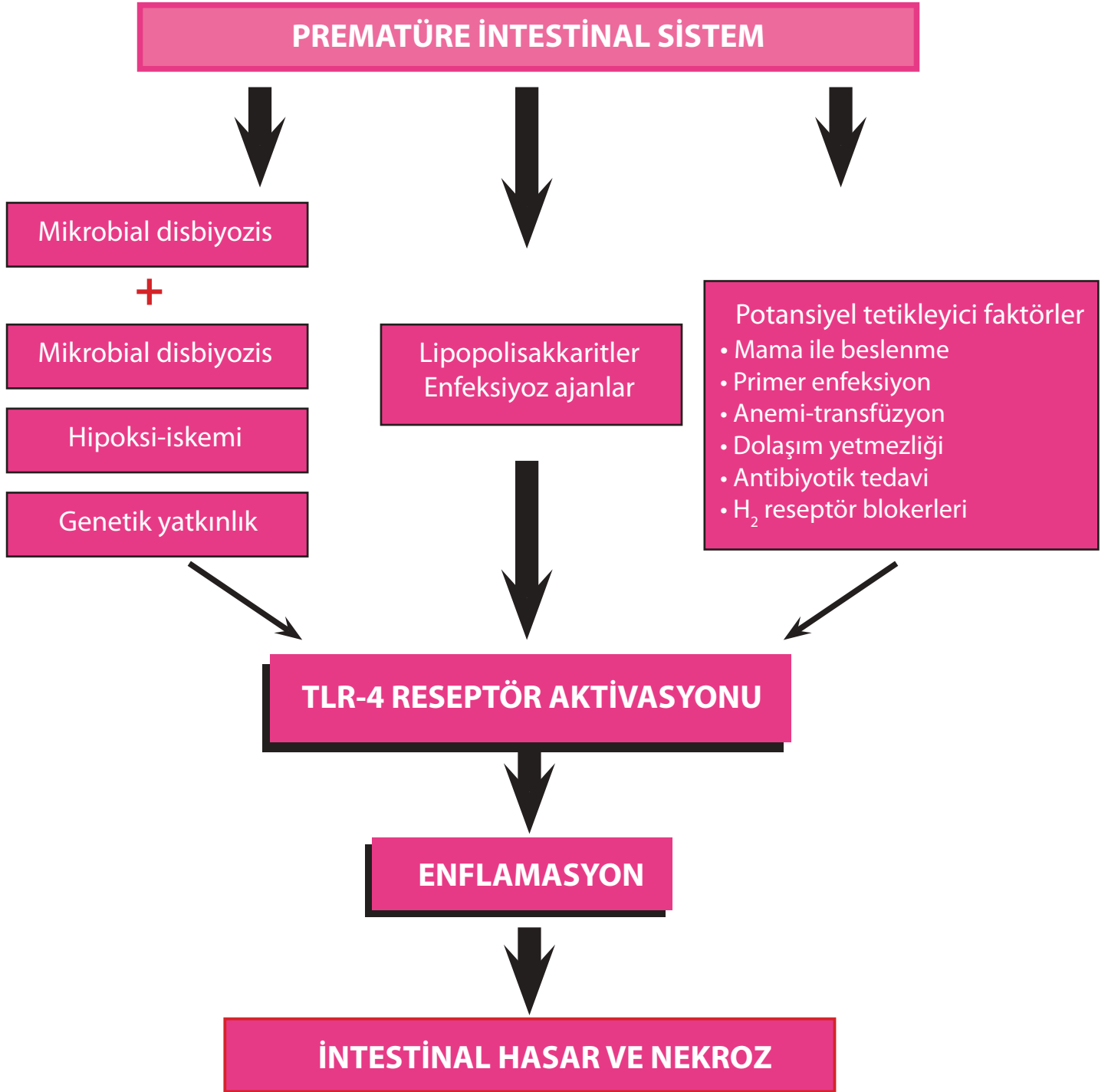
3.7. Risk faktörleri

Nekrotizan enterokolit için bilinen risk faktörleri yaş grupları dikkate alınarak Tablo 3.2'de gösterilmiştir (9).

Tablo 3.2. Yaş Grubuna Göre NEK 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 preeklampsi |
| Maternal kokain kullanımı | | Maternal diabet |
| Ciddi anemi | | |
| İdiyopatik | | |

NEK patogenezi risk faktörlerini içerecek şekilde şekil 1'de şematize edilmiştir.



Şekil 1. NEK patogenezi

3.8. Kaynaklar

1. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011; 364: 255–264.
2. Hodzic Z, Bolock AM, Good M. The role of mucosal immunity in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Front Pediatr* 2017; 5:40.
3. Neu J, Pammi M. Pathogenesis of NEC: Impact of an altered intestinal microbiome. *Seminars in Perinatology* 2017; 41: 29-35.
4. Caplan M. Is EGF the holy grail for NEC? *J Pediatr*.2007;150:329–330.
5. Le Doare K, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. Mother’s milk: a purposeful contribution to the development of the infant microbiota and immunity. *Front Immunol* 2018; 9: 361.
6. Knell J, Han SM, Jaksic T, Modi BP. Current status of necrotizing enterocolitis. *Curr Prob Surg* 2019; 56: 11-38.
7. Kim JH. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathology and pathogenesis. September 2019. UpToDate.
8. Eaton S, Rees CM, Hall NG. Current research on the epidemiology, pathogenesis, and management of necrotizing enterocolitis. *Neonatology* 2017; 111: 423–430.
9. Wertheimer F, Arcinue R, Niklas W. Necrotizing enterocolitis: enhancing awareness for the general practitioner. *Pediatr Rev* 2019;40: 517-527.

4.TANI

Tanı klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara dayanarak konulur. En önemli sorun beslenme intoleransı ile NEK'in ayırt edilmesidir. 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 literatürde önerilmemektedir (1). Ancak 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 volümünün %30-50'sinden fazla rezidü olması, distansiyon dışında eşlik eden abdominal muayene bulguları yokluğu, radyolojik bulgu olmaması, sepsis yokluğunda laboratuvar testlerinin normal olması beslenme intoleransı tanısını destekler.

4.1. Klinik bulgular

Nekrotizan enterokolit; 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 safralıdır. Abdominal distansiyon da erken bulgulardan bir diğeridir, rektal kanama eşlik edebilir. Abdominal hassasiyet, karın cildinde eritem, ele gelen kitle daha ileri gastrointestinal bulgulardır.

Vakaların %20-30'unda NEK bakteriyemi ile ilişkilidir ve bakteriyeminin klinik bulguları tabloya eşlik eder (2).

Hastalık preterm bebeklerde etiyopatogenez 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 (3).

4.2. Laboratuvar bulguları

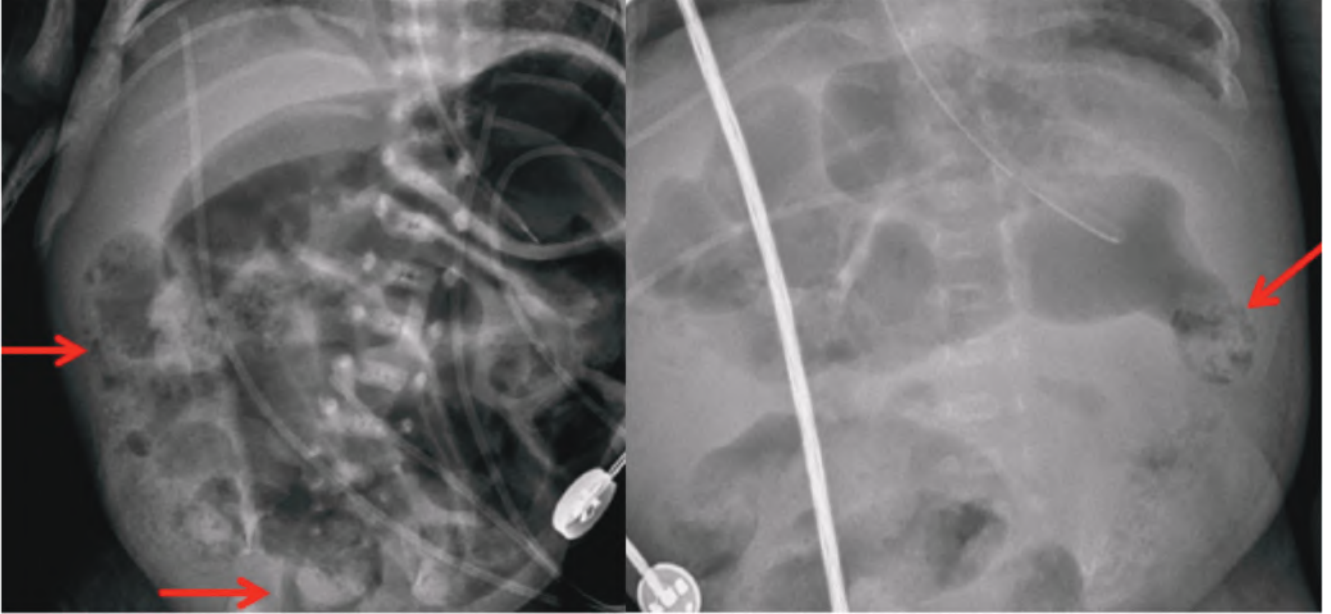
Tanı koydurucu bir laboratuvar testi yoktur. Laboratuvar testleri genellikle hastalığın şiddetinin belirlenmesinde ve izlemde kullanılır. Trombositopeni ve lökopeni sıklıkla görülür. Yapılması gereken laboratuvar testleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir (4).

Tablo 4.1. Laboratuvar Testleri

| Laboratuvar testleri | |
|----------------------|---|
| Kan testleri | <ul style="list-style-type: none">Tam kan sayımıBiyokimyasal testler (Karaciğer, böbrek fonksiyonları, serum elektrolitleri)Kan gazıKoagülasyon testleri |
| Sepsis değerlendirme | <ul style="list-style-type: none">Kan kültürüAkut faz belirteçleri |
| Peritoneal kültürü | <ul style="list-style-type: none">Rutin önerilmezEtken mikroorganizmanın gösterilmesinde yardımcıdır |

4.3. Radyolojik bulgular

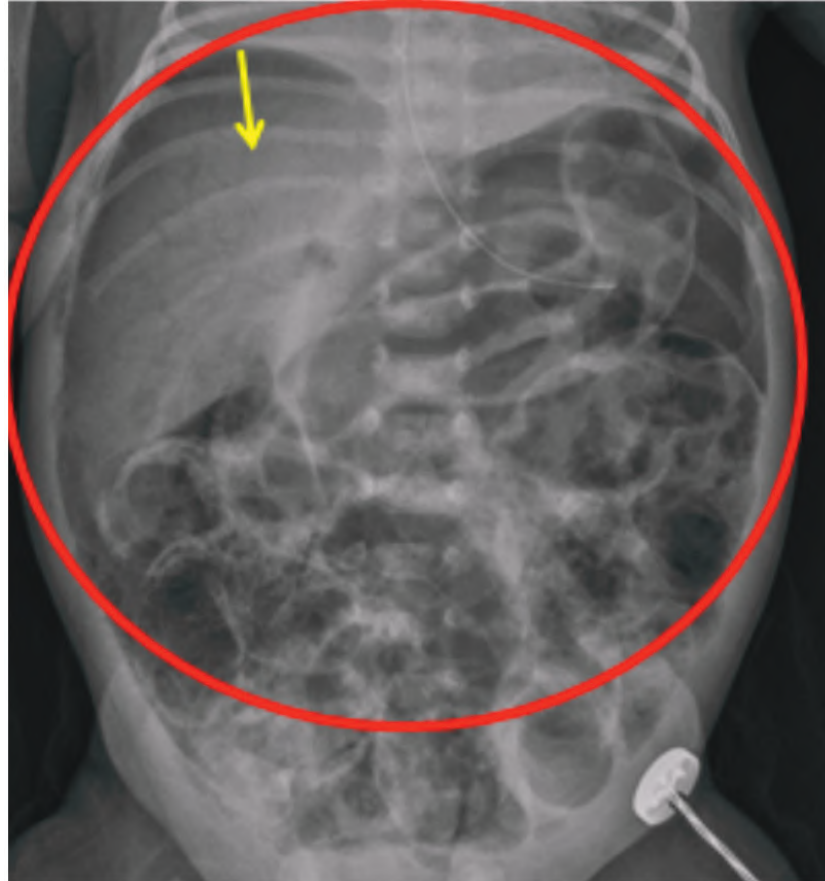
Başlıca radyolojik bulgular erken dönemde gaz distansiyonu, dilate bağırsak ansları ve bağırsak duvarında ödem gibi özgül olmayan bulgulardır. NEK için tanı koydurucu radyolojik bulgu ise bakteriler tarafından üretilen bağırsak duvarında gaz ile karakterize olan pnömatozis intestinalis (Resimler 1,2,3). Portal vende gaz görünümü (Resim 4), asit ve pnömoperitonyum (Resimler 4,5) diğer radyolojik bulgulardır. Pnömooperitonyumdan şüphelenildiğinde sol lateral dekubitis grafi yardımcı olabilir (Resimler 6,7).



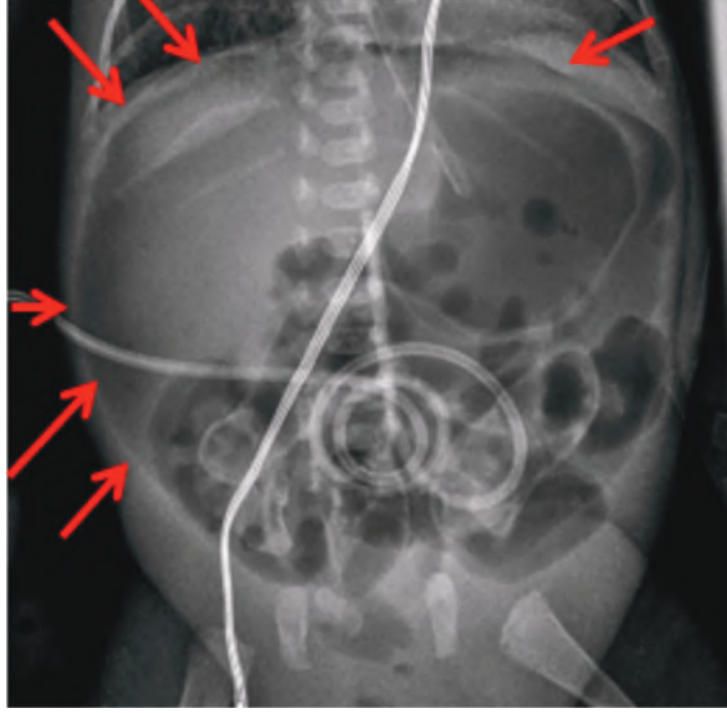
Resim 1.2. Pnömatozis intestinalis



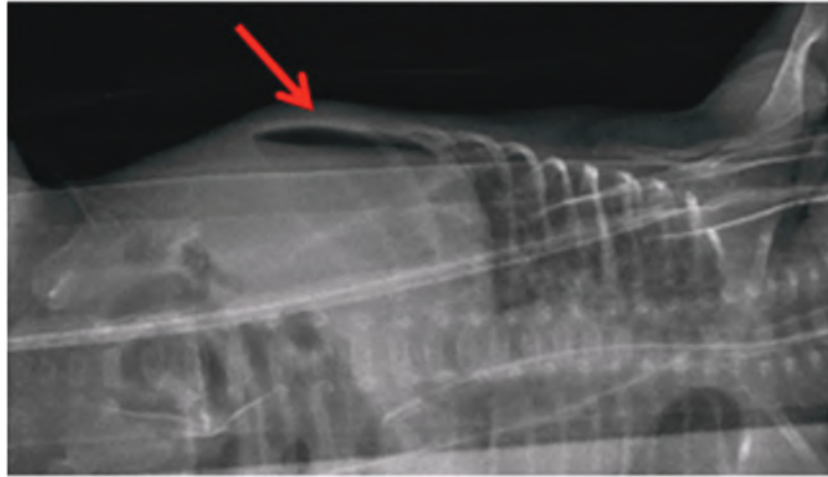
Resim 3. Pnömatozis intestinalis



Resim 4. Sarı ok: Karaciğerde portal venöz hava, kırmızı halka: Çevrelediği alan futbol topu belirtisi; pnömoperitonyum



Resim 5. Kırmızı okların çevrelediği alan: Futbol topu belirtisi; pnömoperitonyum



Resim 6-7. Üstteki resimde perforasyonda karaciğer üzerinde toplanması beklenen havayı görmek için çekilen sol lateral dekubitis pozisyonu (Bebek sol yanı üzerinde yatıyor, kaset arkasında dik pozisyonda, ışık bebeğin karşısından gelecek). Alttaki resimde sol lateral dekubitis pozisyonunda çekilen filmde karaciğer üzerinde kırmızı okla gösterilen serbest hava görünümü.

Nekrotizan enterokolit 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. Tanı ve izleminde abdominal grafiden faydalanılmakla birlikte abdominal USG

de bu konuda deneyimli bir radyolog tarafından yapıldığında tanıya yardımcıdır.

Tablo 4.2’de NEK’teki radyolojik bulgular ve kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması verilmiştir (5).

Tablo 4.2. NEK Tanısında Abdominal Grafi ve Ultrasonografi

| BULGULAR | Abdominal Grafi | | Abdominal Ultrasonografi | |
|--------------------------|-----------------|------------|--------------------------|------------|
| | 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 4.3) (6,7).

4.5. Risk skorları

Nekrotizan enterokolit gelişimini ön görmek ve erken tanı ve tedaviyi sağlamak amacıyla bilinen risk faktörleri ve klinik bulguları içerecek şekilde olan çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmeye çalışılmıştır. İlk risk skoru 1985 yılında oluşturulmuş ancak geçerlilik ve güvenilirliğinin olmadığı saptanmıştır (8). Günümüze kadar araştırma aşamasında

olan pek çok risk skoru bulunmakla birlikte rutin önerilmekte olan bir skorlama bulunmamaktadır. Gestasyon haftası, ırk, doğum özellikleri, ünitenin NEK sıklığı ve probiyotik kullanımı, anne sütü alımı, inotrop ihtiyacı, metabolik asidoz varlığı gibi klinik özellikleri içerecek şekilde oluşturulan “GutCheckNEK”, genel durum, kardiovasküler, solunum ve abdominal bulgularla birlikte beslenme durumuna dayalı olarak oluşturulan “Neo NEEDS” ve beslenme intoleransı ve NEK risk skoru “eNEK” bunların başında gelmektedir (9-11). İçeriği ve kullanım kolaylığı dikkate alınarak “eNEK” risk skoru aşağıda örnek olarak verilmiştir (Tablo 4.4). Skorlama haftalık olarak tekrarlanarak risk skurunda artış olup olmadığı izlenebilir.

Tablo 4.3. Modifiye Bell Kriterleri

| EVRE | | ABDOMİNAL BULGULAR | SİSTEMİK BULGULAR | RADYOLOJİK BULGULAR |
|-------------|------|--|---|--|
| ŞÜPHELİ NEK | IA | Distansiyon, kusma, dışkıda gizli kan | Apne Letarji Isı düzensizliği | Normal gaz dağılımı veya orta derecede intestinal dilatasyon |
| | IB | IA ile aynı bulgular Dışkıda aşık kan | IA ile aynı bulgular | Normal gaz dağılımı veya orta derecede intestinal dilatasyon |
| KESİN NEK | IIA | Distansiyon Bağırsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet | IA ile aynı bulgular | İntestinal dilatasyon Pnömatosis intestinalis |
| | IIB | 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 |
| İLERİ NEK | IIIA | 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 |
| | IIIB | IIIA ile aynı bulgular | IIIA ile aynı bulgular | İntestinal dilatasyon Pnömatosis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit Pnömooperitonyum |

NEK TANISAL YAKLAŞIM ÖZET VE ÖNERİLER

- Yatışta risk faktörleri belirlenir
- Hastanın izlemi süresince klasik, erken, transfüzyon ilişkili NEK için riskler değerlendirilir.
- Term bebeklerde etiyoloji, risk faktörleri ve klinik bulgular farklılık gösterebilmektedir.
- **Klinik**
- Non-spesifik bulgular: apne/bradikardi, letarji, ısı regülasyon bozukluğu
- Başlangıç gastrointestinal bulgular: Beslenme intoleransı, safralı kusma, abdominal distansiyon, kanlı dışkılama
- İleri gastrointestinal bulgular: Abdominal hassasiyet, karın cildinde renk değişikliği, ele gelen kitle
- **Laboratuvar**
- Tam kan sayımı, biyokimyasal ve koagülasyon testleri, kan gazları, dışkıda gizli kan (aşık kanama yoksa), abdominal grafi
- Tabloya bakteriyemi eşlik edebileceği için sepsis değerlendirmesi yapılmalıdır.
- **Tanısall radyolojik bulgular**
- Pnömatosis intestinalis, portal vende gaz görünümü ve pnömoperitonyumdur.
- Abdominal grafi tanıda sıklıkla kullanılmakla birlikte, ultrasonografinin radyolojik bulguların saptanmasında özgünlüğü ve duyarlılığı daha yüksektir.
- Hastalığın tanı ve izlemi Modifiye Bell Kriterlerine göre sınıflama yapılarak belirlenmelidir.

Tablo 4.4. 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 |

4.6. Kaynaklar

1. Capriati T, Diamanti A, Ville de Goyet J. New nutritional and therapeutic strategies of NEC. *Current Ped Rev* 2019; 15:92-105.
2. Hällström M, Koivisto AM, Janas M, Tammela O. Laboratory parameters predictive of developing necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation. *J Pediatr Surg* 2006; 41:792.
3. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics* 2012; 129:298.
4. Goldstein GP, Sylvester KG. Biomarker discovery and utility in necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 2019; 46: 1-17.
5. Kim JH. Necrotizing enterocolitis and bowel ultrasound. *Clin Perinatol* 2019; 46: 119-127.
6. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978; 187: 1-7.
7. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 179-201.
8. LaGamma E, Ostertag S, Birenbaum H. Failure of delayed oral feedings to prevent necrotizing enterocolitis. results of study in very-low birth-weight neonates. *Am J Dis Child* 1985; 139: 385-389.
9. Gephart S, Spitzer A, Effken J, Dodd E, Halpern M, McGrath J. Discrimination of GutCheck (NEC): a clinical risk index for necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2014; 34: 468-475.
10. Fox JR, Thacker LR, Hendricks-Muñoz KD. Early detection tool of intestinal dysfunction: impact on necrotizing enterocolitis severity. *Am J Perinatol* 2015; 32: 927-932.
11. Naberhuis J, Wetzels 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: 239-244.

5. TEDAVİ

Nekrotizan enterokolit tedavisinde en zor olan beslenme intoleransı ile NEK'in ayırddedilmesidir. Bu zorluk nedeniyle gerçekte NEK olmayan pek çok bebek gereksiz antibiyotik tedavisi alabilmekte ve beslenmeye ara verilmektedir. Ancak iki durum birbirinden ayırt edildiğinde 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 düşünölmelidir.

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. Ancak, yaygın olarak kullanılan bu sınıflandırma şeması, ameliyatın ne zaman yapılması gerektiğini belirlemek de dâhil olmak üzere klinik yönetim ve yönlendirme için doğrulanmamıştır (1-3).

Genel olarak, Bell evre I (kanıtlanmamış) ve II (kanıtlanmış fakat ilerlememiş) olan hastalar için destekleyici tıbbi tedavi sağlanmaktadır. Ancak, ilerlemiş NEK hastalığı ve bağırsak perforasyonu olan Bell evre III NEK'li hastalar cerrahi girişim gerektirir. Bununla birlikte, cerrahi tedavi tıbbi tedaviye cevap vermeyen Bell evre II olan hastalarda

da gerekebilir (2-5). Cerrahi müdahale kararı çocuk cerrahi bölümü ile birlikte multidisipliner bir ekip tarafından en uygun şekilde verilmelidir (4). Cerrahi bakımın mümkün olmadığı merkezlerde, hasta stabilitesini yitirmeden daha gelişmiş bakım olanakları olan bir merkeze transferi planlanmalıdır.

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. Seri fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik çalışmalar hastalığın seyrini izlemede, klinik iyileşme veya ilerleyici bozulma olup olmadığını belirlemede yardımcı olmak için kullanılır (2-5). NEK'li bebeklerin medikal tedavi ve izlemi Tablo 5.1'de özetlenmiştir.

5.1.1. Destekleyici bakım

• **Enteral beslenmenin durdurulması:** Bağırsakların dinlendirilmesi NEK yönetiminin önemli bir unsurudur. 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

Tablo 5.1. Medikal Tedavi ve İzlem

| Destekleyici bakım ve incelemeler | Antibiyotik tedavisi | Tedaviye yanıtın izlenmesi ve cerrahi Tedavi |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Enteral beslenmenin durdurulması:• Evre I NEK için 48-72 saat• Evre 2 NEK için 7 gün• Evre 3 NEK için 10-14 gün• Gastrik dekompresyon: Enteral beslenme başlayıncaya kadar• Total parenteral beslenme• Sıvı ve elektrolit desteği• Kardiyovasküler ve solunum desteği• Diğer destek tedavileri | <ul style="list-style-type: none">• Gram (-) ve anaerobik bakterileri kapsayan geniş spektrumlu antibiyotikler• Ampisilin, gentamisin (veya amikasin) ve metronidazol• KNS ve MRSA veya ampisiline dirençli enterokok (+) 'se ampisilin yerine vankomisin başlanabilir.• Kan veya diğer steril bölgelerden kültürler (+) ise, izole edilmiş organizmaları tedavi etmek için gerekirse tedavi daraltılabilir ya da genişletilebilir.• NEK Evre I için, hastalığın seyrine bağlı olarak 48-72 saat sonunda antibiyotiklerin erken kesilmesi ve enteral beslenmenin tekrar başlanması seçilebilmektedir.• NEK evre ≥ 2 için, kültür sonuçları (-) olsa bile, 10-14 gün antibiyotik kürü önerilir. | <ul style="list-style-type: none">• Seri fizik muayene ve vital bulgu takibi• Laboratuvar takibi• Batın görüntülemesi (Radyografi ve ultrasonografi) |

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

tedavisi ile paralel olarak uygulanmaktadır (6). Hastanın klinik durumu iyileştikçe enteral beslenme tekrar başlanarak kademeli olarak arttırılabilir. Bağırsak mukozasının atrofisini önlemek amacıyla beslenmenin en erken dönemde başlaması önemlidir (2,3,6,7).

• **Gastrik dekompresyon:** Hastalarda bağırsak iltihaplanması ve bağırsak duvarı kalınlaşması nedeniyle ileus geliştiğinden aralıklı orogastrik aspirasyon ve gastrik dekompresyon işlemi ileus düzelene kadar ve batın radyografisinde pnömatozis intestinalis görülmeğe kadar devam edilir. Dekompresyon sonrası elde edilen gastrik mayi miktarı potasyum klorür eklenmiş % 0.9 sodyum klorür veya Laktatlı Ringer çözeltisi ile yerine konulmalıdır. Hastalar dekompresyona rağmen karın çevresindeki ani artış açısından dikkatlice izlenmelidir. Karın çevresinde artış olması pnömoperitonyumun başlangıcını gösterebilir ve görüntüleme çalışmaları ile dışlanmalıdır (3,6,7,8).

• **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 alınımı düzenlenebilir (7,8).

• **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 (3,6,8) (Türk Neonatoloji Derneği Sıvı-elektrolit tedavisi rehberine bakınız) (9).

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 ana yöntem doku hasarını ve nekrozu durdurma (8).

• **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 volem resusitasyonu ve inotropik destek gerektiren hemodinamik yetmezlik görülebilir. Ağır NEK'li bebeklerin 180-200 ml/kg/g'den fazla sıvı almaları gerekebilir (7,8). (Türk Neonatoloji Deneği Neonatal hemodinami ve hipotansiyona yaklaşım rehberine bakınız) (10).

Hasta takibinde minimum dokunma ve uygun yöntem ile analjezi sağlanmalıdır (Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Döneminde Ağrı ve Tedavisi rehberine bakınız) (11).

Nekrotizan enterokolit düşünülen hastaların hepsine hastalık evresine bakılmaksızın destekleyici bakım başlanmalıdır.

Destekleyici bakımın komponentleri

- Enteral beslenmenin durdurulması
- Gastrik dekompresyon
- Total parenteral beslenme
- Sıvı ve elektrolit desteği
- Kardiyovasküler ve solunum desteği
- Diğer destek tedavilerini (çoklu organ yetmezliği) içermektedir.

5.1.2. Antibiyotik tedavisi

Kültür için uygun örnekler aldıktan sonra genel olarak gram negatif ve anaerobik bakterileri kapsayan geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır (2,7,12). 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 (3,6). Antibiyotik seçimi, YYBÜ'deki organizmaların duyarlılık paternleri göz önüne alınarak yapılmalıdır. Antifungal ilaçlar ağır hastalarda veya antibiyotik tedavisine cevap vermeyen hastalarda düşünülmelidir (7,13). Tedavide kullanılan ampirik geniş spektrumlu antibiyotik kombinasyonlarına örnek olarak aşağıdakiler verilebilir, ancak bunlarla sınırlı değildir (6,14).

- Ampisilin, gentamisin (veya amikasin) ± metronidazol
- Ampisilin, gentamisin (veya amikasin) ± klindamisin
- Ampisilin, sefotaksim (varsa) ± 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. 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 (7,14). Abdominal apse oluşumu ile komplike olmadıkça 10-14 günlük bir tedavi rejimi genellikle yeterlidir. NEK evre ≥ 2 için, kültür sonuçları negatif olsa bile, toplam 10-14 gün boyunca tam bir antibiyotik kürünü tamamlamak için tedaviye devam edilir (6). Evre I NEK vakalarında hastalığın seyrine bağlı olarak 48-72 saat sonunda antibiyotiklerin erken kesilmesi ve beslenmenin tekrar başlanması seçilebilmektedir.

Nekrotizan Enterokolitte Antibiyotik Tedavisi

- Antibiyotik tedavisi gram negatif ve anaerobik bakterileri (sıklıkla bağırsak florası bakterileri) kapsayan geniş spektrumlu antibiyotikleri içermelidir. Örnek: ampisilin, gentamisin (veya amikasin) ve metronidazol.
- Kan veya diğer steril bölgelerden alınan kültürler pozitifse, izole edilmiş organizmaları göz önüne alınarak tedavi düzenlenmeli ve gerekirse tedavi genişletilmelidir.
- KNS ve MRSA veya ampisiline dirençli enterokok etkenleri için ampisilin yerine vankomisin başlanabilir.
- NEK Evre I için, hastalığın seyrine bağlı olarak 48-72 saat sonunda antibiyotiklerin erken kesilmesi ve beslenmenin tekrar başlanması seçilebilmektedir.
- NEK evre ≥ 2 için, kültür sonuçları negatif olsa bile, toplam 10-14 gün boyunca tam bir antibiyotik kürü önerilir.

5.1.3. Laktoferrin

Yenidoğanda sepsis veya NEK antibiyotik tedavisine yardımcı olarak enteral laktoferrin kullanımını destekleyecek yeterli kanıt yoktur. Bu konu ile ilgili yeterli çalışma olmadığı görülmektedir. Preterm bebeklerde enfeksiyon ya da bağırsak iltihabı tedavisinde laktoferrinin kullanılması rutin olarak önerilmemektedir (15).

5.1.4. Pentoksifilin

Nekrotizan enterokolitte pentoksifilinin tedaviye eklenmesine yönelik veriler çok kısıtlıdır. Yenidoğanlarda sepsis veya NEK tedavisinde pentoksifilin kullanımı ile ilgili daha iyi kanıtlara ihtiyaç olduğu görülmektedir. Sepsisli yenido-

ğanlarda antibiyotiklere yardımcı olarak pentoksifilin kullanımı, pentoksifilin ve IgM ile zenginleştirilmiş IVIG kullanımı ile karşılaştırıldığında NEK riskinde bir fark saptanmamıştır (16).

5.1.5. Tedaviye yanıtın izlenmesi

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 muayene:** Hastalığın seyri hızla değişebileceğinden NEK yönetiminin ve takibinin önemli bir parçası da seri fizik muayene yapılmasıdır. Vital bulgularda 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. 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 koagülasyon parametreleri, hastalığın ciddiyetine bağlı olarak her 12 ile 24 saat ara ile kontrol edilmelidir. Düşük trombosit sayısı, metabolik asidoz, düşük monosit sayısı ve artan kan glukozu NEK ile ilişkili olabilir. Bu çalışmalar başlangıçta anormal ise, normalleşme bebeğin durumunda düzelmeye 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) (17). Hastalığın seyrinin izleminde gaitada kan tetkikinin işe yaradığına dair doğrulayıcı bir kanıt yoktur ve tedavi yönetim kararları için uygun olmadığı belirtilmektedir.

• **Radyografik değerlendirme:** Abdominal radyografik izleme, hastalığın tanı ve ilerlemesinde nispeten duyarlı bir rehber olmasına rağmen, klinik izlemeye ek olarak bağırsak canlılığı ve fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde ve takibinde yardımcı olmak için seri rad-

yografik çalışmalar kullanılmaktadır. Hastalığın ilk evresi sırasında her 6 ile 12 saatte bir yatar pozisyonda ya da ayakta karın radyografisi elde edilir. 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 gözlemlenebilir. 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 (3,7,18).

• **Ultrasonografi:** 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. Ancak tecrübeli ve eğitimli personel varlığı gerekmektedir (3,18-20). Halen risk altındaki bebeklerde NEK tanısını koyacak ve doğrulayacak optimal radyolojik teknik veya kombinasyonunu belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.2. Cerrahi tedavi

Tüm müdahalelere rağmen, yaklaşık %50 hasta cerrahi girişime ihtiyaç duyacak duruma ilerlemektedir (2,4). 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 (3-5).

5.2.1. Cerrahi tedavi endikasyonları

Cerrahi müdahaleler için mutlak endikasyon, abdominal görüntüleme ile tespit edilen, pnömoperitonyumun varlığıdır (5,7,21). Ancak cerrahi müdahale için klinik, biyo-

kimyasal ve radyolojik parametrelere dayanan göreceli endikasyonlar da vardır (4,5). 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 (3,5). Klinik bozulmayı daha iyi tanımlamak ve geri dönüşü olmayan şiddetli nekrozu olan hastaları tanımak için klinik skorlama sistemleri geliştirilmiştir (21,22). Bu skorlama sistemlerini kullanan çalışmalara göre, çoklu ilerleyici klinik (örn: abdominal eritem, palpe edilebilen 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. Tablo 5.2 risk altındaki bebekleri tanımlamak için evrensel olarak uygulanan en yaygın klinik, metabolik ve radyolojik özellikleri özetlemektedir. Bu bulgulardan üç veya daha fazla gösterge mevcutsa, cerrahi müdahale gereksinimi yüksek olasılıkla mevcuttur. Pnömoperitonyumun yokluğunda abdominal eritem, asidoz ve hipotansi-

yon varlığı cerrahi müdahaleye karar vermede özellikle önemlidir. Ancak bu skorlama sistemlerinin klinik takipte rutin kullanımlarını önermeden önce, kesin cerrahi endikasyon (pnömoperitonyum) yokluğunda ileriye dönük çalışmalarla doğrulanmaları gerekmektedir (5,21).

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 (5).

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

Tablo 5.2. Cerrahi Tedavi Gereksinimi "Olası" bir Bebeğin Klinik, Metabolik, Laboratuvar ve Radyolojik Özellikleri (21)

| Destekleyici bakım ve incelemeler | Tedaviye yanıtın izlenmesi ve cerrahi tedavi |
|-----------------------------------|---|
| Klinik özellikler | Karın duvarında eritem Palpe edilebilen karın kitlesi Hipotansiyon |
| Metabolik | Metabolik asidoz Hiponatremi |
| Radyografik | Pnömoperitonyum Portal venöz gaz Fikse bağırsak segmenti Ciddi pnömatozis intestinalis |
| Laboratuvar | Bakteriyemi Artmış bant hücreleri Nötropeni Trombositopeni Yüksek C-reaktif protein (CRP) |

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

veya bazı durumlarda kesin yöntem olarak kullanılabilir. 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 (4, 5).

5.2.2.1. Primer peritoneal drenaj (PPD)

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatak başında yapılabilen bir uygulamadır. Bu işlemin birincil amacı, havanın ve dışkıının yayıldığı batın içeriğinin dışarıya boşaltılmasının sağlanması ile batın içi basıncı ve kontamine içeriği azaltarak spontan iyileşmeyi hızlandırmaktır. Yatak başı lokal anestezi altında yapılabilirdiğinden, ilerleyici kötüleşme eğiliminde olan aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (<1000 g) tercih edilen ilk cerrahi işlem olabilmektedir. Sıklıkla ameliyathaneye taşınamayan en kötü hastalarda uygulandığı için uygulanan hastalarda ölüm oranı yüksektir (3,23,24). PPD uygulanan perforate NEK vakalarının ilerleyen dönemde üçte birinden fazlasında laparotomi ihtiyacı olduğu bildirilmektedir (2-4). İşlem sırasında kültürler alınmalıdır. Drenaj sahası sonraki günlerde gözlenerek devam eden bağırsak içeriği drenajı kesildiğinde, drenaj malzemesi günlük olarak geri çekilerek çıkarılır. Takiplerde bağırsak fonksiyonlarının geri dönmesinin izlenmesi ve gastrointestinal sistemin açık olduğuna karar verilmesi (örn: kontrastlı görüntüleme ile) sonrası hastanın durumu uygun ise beslenme tekrar denenebilir.

5.2.2.2. Laparotomi

Laparotomi genellikle etkilenen bağırsak bölümünün rezeksiyonu ve proksimal enterostomi (genellikle ileostomi) ve distal mukoza fistülünün yerleştirilmesini içerir. Genellikle ameliyathaneye nakil ve genel anestezi gerekir; reanastomoz için ikinci bir cerrahi işlem gerekecektir. Reanastomoz genellikle bebeğin klinik durumuna bağlı olarak ilk işlemde 4 ile 6 hafta sonra gerçekleştirilir. İntestinal darlıkları saptamak için reanastomozdan önce kontrastlı lavman yapılır (24). Hastalık sadece kısa bir bağırsak segmentini etkiliyorsa ve rezeksiyon sınırlı ise, bazı cerrahlar primer anastomoz yapmayı tercih etmektedir. Primer anastomozla, sıvı ve elektrolit anormallikleri, oral beslenmenin yeniden başlatılmasının geciktirilmesi, zayıf büyüme ve enterostomi sahasının darlığı dâhil ileostomilerle ilişkili komplikasyonların gelişmesi önlenemez. Önemli derecede bir bağırsak uzunluğu etkilendiğinde, kısa bağırsak sendromu riskini önlemek için rezeksiyon, kesin nekroz veya perforasyon segmentleriyle sınırlı bırakılmaktadır. Bazı segmentlerin potansiyel canlılığı belirsiz ise, diğer bir yaklaşım peritoneal drenaj yerleştirmek,

bağırsakları yeniden incelemek ve nekrotik segmentleri çıkarmak için 2-3 gün içinde ikinci bir operasyon planlamaktır (3,7,24).

Spontan intestinal perforasyon (SİP) tedavisi: NEK ile benzerdir; hemen gastrik dekompresyon, enteral beslenmenin kesilmesi, intravenöz sıvı hidrasyonu, antibiyotik tedavisi ve acil cerrahi konsültasyonu gerektirir. NEK'den farklı olarak, SİP gelişen hastaların çoğunda cerrahi müdahale gerekmektedir (2,3,7).

NEK'te Cerrahi Tedavi

- Cerrahi tedavide laparotomi veya primer peritoneal drenajı yapılmaktadır.
- Cerrahi müdahale için mutlak endikasyon ve zamanlama, abdominal görüntüleme ile tespit edilen, intestinal perforasyonu gösteren pnömoperitonyumun varlığıdır.
- 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 gerekebilmektedir.
- 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.

5.2.2.3. Bağırsakta striktür (darlık) tedavisi

Nekrotizan enterokolit sonrasında striktürlerin iskemik bağırsak hasarının skarlaşma ile iyileşmesinin bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Başlangıçta cerrahi girişim geçirmeyen bebeklerde NEK sonrasında %3-36, cerrahi müdahale gerektiren bebeklerde %24-65 oranında striktür formasyonu oluşabilmektedir. Striktürlerin çoğu kolonda veya terminal ileumda meydana gelebilmektedir. NEK sonrası yeniden beslenmeye başlanması ardından beslenme intoleransı, abdominal distansiyon, veya radyografik (kontrastlı) çalışmalarda tıkanıklık belirtileri (sabit ve genişlemiş bağırsak ansları) ile ortaya çıkabilmektedir (3,7). Akut NEK sırasında lökositoz ve yüksek CRP düzeyleri olan, daha fazla uzunlukta bağırsak rezeksiyon edilen ve doğum haftasına göre gelişme geriliği olan hastalarda daha sık görülebilmektedir. NEK öyküsü olan bir yenidoğan enteral beslenmenin başlamasından sonra obstrüktif semptomlar geliştirdiğinde kontrast çalışmaları düşünülmelidir. Ancak mevcut uygulama rutin kontrast çalışmalarından çok yakın klinik izlemi desteklemekte ve striktürler semptomatik değilse cerrahi tedavi önerilmektedir (3). Tedavisi cerrahi rezeksiyon ile birlikte uç-uca anastomoz veya ostomi oluşturma sonrasında anastomoz yaklaşımlarıdır (7).

5.2.2.6. Bağırsak transplantasyonu

Cerrahi tedavi anatomik bir kısa bağırsak sendromu ve bağırsak yetmezliği ile sonuçlanabilir. Ciddi bağırsak yetmezliği vakalarında, bağırsak transplantasyonu tek çözüm olabilir. Parenteral beslenme sonuçta; büyüme yetersizliği, santral katetere bağlı sepsis ve TPB ile ilişkili karaciğer hastalığı riskini artırır. Medikal tedavi almış bebeklerin normal bağırsak fonksiyonlarına ve beslenme toleranslarına sahip olma olasılıkları yüksektir (7,25).

5.2.3. Cerrahi işlem sonrası tedavi

Nekrotizan enterokolit 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. 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 (3). Kısa bağırsak sendromu ciddi NEK geçiren infantlarda 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 geçebilir ve normal büyüme, gelişmeyi sağlayabilmektedirler (8).

5.2.3.4. Enteral beslenmeye tekrar başlanması

Hastalar NEK 'den yeterince iyileştikten sonra (en az 7 gün), enteral beslenme tekrardan başlanacaktır. TPB, enteral beslenme hedefe ulaşana kadar devam edilmelidir. 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 lipit emülsiyonlarının kullanılması tercih edilmelidir (8).

•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), trofik enteral beslenmenin başlanmasından önce en az 7 gün beklenmesini önermektedir (8).

Aşağıdaki kriterler karşılandığında enteral beslenmenin daha da arttırılması 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. Ancak, anneye ait tıbbi durumlar veya ebeveyn tercihleri nedeniyle formüla 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 (7). 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 Yoğun hidrolize formüla (YHF) kullanımı önerilebilir (26). 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 formüller tercih edilebilir.

Enteral beslenmenin yavaş ve makul bir şekilde artırılmasının NEK insidansını azalttığı bilinmektedir. Bu nedenle enteral beslenme yeniden başlanırken, bu uygulamanın takip edilmesi NEK 'in tekrarını önleyebilir. Amerikan Parenteral ve Enteral Nutrisyon Cemiyeti (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 artırılmasını önermektedir. Beslemeler ağızdan veya nazogastrik/gastrostomi tüpü ile sağlanabilir. Bolus beslemeler tolere edilmezse, beslemeler nazogastrik/gastrostomi tüpü aracılığıyla sürekli infüzyon şeklinde yapılabilir. Enteral beslenmeler arttırıldıkça, TPB giderek azaltılarak sonunda kesilmelidir.

• **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 (8). 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 çıkışına bağlı olacaktır. Beslenme ile ilgili öneriler Tablo 5.3 'te özetlenmiştir.

• **Ostomi çıkışının 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 (27-29). Ancak bu konuyla ilgili kanıtların yeterli olmaması nedeniyle rutin de uygulanması önerilmemektedir.

Tablo 5.3. NEK 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">• Santral venöz kateter yerleştirilmesi• TPB ile yeterli beslenme desteği• Kapiller kaçakların ve sekonder sıvı ihtiyacının artacağı için göz önünde bulundurulması• Serum sodyum ve potasyumunun yakından izlenmesi, hiponatremi ve hiperpotaseminin uygun şekilde düzeltilmesi• Metabolik asidozun uygun şekilde tedavisi. | <ul style="list-style-type: none">• Trofik beslenme (<20 ml/kg/ g), en az 7 günlük bağırsak dinlendirmesinden sonra orogastrik/gastrostomi tüpü ile başlatılabilir.• Enteral beslenme klinik göstergelere dayalı olarak arttırılabilir• Anne sütü tercih edilen besindir.• Anne sütü mevcut değilse, yüksek oranda orta ve uzun zincirli trigliseritleri içeren preterm formülü kullanılabilir.• Standart term formüle ile term bebekler beslenebilir.• İnek sütü protein alerjisinden şüpheleniliyorsa, YHF düşünülebilir (tekrarlayan NEK 'li hastalarda veya NEK için tipik risk faktörlerinin yokluğunda)• Bolus beslemeleri, 20 ml/kg/g ağızdan veya orogastrik/gastrostomi tüpü ile başlatılabilir.• Beslemelerin hacmi kademeli olarak 10-20 ml/kg/gün hızında arttırılmalıdır. | <ul style="list-style-type: none">• Trofik beslenme 10-14 günlük bağırsak dinlendirmesinden sonra başlanır. ilerleme endikasyonları komplike olmayan NEK ile aynıdır.• Anne sütü tercih edilen besindir.• Standart preterm/term formüllerine toleranssız ise YHF, yarı elemental veya aminoasit bazlı formüle düşünülebilir.• Sürekli beslemeler, 20 ml/kg/g orogastrik/gastrostomi tüpü ile başlatılabilir.• Besleme hacmi, kademeli olarak 10-20 ml/kg/g miktarında arttırılmalıdır. |

TPB: Total parenteral beslenme, NEK: Nekrotizan enterokolit, YHF: yoğun hidrolize formula

5.3. Kaynaklar

1. Alganabi M, Lee C, Bindi E, Li B, Pierro A. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. *F1000Res*. 2019 Jan 25;8. pii: F1000 Faculty Rev-107. doi: 10.12688/f1000research.17228.1. eCollection 2019.
2. Hackam DJ, Sodhi CP, Good M. New insights into necrotizing enterocolitis: From laboratory observation to personalized prevention and treatment. *J Pediatr Surg* 2019; 54:398-404.
3. Hong CR, Han SM, Jaksic T. Surgical considerations for neonates with necrotizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018; 23: 420-425.
4. Thakkar HS, Lakhoo K. The surgical management of necrotising enterocolitis (NEC). *Early Hum Dev* 2016; 97: 25-28.
5. Robinson JR, Rellinger EJ, Hatch LD, et al. Surgical necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2017; 41: 70-79.
6. Gupta A, Paria A. Etiology and medical management of NEC. *Early Hum Dev* 2016; 97:17-23.
7. Wertheimer F, Arcinue R, Niklas V. Necrotizing enterocolitis: enhancing awareness for the general practitioner. *Pediatr Rev* 2019; 40: 517-527.
8. Christian VJ, Polzin E, Welak S. Nutrition management of necrotizing enterocolitis. *Nutr Clin Pract* 2018; 33: 476-482.
9. Türk Neonatoloji Derneği Sıvı-elektrolit tedavisi rehberi-2016.
10. Türk Neonatoloji Derneği Neonatal hemodinami ve hipotansiyona yaklaşım rehberi-2018.
11. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Döneminde Ağrı ve Tedavisi rehberi-2016
12. 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: 117-125.
13. Shah D, Sinn JK. Antibiotic regimens for the empirical treatment of newborn infants with necrotising enterocolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD007448.
14. 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: 680-684.
15. Pammi M, Abrams SA. Enteral lactoferrin for the treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 5 (5): CD007138.
16. Pammi M, Haque KN. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3: CD004205.
17. Türk Neonatoloji Derneği Kan ürünleri transfüzyon rehberi-2016.
18. 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: 3621-3631.
19. 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; 48:658.
20. 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: 589-612.
21. Munaco AJ, Veenstra MA, Brownie E, Danielson LA, Nagappala KB, Klein MD. Timing of optimal surgical intervention for neonates with necrotizing enterocolitis. *Am Surg* 2015; 81:438-443.
22. Khalak R, D'Angio C, Mathew B, Wang H, Guilford S, Thomas E, Meyers J. Physical examination score predicts need for surgery in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2018; 38: 1644-1650.
23. Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg* 2015; 218: 1148-1155.
24. Tan YW, Merchant J, Sharma V, et al. Extensive necrotising enterocolitis: objective evaluation of the role of second-look laparotomy in bowel salvage and survival. *World J Surg* 2015; 39: 3016-3022.
25. Chang HK, Kim SY, Kim JI, et al. Ten-year experience with bowel transplantation at Seoul St. Mary's Hospital. *Transplant Proc* 2016; 48:473-478.
26. Lapillonne A, Matar M, Adleff A, Chbihi M, Kermorvant-Duchemin E, Campeotto F. Use of extensively hydrolysed formula for refeeding neonates postnecrotising enterocolitis: a nationwide survey-based, cross-sectional study. *BMJ Open* 2016; 6: e008613.
27. 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: 1914-1916.
28. 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: 390-394.
29. Elliott T, Walton JM. Safety of mucous fistula refeeding in neonates with functional short bowel syndrome: a retrospective review. *J Pediatr Surg* 2019; 54: 989-992.

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 (1-3). 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 (4). Ayrıca tanı anında karın duvarında renk değişikliği yine mortaliteyi işaret edebilecek bulgulardandır (5). Cerrahiye gitmeyen hastalarda ise hemodinamik durum şok ve dissemine intravasküler koagülasyon varlığı mortaliteyi etkilemektedir. NEK'li bebeklerin prognozu Tablo 6.1. de özetlenmiştir.

Tablo 6.1. Nekrotizan Enterokolit Prognoz

| | % |
|----------------------------|-------|
| Cerrahi Tedavi Gereklinimi | 30-50 |
| Multifokal | 55 |
| Panintestinal | 15 |
| Mortalite | 20-30 |
| Medikal | 30-40 |
| Cerrahi | 38-64 |
| < 1000 g | |

Cerrahi gerektiren hastalarda morbidite % 40-70 arasında değişmektedir (1). Anastomoz kaçakları, peritonit, sepsis, bağırsakta striktür, kısa bağırsak sendromu, cerrahi yerinde apse oluşumu, uzun süre TPB bağımlılığı, karaciğer yetmezliği, nörogelişimsel gerilik gibi kısa ve uzun dönem sorunlar görülebilir. Enterostomi açılması morbiditeyi artıran bir faktördür (1).

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

6.1. Kısa dönem morbidite

- Sepsis/Peritonit: Cerrahi NEK'ten sonra gözlenen en sık komplikasyondur (%9-35) ve mortalite nedeni olabilir.
- Bağırsakta striktür: NEK'li hastalarda medikal tedavi sonrası % 3-37, cerrahi tedavi sonrasında %24-65 oranlarında kadar striktür bildirilmiştir (2,6) Medikal tedavi sonrası oluşan striktürler genellikle transvers ve inen olup kolonda bağırsaktaki enflamasyon 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 (2). 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 (6).
- 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

kayı görülebilir. Bu durumda uzun süreli santral kateter ve sıvı elektrolit replasman ihtiyacı, katetere bağlı sepsis, tromboz gibi sorunlar da ortaya çıkabilir (6)

- Rekürren NEK: NEK'li hastaların yaklaşık %10'unda ilk ataktan sonra 1 ay içinde görülebilir (6).
- Beyinde beyaz cevher hasarı ve intraventriküler kanama: Özellikle <28 hafta olan hastalarda sırası ile %11 ve %23 oranlarında bildirilmiştir (7).

6.2. Uzun dönem morbidite

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

- 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 (8).
- Adezyonlar: Cerrahi giden hastalarda %10 oranında gelişebilir ve obstrüksiyon nedeni olabilir (2).
- Bağırsak yetmezliği/Bağırsak yetmezliğine bağlı karaciğer hastalığı: NEK sonrası TPB ihtiyacı 42 günü geçerse bağırsak yetmezliğinden söz edilebilir. Sıklık cerrahi giden NEK olgularında %15-35 oranında bildirilmekte-

dir, karaciğer yetmezliği sıklığı ise % 6'ya kadar çıkabilir (2,4). Hastalarda bağırsak ya da karaciğer yetmezliği nedeniyle bebeklik döneminde ölüm görülebilir (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 (9). 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 (10).
- Nörogelişimsel gerilik: Hem medikal tedavi alan hem de cerrahi tedavi alan NEK'li bebeklerde uzun dönem izlemlerde ortalama %40 oranında nörogelişimsel gerilik bildirilmiştir (11). Cerrahiye giden hastalarda medikal tedavi alanlara göre daha siktir. Akut dönemde gelişen beyaz cevher hasarı, intrakraniyal kanamalar, sepsis ve enflamasyon, daha sonra beslenmenin yetersizliği etken olarak rol oynamaktadır. Serebral palsy, NEK'li pretermelerde %18 oranında görülebilmektedir (11). Diğer ağır nörogelişimsel sorunlar olarak kabul edilen körlük, sağırılık ya da Bayley psikomotor/mental gelişim indeksleri <70 oranları NEK olmayan pretermere göre daha fazla görülmektedir (2,8,11,12). NEK gelişen hastalarda kısa ve uzun dönem morbidite Tablo 6.2'de özetlenmiştir.

Tablo 6.2. Nekrotizan Enterokolit Morbidite

| Kısa Dönem | % | |
|---|---|--|
| Sepsis-peritonit | 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 |
| 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 |

Nekrotizan Enterokolitten 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 prognozun iyileştirilmesinde önemlidir.

6.3. Kaynaklar

1. Carr B, Gadepalli S. Does surgical management alter outcome in necrotising enterocolitis? *Clin Perinatol* 2019; 46: 89-100.
2. Bazacliu C, Neu J. Necrotising enterocolitis: long term complications. *Curr Pediatr Rev* 2019; 15: 115-124.
3. Jones IH, Hall NJ. Contemporary outcomes for infants with necrotizing enterocolitis—a systematic review. *J Pediatr* 2020; 220: 86-92.e3.
4. Allin BSR, Long A, Gupta A, Lakhoo K, Knight M. One-year outcomes following surgery for necrotising enterocolitis: a UK-wide cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018; 103: 461-466.
5. Allin BSR, Long A, Gupta A, Lakhoo K, Knight M. A UK. wide cohort study describing management and outcomes for infants with surgical necrotising enterocolitis. *Sci Rep* 2017; 7: 41149.
6. Mutanen A, Pierro A, Zani A. Perioperative complications following surgery for necrotising enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg* 2018;28:148–151.
7. Murthy K, Yanowitz TD, DiGeronimo R, et al. Short-term outcomes for preterm infants with surgical necrotising enterocolitis. *J Perinatol* 2014; 34: 736–740.
8. Gonzales-Hernandez J, Prajapati P, Ogola G, Channabasappa N, Drews B, Piper H. Predicting time to full enteral nutrition in children after significant bowel resection. *J Ped Surg* 2017; 52: 764-767.
9. Ganapathy V, Hay JW, Kim JH, Lee ML, Rechtman DJ. Long term healthcare costs of infants who survived neonatal necrotizing enterocolitis: A retrospective longitudinal study among infants enrolled in Texas Medicaid. *BMC Pediatr* 2013;13: 127.
10. 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: 1197-202.
11. Matei A, Montalva L, Goodbaum A, Lauriti G, Zani A. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020; 105: 432-439.
12. 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.

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 (1). (Kanıt düzeyi 1+, Öneri Düzeyi: A)

7.2. Doğum salonu uygulamaları: Doğum salonunda standart NRP uygulamaları tüm bebekler için geçerlidir. Resusitasyon sırasında göğüs kompresyonu ve adrenalin uygulaması gerektiren pretermelerde NEK gelişim riskinin arttığını gösteren retrospektif çalışmalar mevcuttur (2).

7.2.1. Kordonun geç klemplenmesi/Kordonun sağılması: Doğumdan sonra stabil bebeklerde umbilikal kordonun 30 sn ya da üzerinde bekletilerek klemplenmesinin 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 görülmüşse de son Cochrane metaanalizinde fark saptanmamıştır. (3,4). Umbilikal kordonun sağılması sonucunda da NEK sıklığında azalma olduğunu gösteren vaka-kontrol çalışmaları vardır (5,6). Ancak son NRP önerilerinde 28 haftadan küçük bebeklerde kordonun sağılması önerilmediğinden NEK önleyici stratejiler arasında yer verilmemiştir.

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++, Öneri düzeyi A) (7).

7.3.2. Patent duktus arteriozus (PDA) yönetimi: Patent duktus arteriozusun erken ya da geç tedavisi ve PDA varlığında beslenmenin yönetimi konusunda literatürde çok sayıda çalışma olmakla beraber bu çalışmaların sonuçlarıyla kesin önerilerde bulunmak mümkün değildir. PDA'ya yaklaşım konusunda halen yürütülmekte olan çok merkezli çalışmaların sonuçları aydınlatıcı olabilir (8). PDA varlığında beslenme ile ilgili olarak bazı çalışmalarda minimal enteral beslenme önerilmekte, bazılarında ise normal beslenmenin sürdürülmesinin NEK riskini artırmadığı belirtilmektedir (9). 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+, Öneri düzeyi A) (10). Bir diğer metanalizde de PDA tedavisinde kullanılan oral ibufen ve sürekli IV infüzyon şeklinde uygulanan IV ibufen tedavilerinin NEK açısından en düşük riskli tedaviler olduğu bildirilmiştir (Kanıt düzeyi 1-, Öneri düzeyi B) (11). Oral/IV parasetamol ile ibufen tedavilerinin karşılaştırıldığı bir metaanalizde ise NEK sıklığı açısından fark bildirilmemiştir (12).

7.3.3. Bilinçli ilaç kullanımı

7.3.3.1. Antibiyotik kullanımının sınırlandırılması: Bağırsak mikrobiyomundaki değişikliklerin NEK gelişim riskini artırdığı bilinmektedir. Antibiyotik tedavileri de mikrobiyomu etkilerler. Özellikle doğum öncesinde maternal antibiyotik kullanımı varsa, doğum şekli sezaryen ise preterm bebekte bağırsak bakterileri zaten olması gerekenden az çeşitlilik gösterir, buna uzun süreli postnatal ampirik antibiyotik tedavisi eklenince bakteri çeşitliliği daha da azalır ve patojen bakteriler baskın hale gelir (13).

Doğumu izleyen günlerdeki uzun süreli ampirik antibiyotik kullanımının NEK gelişimine etkisi olup olmadığını inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur (14-16). Bu çalışmaların sonuçlarına göre 5 gün ya da üzerinde antibiyotik alan bebeklerde NEK ihtimali artmaktadır ve çalışmaların bir tanesinde her 1 fazla gün antibiyotik için NEK oranında %7 artış bildirilmiştir (14). Bu nedenle kültür pozitifliği olmayan hastalarda başlangıç antibiyotik tedavi süresinin 5 günü aşmaması NEK önleyici yaklaşımlar arasında yer almıştır (Kanıt düzeyi: 2+, Öneri düzeyi C)

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 (17-19). Özellikle NEK riski taşıyan pretermelerde kullanımlarının kısıtlanması önerilir (Kanıt düzeyi 2+, Öneri Düzeyi: C).

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

7.3.4.1. Beslenme içeriği

• 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- β , laktoferrin gibi faktörlerin varlığı, kök hücre ve büyüme faktörlerinden zenginliği ile bütünüyle NEK'ten koruyucu özelliklere sahiptir (20). Günümüzde bu konuda randomize klinik çalışma yapmak etik olarak kabul edilemez bir durumdur. Zorunlu nedenlerle anne sütü verilemeyen ya da yeterli miktarda verilemeyen bebekler üzerinde yapılmış çalışmalarda özellikle bebeğin kendi anne sütünün koruyuculuğu kanıtlanmıştır. 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 (21-23). (Kanıt düzeyi: 1+, Öneri düzeyi: A)

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 ağzına annenin kolostrumunun verilmesi NEK'ten koruyucu bir girişim olarak çalışılmıştır (24). Uygulama şekli değişken olmakla beraber 2 saate bir 0.2ml kolostrum/anne sütü bebeğin ağız mukozasına sürülür ve 48 saat boyunca devam edilir. Ancak çalışmaların metaanaliz sonuçları uygulamanın NEK sıklığına etkisini gösterememiştir (25).

• 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 immünojenik özelliklerinin azalmasına yol açtığı unutulmamalı ve anne sütü daima teşvik edilmelidir.

Preterm bebeklerde formula ya da donör sütü ile beslenmenin karşılaştırıldığı çalışmaların sistematik derleminde donör sütü ile beslenen bebeklerde NEK sıklığının formula grubuna göre anlamlı ölçüde azaldığı belirtilmektedir (26) (Kanıt Düzeyi:1+, Öneri düzeyi: A).

- Anne sütü güçlendiricileri: Preterm beslenmesinde anne sütü güçlendiricilerinin yaygın kullanımı bu uygulamanın NEK riskini artırabileceği konusunda endişe yaratmıştır. Ancak 2004 yılına ait Cochrane derlemesinde anne sütü güçlendiricilerinin NEK sıklığında artışa neden olmadığı sonucuna varılmıştır (27).

Daha sonraki yıllarda konsantre anne sütünün pastörizasyonu sonucu elde edilen anne sütü bazlı güçlendiricilerin geliştirilmesi aynı konuyu yeniden gündeme getirmiştir (28). Bu konuda yapılmış anne sütü +anne sütü bazlı güçlendirici ile anne sütü+inek sütü bazlı güçlendirici ile beslenen bebeklerin incelendiği tek RKÇ ve ardından yapılan Cochrane analizi NEK sıklığında 2 grup arasında fark bulmamıştır (29,30) (Kanıt düzeyi:1-, Öneri düzeyi: C).

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 (31-32). Ancak NEK önleyici stratejilerde özellikle aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde enteral beslenme hacmi 100ml/kg/gün değerine ulaştığında güçlendiriciyi eklemeye başlamak ve tolere edildiğinde artırmak önerilmektedir (13,33) (Kanıt Düzeyi:3,4 Öneri Düzeyi: D).

7.3.4.2 Beslenme şekli ve beslenmenin ilerletilmesi

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 beslenme (MEB) ya da standart beslenme şeklinde olabilir.

- MEB: Minimal enteral beslenme pretermelerde trofik amaçla yaşamın ilk 24-72 saati içinde 10-20 ml/kg/gün olacak şekilde başlanan ve 4-10 gün sürdürülen beslenme şeklidir.

- Standart Beslenme: İlk 24-72 saatte 15-20ml/kg/gün olarak başlanıp günlük aynı miktarlarda ya da 30-35ml/kg/gün artırımla giden beslenme şeklidir.

Özellikle aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde NEK gelişimini azaltmak ve bağırsak mukozasını anne sütüyle beslemek amacıyla uygulansa da MEB ya da standart beslenme yani erken dönemde beslenmenin artırılmaya başlanması arasında NEK gelişimi açısından fark saptanmamıştır (34). (Kanıt Düzeyi 2+, Öneri Düzeyi: B).

Beslenme MEB olarak başlandıysa ne zaman artırılacağı da NEK gelişimi üzerine yönünden incelenmektedir. Artır-

ma erken (<96 saat) ya da geç (5-7 gün) olabilir, NEK gelişimi açısından arada fark gösterilememiştir (35). (Kanıt Düzeyi 1+, Öneri Düzeyi: B)

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 aşırı düşük doğum ağırlıklı bebek sayısı tüm grubun %30 kadarını oluşturduğundan bu riskli grup için daha büyük çaplı çalışmalar gerekli olabilir (36). (Kanıt Düzeyi: 2+, Öneri Düzeyi: B)

7.3.4.3. Eritrosit transfüzyonu sırasında beslenme

Eritrosit transfüzyonunu izleyen 48-72 saat içinde NEK gelişen hastalarda transfüzyonun ya da transfüzyon öncesi aneminin NEK gelişiminde rol oynayabileceği konusunda görüşler mevcuttur (37,38). Ancak konu ile ilgili çalışmalar daha çok retrospektif ve vaka-kontrol şeklinde olduğundan kanıt değerleri düşüktür. Bununla birlikte eritrosit transfüzyonu sırasında beslenen bebeklerde mezenter kan akımının azalma ihtimaline karşılık beslenmeye ara verilmesi, transfüzyonun yapıldığı gün beslenme miktarının ve kullanılıyorsa anne sütü güçlendiricisinin artırılmaması gibi yaklaşımlar NEK önleyici stratejiler arasında denenmektedir (13, 39). Literatürde bu konuda 1 tek RKÇ bulunmaktadır ve bu çalışmada her 2 grupta da NEK bildirilmemiştir (40). Ancak gözlemsel ve vaka-kontrol çalışmalarının sistematik derlemesinde eritrosit transfüzyonu sırasında beslenmeye ara verilmesinin NEK riskini azalttığı sonucuna varılmıştır (RR:0.47 %95 CI, 0.28-0.8) (41). (Kanıt düzeyi: 2++, Öneri Düzeyi: B)

7.3.4.4. Standart beslenme protokolleri

Her ünitenin kendi koşullarına ve hasta popülasyonuna uygun standart beslenme protokolünün olması NEK sıklığını azaltıcı bir uygulama olarak kabul edilmektedir OR:0.33, %95 CI, 0.17-0.65) (33,39). (Kanıt Düzeyi: 2++, Öneri Düzeyi: B)

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 standart 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 (42).

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 (43,44). Cochrane sistematik derlemesinde rutin gastrik rezidü kontrolünün NEK gelişimi üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir (45). Aşağıda (Tablo 7.1) literatürdeki örneklerden geliştirilmiş bir beslenme protokolü algoritması ve beslenme intoleransı değerlendirme şeması verilmiştir (13, 43, 44).

Tablo 7.1. Örnek Standard Beslenme Protokolü*

| Doğum Ağırlığı | < 750g | 751-1000g | 1001-1250g | 1251-1500g |
|--|--|---|---|---|
| Beslenme içeriği | Anne Sütü | Anne Sütü | Anne Sütü | Anne Sütü |
| 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) St beslenme: 15-20 ml/kg/gün (St 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 St beslenme: 15-20 ml/kg/gün (St 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 St Beslenme: 15-20 ml/kg/gün | MEB: 3.günden itibaren beslenme öğünü günde 2ml (15-20ml/kg/gün) artırılabilir St 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 | Safıralı 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, tekrarlar ise rezidünün üzeri bebeğin alması gereken miktara tamamlanır. Tekrarlar 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. Tekrarlar ise 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 çıkmasına kadar uzatılabilir ve artırma 10-12 cc/kg/gün ile sınırlandırılabilir. Özellikle <28 hafta olan IUBG bebeklerde tam enteral beslenmeye geçiş 28 gününü bulabilir (46).

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 (47). Probiyotiklerin canlı mikroorganizmalar olmaları nedeniyle sepsise yol açma ihtimallerinin yüksek olması ve uzun süreli izlem sonuçlarına ilişkin yeterli veri olmaması kullanımlarında sınırlayıcı olmaktadır. Probiyotik kullanımında sorun olabilecek bir diğer konu da probiyotikler ilaç değil katkı maddesi olarak kabul edildiklerinden ilaçlara uygulanan kontrol mekanizmalarının dışında kalmakta, gerek içerik gerekse saklama koşulları açısından standardizasyonları yapılamamaktadır (48).

Güncel literatür değerlendirmelerine göre doğum ağırlığı <1500g olan pretermelerde probiyotiklerin NEK gelişimi üzerine etkisi RKÇ ve kohort çalışmalarda olmak üzere yaklaşık 40000'den fazla bebekte incelenmiştir. İncelenen probiyotik suşlarının etkinliğine bakıldığında NEK'i önlemede en etkin olanların kombine preparatlar ve bifidobakteri ve laktobasil içeren kombinasyonlar olduğu

görülmemektedir (49). Metaanaliz ve sistematik derleme sonuçlarında sayılarda küçük farklılıklar olmakla beraber probiyotik uygulamalarının NEK riskini azalttığı bildirilmiştir (RR: 0.53 %95 CI, 0.42-0.66) (50-53) (Kanıt düzeyi 1+, Öneri Düzeyi B/C). Ancak ESPGHAN'ın son yayınında NEK önlenmesinde probiyotik kullanımına oldukça mesafeli yaklaşılmakta ve özellikle L. reuteri, B. breve ve S. boulardii içeren preparatlar önerilmemektedir (54). Doz literatürde değişebilmekle birlikte genellikle 1x 10⁹ CFU/gün, başlangıç zamanı 1.hafta ve kullanım süresi 4-6 hafta olarak önerilmektedir (51). Burada sorun doğum ağırlığı <1000g olan bebeklerde NEK'ten korunmada etkinliğin gösterilememiş olması ve bu bebeklerde probiyotik sepsisi gelişme olasılığının yüksek olmasıdır (51,55).

7.3.5.2. Probiyotikler

Anne sütünde bol miktarda bulunan prebiyotiklerin normal bağırsak bakterilerinin çoğalmasını sağladığı, patojen bakterilerin bağırsak epiteline invazyonunu önlediği ve diğer immünolojik özellikleri bilinmektedir (56). Bu amaçla NEK önlenmesinde yararlı olabilecekleri düşüncesiyle sınırlı sayıda RKÇ yapılmış ancak etkinlikleri kanıtlanamamıştır (57).

7.3.5.3. Laktoferrin

Memeli sütünde bulunan laktoferrin bir whey protein olup bağırsak maturasyonu ve immunmodülasyonunda etkilidir (58). Oral laktoferrin uygulamasının denendiği küçük çaplı çalışmaların sistematik derleme sonuçlarına göre ilk günlerden itibaren uygulanan laktoferrin NEK gelişimini anlamlı derecede azaltmıştır (RR:0.4, %95 CI, 0.18-0.86) (59). (Kanıt düzeyi:1-, Öneri Düzeyi: C)

Tablo 7.2. Öneri Düzeylerine Göre Nekrotizan Enterokolit Önleyici Stratejiler

| Öneri Düzeyi A |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Antenatal kortikosteroid uygulaması• Anne sütü ile beslenme• Anne sütü yokluğunda donör sütü ile beslenme• Postnatal oksijen saturasyonu %91-95 arasında tutulması• Patent duktus arteriosus tedavisinde ibuprofen (parasetamol) |
| Öneri Düzeyi B |
| <ul style="list-style-type: none">• Standart beslenme protokolü• Eritrosit transfüzyonu sırasında beslenmeye ara verilmesi |
| Öneri Düzeyi C |
| <ul style="list-style-type: none">• Başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi ≤ 5 gün ile sınırlandırılması (kültür negatif ise)• H2 Bloker kullanımının sınırlandırılması• Probiyotik kullanımı (<1000 g bebeklerde etkinlik gösterilemediğinden ve henüz hangi kombinasyonun en etkin olduğu bilinmediğinden daha düşük öneri düzeyi verilmiştir).• Laktoferrin |

7.3. Kaynaklar

1. 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.
2. 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.
3. Rabe H, Gyte GM, Díaz-Rossello JL, Duley L. 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>.
4. Garg BD, Kabra N, Bansal A. Role of delayed cord clamping in prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32: 164-172.
5. Sekhon M, Yoder BA. Impact of umbilical cord milking and pasteurized donor human milk on necrotising enterocolitis: a retrospective review. *BMC Pediatr* 2018; 18 (1): 155.
6. Patel S, Clark EA, Rodriguez CE, Metz TD, Abbaszadeh M, Yoder BA. Effect of umbilical cord milking on morbidity and survival in extremely low gestational age neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 519.e1-7.
7. 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.
8. Hundscheid T, Onland W, Van Overmeire B, et al. Early treatment versus expectant management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicenter randomised non-inferiority trial in Europe (BeNeDuctus trial) *BMC Pediatrics* 2018; 18: 262.
9. Martini S, Aceti A, Galletti S, Beghetti I, Faldella G, Corvaglia L. 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.
10. 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.
11. 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: 1221-1238.
12. 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: 2216-2222.
13. Patel A, Panagos PG, Silvestri JM. Reducing incidence of necrotising enterocolitis. *Clin Perinatol* 2017;44: 683-700.
14. Cotten M, Taylor S, Stoll B, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotising enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009; 123:58-66.
15. Kuppala V, Meinen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr* 2011; 159: 720-725.
16. Alexander V, Northrup V, Bizzarro J. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotising enterocolitis. *J Pediatr* 2011; 159: 392-397.
17. Gupta RW, Tran L, Norori J. Histamine-2 receptor blockers alter the fecal microbiota in premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 397-400.
18. 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: 137-142.
19. Terrin G, Passariello A, De Curtis M, et al. Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns. *Pediatrics* 2012; 129: 40-45.
20. Patel A, Kim JH. Human milk and necrotising enterocolitis. *Semin Ped Surg* 2018; 27: 34-38.
21. Meinen-Derr J, Poindexter B, Wraga L, Morrow AL, Stoll B, Donovan EF. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol* 2009; 29:57-62.
22. Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, Gruber KJ, O'Shea TM. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2007; 27:428-433.
23. 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; 10:707-742.
24. Garofalo N, Caplan MS. Oropharyngeal mother's milk: state of science and influence on necrotising enterocolitis. *Clin Perinatol* 2019; 46:77-88.
25. Garg BD, Balasubramanian H, Kabra NS, Bansal A. Effect of oropharyngeal colostrum therapy in the prevention of necrotising enterocolitis among very low birthweight neonates: A meta-analysis of randomised controlled trials. *J Hum Nutr Diet* 2018; 31: 612-624.
26. Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, 6(6): CD002971.
27. Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1):CD000343.
28. Taylor SN. Solely human milk diet for infants. *Semin Perinatol* 2019; 43: 151158.
29. 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.
30. Oconnor D, Kiss A, Tomlinson C, Bando N, Bayliss A, Campbell D. 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: 108-116.
31. Shah S, Dereddy N, Jones T, Dhanireddy R, Talati A. Early versus delayed human milk fortification in very low birth weight infants-a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2016; 174: 126-131.
32. Sullivan S, Schanler R, Kim J, Patel A, Trawöger R, Kohlendorfer U. An exclusively human milk based diet is associated with a lower rate of necrotising enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr* 2010; 156: 562-567.
33. Gephart S, Hanson C, Wetzel C, Fleiner M, Umberger E, Martin L. NEC-zero recommendations from scoping review of evidence to prevent and foster timely recognition of necrotising enterocolitis. *Matern Health Neonatol Perinatol* 2017; 3: 23.
34. Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3):CD000504.

35. 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.
36. 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.
37. Saroha V, Josephson C, Patel RM. Epidemiology of necrotising enterocolitis: new considerations regarding the influence of and red blood cell transfusions and anemia. *Clin Perinatol* 2019;46: 101-117.
38. Faraday C, Hamad S, Jones K, et al. Characteristics and incidence of transfusion-associated necrotising enterocolitis in UK. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33: 398-403.
39. Talavera M, Bixler G, Cozzi C, Dail J, Miller R, McClead R, Reber K. Quality improvement initiative to reduce the necrotising enterocolitis rate in premature infants. *Pediatrics* 2016; 137: e20151119.
40. Krimmel A, Baker R, Yanowitz TD. Blood transfusion alters the superior mesenteric artery blood flow velocity response to feeding in premature infants. *Am J Perinatol* 2009; 26: 99-105.
41. Keir AK, Wilkinson D. Do feeding practices during transfusion influence the risk of developing necrotising enterocolitis in preterm infants. *Arch Dis Child* 2013; 98:386–388.
42. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Hastanede yatan preterm bebeğin enteral beslenmesi. *Türk Neonatoloji Derneği, Prematüre ve Hasta Preterm Bebeğin Beslenmesi Rehberi* 2018; 25.
43. Capriati T, Diamanti A, Ville de Goyet J. New nutritional and therapeutic strategies of NEC. *Current Ped Rev* 2019; 15:92-105.
44. Gephart S, Hanson K. Preventing necrotising enterocolitis with standardized feeding protocols. *Adv Neonatal Care* 2013; 13:48-54.
45. Abiramalatha T, Thanigainathan S, Ninan B. Routine monitoring of gastric residual for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2019, 7(7): CD012937.
46. Kempley S, Gupta N, Linsell L, Dorling J, McCormick K, Mannix P. Feeding infants below 29 weeks gestation with abnormal antenatal Doppler: analysis from a randomized trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: 6-11.
47. Dermyshe E, Wang Y, Yan C, Hong W, Qiu G, Gong X, Zhang T. The golden age of probiotics: A systematic review and metaanalysis of randomized and observational studies in preterm infants. *Neonatology* 2017; 112: 9-23.
48. Pell L, Loutet M, Roth DE, Sherman PM. Arguments against routine administration of probiotics for NEC prevention. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31: 195-201.
49. Bi LW, Yan BL, Yang Q, Li M, Cui H. Which is the best probiotic strategy to prevent the necrotising enterocolitis in premature infants: a network metaanalysis revealing efficiency and safety. *Medicine* 2019; 98:41.
50. Jiang T, Zhang H, Xu X, Li H, Yang J. Mixed probiotics decrease the incidence of stage II-III necrotising enterocolitis and death: a systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog* 2020; 138: 103794.
51. Underwood MA. Probiotics and prevention of necrotising enterocolitis. *J Ped Surg* 2019; 54: 405-412.
52. Patel RM, Underwood MA. Probiotics and necrotising enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2018; 27: 39-46.
53. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, Domellöf M, Emberton ND, Hojsakl. 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: 664-680.
54. Sun J, Marwah G, Westgarth M, Buys N, Ellwood D, Gray PH. Effects of probiotics on necrotising enterocolitis sepsis, intraventricular hemorrhage, mortality, length of hospital stay, and weight gain in very preterm infants: a meta-analysis. *Adv Nutr* 2017; 8: 749-763.
55. Fleming PF, Berrington J, Jacobs S. Addressing safety concerns of probiotic use in preterm babies. *Early Hum Dev* 2019; 135: 72-74.
56. Johnson-Henry K, Abrahamsson K, Wu RY, Sherman PM. Probiotics, prebiotics and synbiotics for prevention of necrotising enterocolitis. *Adv Nutr* 2016;7: 928-937.
57. Chi C, Buys N, Li C, Sun J, Yin C. Effects of prebiotics on sepsis, necrotising enterocolitis, mortality, feeding intolerance, time to full enteral feeding, length of hospital stay, and stool frequency in preterm infants: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2019;73: 657-670.
58. Manzoni P, Meyer M, Stolfi I, Rinaldi M, Cattani S, Pugni L ve ark. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of necrotising enterocolitis in very low birth weight neonates: a randomized controlled trial. *Early Hum Dev* 2014; 9051: 560-565.
59. He Y, Cao L, Yu J. Prophylactic lactoferrin for preventing late onset sepsis and necrotising enterocolitis in preterm infants: a PRISMA compliant systematic review and metaanalysis. *Medicine* 2018; 97: e11976.

8. TANI VE TEDAVİDE YENİLİKLER

8.1. Tanıda yenilikler

NEK çok ağır seyredabilen ve ölümlü sonuçlanabilen bir hastalık olduğundan erken tanınması ve zamanında tedavinin başlanması önemlidir. Ancak özellikle hastalığın başlangıç döneminde klinik ve laboratuvar bulgular oldukça nonspesifiktir ve sepsis, inek sütü protein allerjisi ya da spontan intestinal perforasyon ile karışabilir. Hastalık gelişmeden öngörmeyi sağlayacak ya da erken dönemde tanıyı netleştirecek düşüncesiyle çok sayıda biyobelirteç gözlemsel çalışmalarda incelenmiştir. Çalışmaların küçük olgu serileriyle yapılmış olması, ölçülen değişkenlerin seri ölçüme her zaman uygun olmaması ve ölçülen değerlerin NEK tanısı için çok kesin sınırlarının olmaması gibi nedenlerle günümüzde klasik yöntemler dışındaki testler NEK tanısı için rutinde kullanılmamaktadır. Halen pek çok biyobelirteç kesin ve erken tanı amacıyla araştırılmaktadır.

• Vital bulgu verileri analizi ve modelleme

Hastaların sürekli izlenen vital bulguları ve bu bulgularda zaman içinde oluşan değişiklikler NEK gelişimini öngörmeye ya da hastalığı diğer klinik bulgular belirmeden yakalamada yardımcı olabilir. Buna yönelik olarak kalp hızı değişkenliği, oksijen saturasyon değişkenliği incelenmiş ve NEK tanısını önceden koymakta yardımcı olabileceği gözlenmiştir (1). Benzer şekilde hastaların öykü, fizik inceleme ve vital bulgularından yola çıkarak bilgisayar programı aracılığı ile modelleme yapılarak NEK'li hastalarda perforasyonu öngörmek bazı çalışmalarda mümkün olmuştur (2). Gelecekte hastaların mevcut verilerinin daha

detaylı analiz edildiği yöntemlerle yalnızca NEK değil başka hastalıkların da erken tanısı mümkün olabilir.

• **Ultrasonografi:** Daha yeni bir teknik olan contrast enhanced ultrasonography (CEU) mikrovasküler yapıları iyi gösterebilen bir tekniktir ve bu nedenle daha ileri çalışmalar sonucunda konvansiyonel ultrasonografiye ek olarak NEK tanısında yeri olabilecek bir yöntem olabilir (3).

• Near infrared spektroskopisi (NIRS)

Splanknik oksijenasyonun izlemi ve serebral oksijenasyonla olan oransal değişimi NEK'in erken tanısında yardımcı olabilecek bir yöntem olmakla beraber henüz yöntemin validasyonu ve net cut-off değerleri mevcut değildir (4,5).

• Termal görüntüleme

Değişik vücut bölgelerinde ısı değişikliklerini değerlendirerek oluşmakta olan patolojilerle ilgili bilgi verebilecek bir yöntem olmakla birlikte NEK tanısı için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (6).

• Kan, idrar ve dışkıda ölçülebilecek biyobelirteçler

Serum, dışkı ve idrar örneklerinde NEK tanısı amacıyla çalışılmakta olan güncel biyobelirteçler tabloda özetlenmiştir. Hiçbiri henüz yeterince duyarlı ve özgül kabul edilmemekte ve daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ölçülen biyobelirteçler NEK'e spesifik olması, erken tanıya olanak sağlaması, kolay ve hızlı ölçülebilir olması gibi koşulları karşılamaktan oldukça uzak olduklarından rutin kullanıma girememişlerdir (Tablo 8).

Tablo 8. Biyobelirteçler

| Biyobelirteç | Örnek | Güç (G) ve sınırlılık (S) | Kaynak |
|---------------------|-------------|--|----------|
| Kalprotektin | Dışkı | G: Hastalığın şiddeti ile orantılı olarak artar S: NEK dışındaki nedenlerle de artabilir | 7 |
| Mikrobiyata analizi | Dışkı | G: Deneysel çalışmalarda yüksek özgüllük ve duyarlılık S: Çalışmalar arasında mikrobiyom profilinde farklılık ve örnek sayısının azlığı | 8 |
| VOCs | Dışkı | G: Orta derecede özgüllük ve duyarlılık | 9 |
| Alkalen fosfataz | Dışkı | G: Yüksek duyarlılık, yüksek özgüllük | 10 |
| Sitokinler | Serum | G: IL-6, IL-8, ve IL-10 NEK ile ilişkili, IL-8 yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip S: IL-8 ile ilgili sınırlı sayıda çalışma | 11,12,13 |
| IAIP | Serum | G: Yüksek duyarlılık ve negative prediktif değer S: Sınırlı çalışma | 14 |
| Genomikler | Serum | G: NEK ile ilişkili S: Sınırlı çalışma, pahalı | 15 |
| I-FABP | Serum İdrar | G: Özgüllük orta S: İdrarda düşük özgüllük ve duyarlılık | 16,17 |

VOC, volatile organik içerik, IAIP: Inter alfa inhibitor protein, I-FABP: Intestinal fatty acid binding protein
Yüksek: > %95; Orta: %85-95, Düşük: < %85

Yukarıdaki biyobelirteçlerin yanısıra bazı genetik mutasyonların NEK'e yatkınlık oluşturabileceği yönünde ve ayrıca plasma miRNA'ların alt gruplarından bazılarının NEK'te spesifik olarak arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (18-20).

8.2. Tedavide yenilikler

• **Önlemede yenilikler; Para-probiyotikler:** Probiyotiklerin NEK'i önlemede oldukça etkin bulunmuş olması ancak enfeksiyon açısından risk taşımaları nedeniyle ısı ile ya da başka yöntemlerle inaktive edilmiş probiyotiklerin

(para-probiyotikler) kullanımı gündeme gelmiştir. Halen konu ile ilgili çalışmalar sürmektedir (21).

• **Kök hücre tedavisi:** Gerek kök hücrelerin kendisi gerekse kök hücre genetik özelliklerini taşıyan nanovezikül parçacıkları NEK tedavisi ve uzun dönem sekelleri açısından potansiyel tedaviler olarak kabul edilmektedir. Kök hücre ya da parçacıklarının hasarlı bağırsağa doğrudan uygulanmasının iyileşme sürecine katkıda bulunabileceği, uzun dönemde de kısa bağırsak riski olan hastalarda bu komplikasyonu azaltabileceği düşüncesinden hareketle araştırmalar planlanmaktadır (22,23).

8.3. Kaynaklar

1. Kumar N, Akangire G, Sullivan B, Fairchild K, Sampath V. Continuous vital sign analysis for predicting and preventing neonatal diseases in the twenty first century: big data to the forefront. *Ped Res* 2020;87: 210-220.
2. Irls C, Gonzales-Perez G, Muinos SC, et al. Estimation of neonatal intestinal perforation associated with necrotizing enterocolitis by machine learning reveals new key factors. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15: 2509.
3. Benjamin J, Dennis R, White S, et al. Improved sensitivity of bowel disease of prematurity on contrast-enhanced ultrasound. *J Ultrasound Med* 2019; 9999: 1-6.
4. Schat T, Van Zoonen A, Van der Laan M, Mebius MJ, Bos AF, Hulzebos C. Early cerebral and intestinal oxygenation in risk assessment of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Early Hum Dev* 2019; 131:75-80.
5. Seager E, Longley C, Aladangady N, Banerjee J. Measurement of gut oxygenation in the neonatal population using near infrared spectroscopy: a clinical tool? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020; 105: 76-86.
6. Topalidou A, Ali N, Sekulic S, Downe S. Thermal imaging applications in neonatal care: a scoping review. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2019;19: 381.
7. Pergialiotis V, Konstantopoulos P, Karampetsou N, et al. Calprotectin levels in necrotizing enterocolitis: a systematic review of the literature. *Inflamm Res* 2016; 65:847-852.
8. Pammi, M, Cope, J, Tarr, P.I, Warner BB, Morrow AL, Mai V. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome* 2017; 5: 31.
9. De Meij T, Van Der Schee M, et al. Early detection of necrotizing enterocolitis by fecal volatile organic compounds analysis. *J Pediatr* 2015; 167: 562-567.
10. Heath M, Buckley R, Gerber Z, Davis P, Linneman L, Gong Q. Association of intestinal alkaline phosphatase with necrotizing enterocolitis among premature infants. *JAMA Network Open* 2019; 2: e1914996.
11. Benkoe T, Baumann S, Weninger M, et al. Comprehensive evaluation of 11 cytokines in premature infants with surgical necrotizing enterocolitis. *PLoS One* 2013; 8:e58720.
12. Benkoe T, Reck C, Pones M, Weninger M, Gleiss A, Stift A. Interleukin-8 predicts 60 day mortality in premature infants with necrotizing enterocolitis. *J Ped Surg* 2014; 49: 385-389.
13. Wisgrill L, Weinhandl A, Unterasinger L, et al. Interleukin-6 serum levels predict surgical intervention in infants with necrotizing enterocolitis. *J Ped Surg* 2019; 54:449-454.
14. Shah B, Migliori A, Kurihara I, Sharma S, Lim YP, Padbury J. Blood level of Inter-Alpha Inhibitor Proteins distinguishes necrotizing enterocolitis from spontaneous intestinal perforation. *J Pediatr* 2017; 180: 135-140.
15. Sampath V, Bandhari V, Berger J, Merchant D, Zhang L, Ladd M. A functional ATG16L1 (T300A) variant is associated with necrotizing enterocolitis in premature infants. *Ped Res* 2017; 81: 582-588.
16. Abdel-Haie O, Behiry E, Almonaem E, Ahmad E, Assar E. Predictive and diagnostic value of intestinal fatty acid binding protein in neonatal necrotizing enterocolitis (case series). *Ann Med Surg* 2017; 21: 9-13.
17. Coufal S, Kokesova A, Tlaskalova-Hogenova H, Snajdauf J, Rygl M, Kverka M. Urinary intestinal fatty acid-binding protein can distinguish necrotizing enterocolitis from sepsis in early stage of the disease. *J Immunol Res* 2016; 2016: 5727312.
18. Jilling T, Ambalavanan N, Cotten M, et al. Surgical necrotizing enterocolitis in extremely premature neonates is associated with genetic variations in an intergenic region of chromosome 8. *Ped Res* 2018; 83: 943-953.
19. Cuna A, Sampath V. Genetic alterations in necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2017; 41:61-69.
20. Ng P, Chan KYY, Yuen TP, Sit T, Lam HS, Leung KT. Plasma miR-1290 is a novel and specific biomarker for early diagnosis of necrotizing enterocolitis- biomarker discovery with prospective cohort evaluation. *J Pediatr* 2019; 205: 83-90.
21. Deshpande G, Athalye-Jape G, Patole S. Para-probiotics for preterm neonates-The next frontier. *Nutrients* 2018; 10:871-876.
22. Drucker N, McCulloh C, Li B, Pierro A, Besner G, Markel T. Stem cell therapy in necrotizing enterocolitis: Current state and future directions. *Semin Pediatr Surg* 2018; 27:57-64.
23. McCulloh C, Olson J, Wang Y, Zhou Y, Huibregtse N, Deshpande S, Besner G. Treatment of experimental necrotizing enterocolitis with stem-cell derived exosomes. *J Pediatr Surg* 2018; 53: 1215-1220.

9. 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 özgül olmaması tanıda güçlük yaşanmasına, tedavide gecikmesine ya da aşırı şüpheli bir yaklaşımla enteral beslenmenin kesilmesine ve gereksiz antibiyotik başlanmasına neden olmaktadır. NEK'e özgül 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 Etiyolojik 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 9'da 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 9. Hiç NEK Yok Kontrol Listesi

| Doğum öncesinde | |
|--|--|
| * Antenatal steroid * Laktasyon eğitimi * Anne sütünün öneminin anlatılması | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| Doğum sonrası YYBÜ'nde | |
| * Anne sütünün öneminin anlatılması ve eğitim * Beslenme anne sütü ile * Standart beslenme protokolü * Oksijen saturasyonu %91-95 * Ampirik antibiyotik <5 gün (kültür-) * H ₂ bloker kullanılmaması * NEK açısından uyarıcı bulgular/skorlama * Eritrosit transfüzyonu sırasında beslenmeye ara verilmesi | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| ± | |
| PROBİYOTİK | |

NEKROTİZAN ENTEROKOLİT TANI-TEDAVİ YAKLAŞIMI ALGORİTMASI

RİSK BELİRLE VE ÖNLEM AL

SPEŞİF OLMAYAN KLİNİK BULGULAR

- Beslenme intoleransı
- Kusma
- Letarji, apne/bradikardi, ısı düzensizliği → YOK (sepsis durumunda olabilir)

FİZİK MUAYENE

LABORATUVAR

- Abdominal distansiyon ±
- Abdominal hassasiyet, kitle → YOK
- Bağırsak sesleri normal (Sepsis yada hipokalemide azalabilir)
- Karın cildinde eritem → YOK

- Tam kan sayımı
 - Biyokimyasal testler
 - Kan gazı
 - Sepsis değerlendirmesi
 - Dışkıda gizli kan → Negatif
 - Radyolojik değerlendirme
- Sepsiste anormal olabilir !

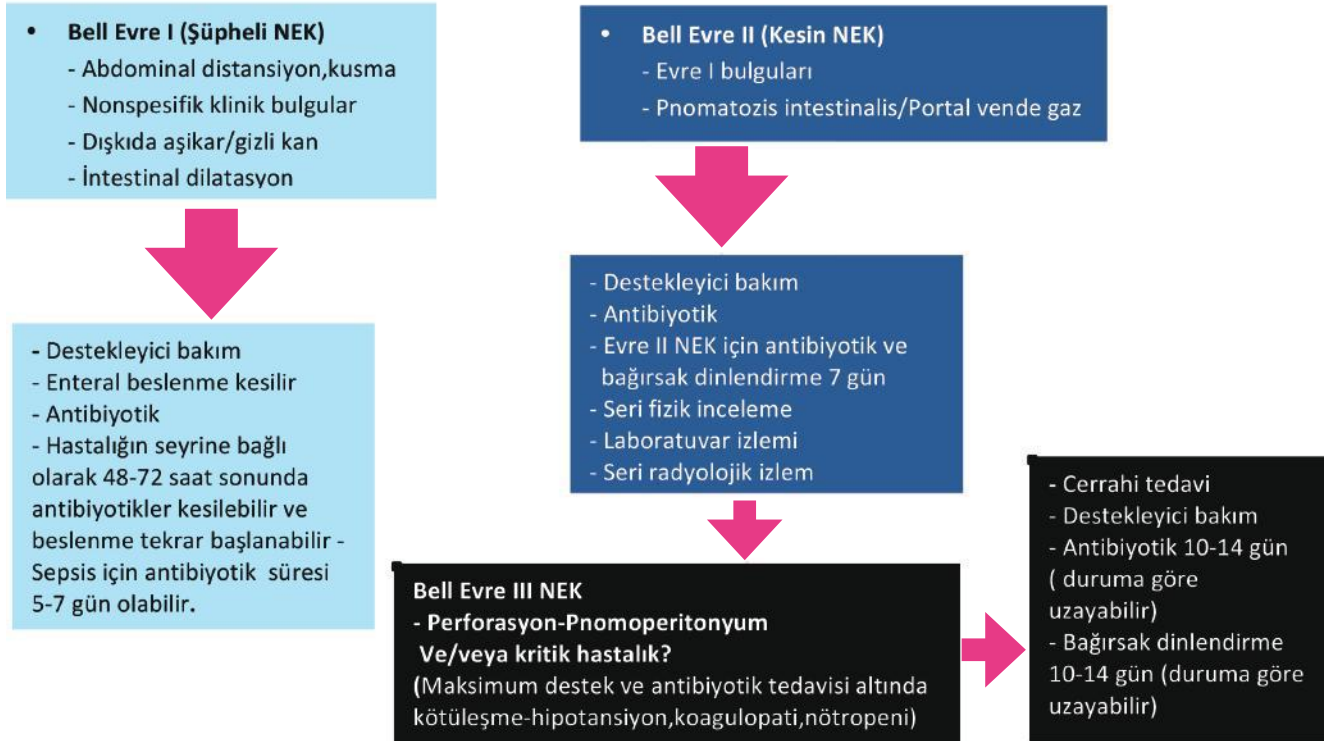
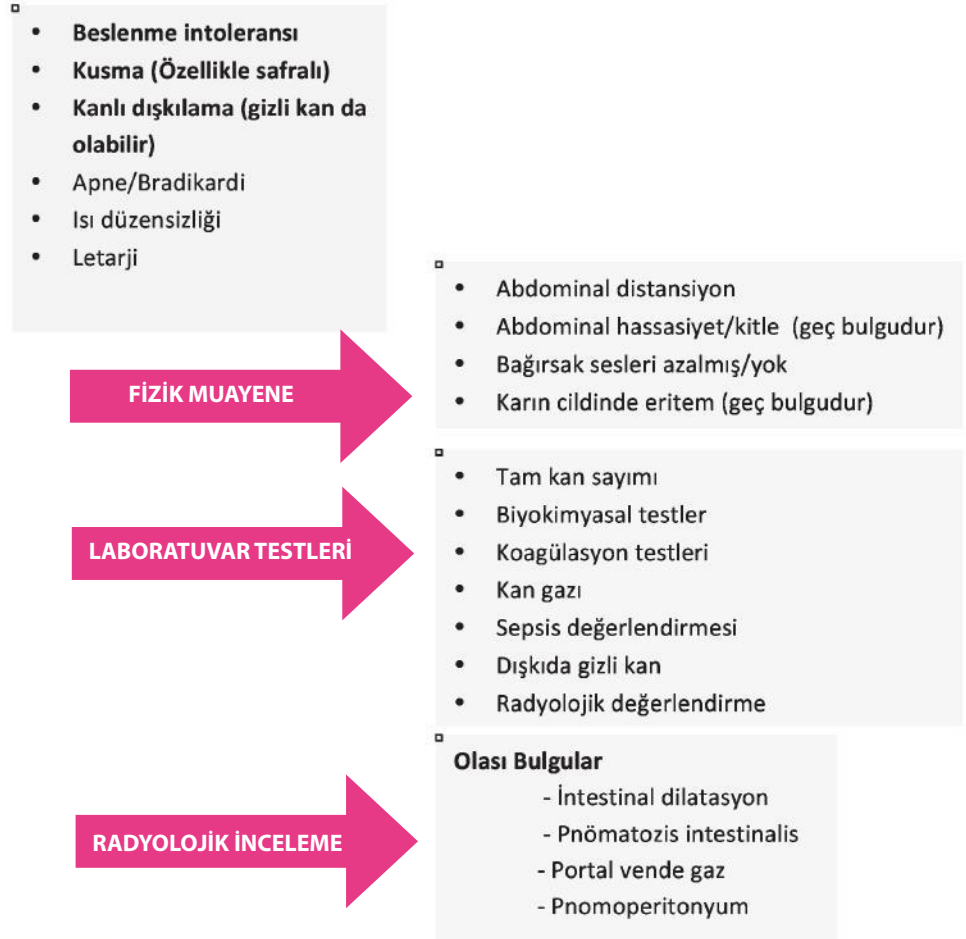
RADYOLOJİK BULGULAR

- Nonspesifik dilate bağırsak ansları

- Beslenme intoleransı?
- Sepsis ?

- Beslenme intoleransı ihtimali GÜÇLÜ ise
 - Beslenme volumu bir önceki güne azaltılabilir
 - Anne sütü güçlendiricisine ara verilebilir
 - Beslenmeye 1 öğün yada 24 saat ara verilip tekrar başlanır
- Sepsis ihtimali GÜÇLÜ ise
 - Tedavi başlanır
 - Hasta hemodinamik açıdan stabil değilse stabil olana kadar (48 saat) beslenmeye ara verilebilir

OLASI KLİNİK BULGULAR



Şekil 2. Nekrotizan enterokolit tanı ve tedavi yaklaşımı algoritması