T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK CERRAHİSİ KLİNİĞİ

NEKROTİZAN ENTEROKOLİT NEDENİYLE CERRAHİ TAKİBE ALINAN HASTALARDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE CERRAHİ İZLEM SONUÇLARI

Dr. MEDİNE EZGİ ÖCAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023





T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA VE

ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK CERRAHİSİ KLİNİĞİ

NEKROTİZAN ENTEROKOLİT NEDENİYLE CERRAHİ TAKİBE ALINAN HASTALARDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE CERRAHİ İZLEM SONUÇLARI

Dr. MEDİNE EZGİ ÖCAL

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. MÜJDEM NUR AZILI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜRLER

Öncelikle tez sürecim boyunca sabrı, özeni, bilgi birikimi ve deneyimi ile bana yol gösteren tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Müjdem Nur AZILI'ya emekleri ve mentor duruşu için teşekkürü borç bilirim.

Çocuk cerrahisi ihtisasım süresince kattığı değerli bilgilerle bizlere verdiği cesaret, göstermiş olduğu merhametli ve fedakar hekimlik anlayışı için hastanemiz başhekimi ve klinik şefimiz Prof. Dr. Emrah ŞENEL hocama, vizyonu ve farklı bakış açısıyla ufkumda yeni pencereler açan sayın hocam Prof. Dr. Hüseyin Tuğrul Tiryaki'ye, güler yüzü ile her daim örnek alacağım Prof. Dr. Bilge Karabulut hocama, soru sormayı farklı perspektiften görebilmeyi bana öğreten Doç. Dr. Fatih Akbıyık hocama, tez sürecinde teknik desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Sabri Demir hocama,

Çocuk cerrahisi serüvenimin temelini sayelerinde attığım, Marmara Üniversitesi Çocuk Cerrahisi ekibinden başta çok değerli hocam Prof. Dr.Tolga DAĞLI başta olmak üzere tüm hocalarıma,

Eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen ağabey ve ablalarıma; gerek bir lokma ekmeği, gerekse neşeyi ya da üzüntüyü bölüştüğümüz, uykusuz geceleri çekilir kılan asistan arkadaşlarıma, ekip ruhunu her daim hissettiren ameliyathane ve servisteki tüm hemşire ve personellere,

Hayatını biz çocuklarına adayan yeryüzündeki şans meleğim 'ömrüm' anneme, canımın canı kardeşim Yiğit'e, ömrü bizler için vatanı korumakla geçen babama, çocuk cerrahisini seçmemde gökyüzünden etkisi ve desteği olan Berkay'ıma, eğitim hayatım boyunca çalışma disiplini ile örnek aldığım Cem SUNMAN'a ve son düzlükte desteğini esirgemeyen kıdemli başasistanım Fatih'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ

ŞEKİL LİSTESİ

KISALTMALAR

ÖZET

ABSTRACT

1.GİRİŞ VE AMAÇ……1

2.GENEL BİLGİLER ……4

2.1.NEKROTİZAN ENTEROKOLİT……...4

2.1.1.NEKROTİZAN ENTEROKOLİT TARİHÇESİ…….4

2.1.2.NEKROTİZAN ENTEROKOLİT EPİDEMİYOLOJİSİ……...5

2.1.3. NEKROTİZAN ENTEROKOLİT PATOFİZYOLOJİSİ……..7

2.2.NEKROTİZAN ENTEROKOLİT TANISI……13

2.3.NEKROTİZAN ENTEROKOLİT TEDAVİSİ……..15

2.4.NEKROTİZAN ENTEROKOLİT KOMPLİKASYONLARI……..17

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

4.BULGULAR

5.TARTIŞMA

6.SONUÇLAR

KAYNAKLAR

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.NEK tarihçesi……...…5

Şekil 2. NEK patolojisi üzerine etkili faktörler ve aktive edilen TLR…….....8

Şekil 3.NEK patofizyolojisinde vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon mekanizması…....9

Şekil 4.NEK patogenezinde salınan inflamatuar sitokinler……....11

Şekil 5. NEK' e etkili faktörler……...12

Şekil 6. Modifiye Bell Sınıflaması……...14

Şekil 7.NEK nedeniyle izlenen olguların maternal gravida sayıları……...23

Şekil 8.NEK nedeniyle izlenen olguların gebelik haftalarına göre sayıları……24

Şekil 9.NEK nedeniyle izlenen olguların cinsiyete göre cerrahi ve medikal takip sayıları.24

Şekil 10.NEK nedeniyle izlenen olguların doğum tartılarına göre dağılım yüzdeleri…..25

Şekil 11.NEK nedeniyle izlenen olguların NEK öncesi kan kültürü üremeleri ve olgu sayıları……..27

Şekil 12.NEK nedeniyle izlenen olguların NEK anındaki kan kültürü üremeleri ve olgu sayıları…….27

TABLO LİSTESİ

Tablo1. Kardiyak patolojilerin gruplandırılması ve bu grupların cerrahi tedavi varlığı ile karşılaştırılması……...……26

Tablo2. NEK nedeniyle takip edilen olguların laboratuvar parametreleri ve sonuçların cerrahi tedavi varlığı ile karşılaştırılması…….26

Tablo3. NEK nedeniyle takip edilen olguların cerrahi bulgularının mortalite ile ilişkisi..29

Tablo4. NEK nedeniyle takip edilen olguların Evrelerine göre gruplarının striktür komplikasyonu ile ilişkisi……29

Tablo5. NEK nedeniyle takip sonucu striktür gelişen olguların; doğum haftası, doğum ağırlığı, NEK evresi ve cerrahi şekli ile karşılaştırılması…….30

Tablo6. Olguya ait demografik, klinik ve cerrahi verilerin doğum haftası grupları ile karşılaştırılması……...…31

Tablo7. NEK nedeniyle takip edilen olguların mortalite varlığının, buna etkili olguya ait faktörlerle karşılaştırılması……34

Tablo8. NEK nedeniyle takip edilen olgularda cerrahi operasyon varlığının buna etkili faktörlerle kıyaslanması……..36

Tablo9. NEK nedeniyle takip edilen olguların doğum ağırlıklarına göre gruplandırması ve üzerinde etkisinin araştırıldığı olguya ait değişkenler……39

Tablo10. NEK evrelerine göre gruplar ve evresine etkili olabilecek olguya ait özelliklerin karşılaştırılması……...41

ÖZET

GİRİŞ: Nekrotizan enterokolit (NEK), daha sıklıkla prematüre yenidoğanları etkileyen 1000 canlı doğumda bir görülen en önemli mortalite nedenlerinden biridir. Etyolojisinde perinatal dönemde gebelik ve doğum sürecine ait faktörler, yenidoğan döneminde immatürite ilişki etmenler, geçirilen enfeksiyon, eşlik eden komorbiditeler sayılabilir. Çalışmamız, mortalite ve morbidite açısından önem arzeden NEK'in olası risk faktörlerini araştırmayı ve barsak ilişkili uzun dönem komplikasyonlarını ortaya koymayı amaçlamıştır.

GEREÇ YÖNTEMLER: Ankara Bilkent Şehir Hastanesi; Yenidoğan Ünitesi ve Çocuk Cerrahisi'nin Ağustos 2019 ile Ağustos 2022 tarihleri arasında NEK tanısı konarak beraber izlediği olguları kapsamaktadır. Geriye dönük çalışmamızda izlem ve takip süresince medikal tedaviye ek olarak cerrahi tedavi yapılması gereken olgular demografik özellikleri, klinik ve laboratuar bulguları, perinatal risk faktörleri değerlendirilerek kohort; medikal ve cerrahi grup olarak ayrı iki grupta incelendi. İki grup birbiri ile karşılaştırılarak olası risk faktörleri araştırıldı. Araştırma sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR: NEK nedeniyle opere edilen hastalar medikal ve cerrahi operasyon ile takip edilen iki gruba ayrıldı. Cerrahi grupta 70 hasta bulunmakta olup bu grupta mortalite oranı %47 idi. Modifiye Bell Sınıflamasına göre 3 evre; doğum haftasına göre NEK gelişimi açısından anlamlı farklılık izlenmedi (p=0.200). Doğum haftası küçüldükçe dren konulma olasılığının arttığı saptandı (p=0.001). Kardiyak anomali varlığında olguların mortalite olasılığı %65, kardiyak anomali olmadığında mortalitenin olmayışı anlamlı bulundu (p=0.001). PDA'sı olmayan olgularda mortalite saptanmazken PDA varlığında NEK olgularında mortalite belirgin şekilde artmış olarak tespit edildi (n= 72; %67) (p=0.005). Mortal seyreden olguların %30'una cerrahi uygulanırken yaşayan olguların da %33'ünde cerrahi öyküsü mevcuttu, dolayısıyla cerrahi tek başına bir risk faktörü olarak saptanmadı (p=0.648). Mortalite sonuçlarının doğum haftası(28 hafta-34 olgu) ve doğum ağırlığı(<1000gr-42 olgu) arasında doğrudan anlamlı bir ilişki saptanmıştır(p=0.001). Mortal seyreden olguların ortalama doğum tartısı 1146 gram iken, mortal seyretmeyen grupta 1476 gram idi. Cerrahi sayısı ile de mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.296). NEK evresi arttıkça anlamlı şekilde cerrahi oranı artmış bulundu (%60)(p-0001). Olguların 56'sı cerrahi girişim (%32) grubunda değerlendirildi. NEK tanılı 27 olguya (%15) yatak başı dren işlemi yapıldı. Toplamda dren konulan olgulardaki mortalite %74

olarak saptanmıştır. NEK nedeniyle cerrahi işlem yapılan 56 olgunın, 7'sine (%10) operasyon öncesinde yatak başı dren yerleştirme işlemi yapıldı. Komplikasyon olarak 23(%41) olguda adezyon gelişirken, 11(%20) olguda ostomi problemleri, 10(%18) olguda yara yeri dehissensi, 6(%10) olguda striktür, 2(%3) olguda anastomoz kaçağı gelişti.

NEK tanılı olguların tanı öncesinde klinik ve kan kültürleri geriye dönük tarandığında; 119 (%68) tanesinde sepsis etkeni saptanmamış olup kan kültüründe üreme saptanmış olup olguların çoğunda (12 olgu,%57'si) gram pozitif etken izole edilmiştir. Cerrahi işlem yapılan bir grup olguda (%14) sadece eksplorasyon ve drenaj harici işlem yapılmazken, diğer grupta (%21) eksplorasyonda tek alanda nekroz ve/veya perforasyon mevcuttu. Diğer grup olan multiple alanda nekroz ve/veya perforasyon içeren olgu serisi ise %61'ini oluşturuyordu. Bir olgu NEK totalis olarak değerlendirildi. Olguların %21'ine rezeksiyon anastomoz ve ostomi açılma işlemi uygulandı. Ostomi kapatılması ise ortalama 5.46 ayda gerçekleştirildi. Değişkenlerle kıyaslama yapıldığında doğum ağırlığına göre dört grupta incelendiğinde striktürlü vakaların %62'sinin 1000 gram altı grupta olduğu görüldü, ancak doğum tartısı ile anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.806). Evre ile cerrahi operasyon gereksinimi arasında (Evre 3 %75, Evre 1 %6) anlamlı ilişki olduğu görüldü (p=0.001) ancak NEK evresi ile striktür varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.387).

SONUÇ: NEK olgularının geriye dönük değerlendirmesinde; doğum ağırlığı, doğum sonrası entübasyon, kardiyak patoloji varlığı ve dren konulmasının mortalite üzerine etkili olduğu; NEK evresi artışı ile cerrahi gerekliliği ve şeklinin, sayısının ve dren konulması ile mortalitede artış olması, doğum ağırlığının tanı gününde etkili olduğu ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: *Nekrotizan enterokolit, peritoneal drenaj, mortalite, striktür, ostomi*

ABSTRACT

DETERMINATION OF PERINATAL RISK FACTORS IN THE PREVENTION OF SURGICAL NECROTIZING ENTEROCOLITIS

Aim: Necrotizing enterocolitis (NEC), particularly when surgical therapy is required, remains a potentially fatal illness. The aim of the study was to determine the predisposing factors related to the development of NEC for preventing mortality and morbidity.

Methods: This is a retrospective study of neonates who were evaluated and treated with the diagnosis of NEC between August 2019 and August2022. Demographic features, perinatal risk factors, associated major cardiac anomalies, the requirement of inotropes, breastfeeding/formula feeding, details of conservative follow-up and surgical interventions, mortality rate, presence of short bowel syndrome, stricture, and ileocecal valve were evaluated.

Results: Patients who were operated for NEC were divided into two groups followed by medical and surgical operations. There were 70 patients in the surgical group, and the mortality rate in this group was 47%. 3 stages according to the Modified Bell Classification; no significant difference was observed in terms of NEC development according to the week of birth (p=0.200). It was found that the probability of placing a drain increased as the week of delivery decreased (p=0.001). In the presence of cardiac anomaly, the mortality probability of the cases was 65%, and in the absence of cardiac anomaly, the absence of mortality was significant (p=0.001). While mortality was not detected in cases without PDA, mortality was significantly increased in cases with NEC in the presence of PDA (n= 72; 67%) (p=0.005). Surgery was performed in 30% of the patients with a mortal course, and 33% of the surviving patients had a history of surgery, so surgery was not found to be a risk factor on its own (p=0.648). A direct and significant relationship was found between the birth week of mortality results (28 weeks-34 cases) and birth weight (<1000gr-42 cases) (p=0.001). While the mean birth weight of the patients with a mortal course was 1146 grams, it was 1476 grams in the non-mortal group.

No significant correlation was found between the number of surgeries and mortality (p=0.296). As the NEC stage increased, the surgical rate increased significantly (60%)(p-0001). 56 of the cases were evaluated in the surgical intervention group (32%). Bedside drains were performed in 27 patients (15%) with a diagnosis of NEC. Mortality was found to be 74% in cases with

drains in total. Bedside drain placement was performed in 7 (10%) of 56 patients who underwent surgery for NEC. As a complication, adhesion developed in 23 (41%) cases, ostomy problems in 11 (20%) cases, wound dehiscence in 10 (18%) cases, stricture in 6 (10%) cases, and anastomotic leakage in 2 (3%) cases. When the clinical and blood cultures of the cases with NEC were screened retrospectively before the diagnosis; Sepsis agent was not detected in 119 (68%) cases, growth was detected in blood culture, and gram positive agent was isolated in most of the cases (12 cases, 57%). While only exploration and drainage was not performed in a group of patients who underwent surgery (14%), the other group (21%) had necrosis and/or perforation in a single area during exploration. The other group, the case series with multiple areas of necrosis and/or perforation, comprised 61% of them. One case was evaluated as NEC totalis. Resection anastomosis and ostomy opening were performed in 21% of the cases. Ostomy closure was accomplished in an average of 5.46 months. When compared with the variables; when examined in four groups according to birth weight, it was seen that 62% of the cases with stricture were in the group below 1000 grams, but no significant relationship was found with birth weight (p=0.806). There was a significant correlation between the stage and the need for surgical operation (Stage 3 75%, Stage 1 6%) (p=0.001), but no significant correlation was found between the stage of NEC and the presence of stricture (p=0.387).

Conclusion: The requirement of inotropes, entubation at first days of life, cardiac comorbidity and applied peritoneal drainage were determined as risk factors for mortality . In addion to Severe stage for NEC and requirement inotropes at first week of life are risk factor for surgical inteventiones. No significant risk factor for stricture development was detected.

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Nekrotizan enterokolit (NEK) hayatı tehdit eden yaygın bir olgudur. Genellikle yenidoğanları etkileyen bir durum ve klinik olarak önemli erken ve uzun dönem sonuçlara sahip olabilir(1). Preterm yenidoğanların hastalığı olan NEK in %5-12 sini çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar oluşturur(2). NEK insidansı % 1-3 olarak bildirilmiştir. NEK 1000 canlı doğumda, 1500 g'ın altındaki prematüre bebeklerde %7'ye ulaşabilir(3). Yetersiz tedaviler ve etkili bir önleme stratejisi olmaması nedeniyle, NEK'li bebeklerin tahminen %20-40'ı ameliyat gerektirir ve %10-30'u nörogelişimsel bozukluk, görme ve işitme bozukluğu, gelişememe, beslenme anormallikleri dahil olmak üzere önemli morbidite yaşar(4).

NEK, hemorajik ve nekrotizan inflamasyon olarak karakterize edilir. Bağırsak duvarının tüm katmanlarında. Bu inflamasyon şiddetine göre sınıflandırılır ve NEK için Bell evreleme kriterleri kullanılarak ilk olarak 1978'de tasarlandı(3). NEK tanısı bu sınıflamada klinik, radyolojik olarak konur; histolojik açıdan veri içermemesine ek olarak. Patolojik verilerin yokluğu nedeniyle klinik ve radyolojik tanı bu hastalığa spesifik değildir(5).

Klasik NEK hastalığının en tipik başlangıç belirti ve semptomları; beslenme intoleransı, enterokolit ve abdominal distansiyondur. Bu belirti ve bulgulara kanlı dışkılama eşkil edebilir. Fizik inceleme sornasında tetkik edilen olgunın direkt grafisinde NEK şüphesi uyandırması gereken erken dönem görüntüleme bulgusu; genişlemiş bağırsak ansları, batında az miktarda gaz ve veya gaz nedeniyle dilate bağırsak anslarıdır. Patognomonik olarak ise pnömotozis intestinalis ve portal vende gaz görülmesi sayılabilir(1).

NEK tedavisinde oral enteral beslenmenin kapalı takibi, gastrik drenaj, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ve intravasküler volüm yükleme tedavileri uygulanır. Birçoğunda ise cerrahi tedaviye gereksinim duyulur(6).

NEK te cerrahi girişimin birincil hedefleri sırasında nekrotik bağırsak segmentlerinin rezeksiyonu vardır. Kalan canlı bağırsak uzunluğunu en üst düzeyde tutmak burada en önemli husus. Tek mutlak operasyon kriteri ise ayakta direkt batın grafisinde pnömoperitonium varlığıdır(7, 8). Maksimal tıbbi tedaviye rağmen klinik kötüleşme ise göreceli bir cerrahi endikasyondur(9, 10). Laparatomi ve/veya dren yerleştirilmesi tedavilerinden fayda görecek olguları belirlemede, bağırsak nekrozunu öngörmede kullanılan görüntülemeler, laboratuvar parametreleri sınırlı güvenilirliğe sahiptir(11).

NEK i önleme amacıyla yapılan çalışmalarda beslenme stratejileri öncelikli olarak denenmiş. Anne sütü öncelikli beslenmenin 6-10 kat azalttığı gösterilmiş(12, 13). Beslenme intoleransı gelişen, gastrik rezidüsü anlamlı miktar ve uygunsuz içerikte olan olgularda enteral beslenmeyi tamamen kesmek yerine minimal enteral aralıklı beslenme denenmesi önerilmiştir(14). İmmun besin destekleri ile NEK gelişimi önlenmeye çalışılmıştır. Bunlara örnek olarak Epidermal büyüme faktörü ve poliaminler, glutamin, arginin, omega-3 yağı gibi bağırsak adaptasyonunu desteklemesi açısından örnek verilebilir(15, 16). Son yıllarda ise probiyotikler deneme aşamasında kullanılmaktadır. Bu konuda kombine kullanılan probiyotikler tekli kullanıma göre daha etkili olmakla beraber NEK görülme sıklığını ve NEK sebebi ile ölümleri azalttığı düşünülmekte(17).

NEK in maliyetinin yüksek olması, patogenez ve etyolojisinin tıpta ve teknolojideki gelişmelere ve tüm çalışmalara rağmen tamamen aydınlatılamaması, başlangıç bulgularının hafif ve hastalığa özgü olmaması, erken tanı için laboratuvar parametre ya da radyolojik göstergenin olmaması, geç tanı aldığında çoğunlukla cerrahi tedavi gerektirmesi ve prognozunun kötü olması, kısa ve uzun dönemde ciddi komplikasyonlarının gelişmesi nedeniyle NEK risk faktörlerinin saptanması, risk skorlarının yapılması önemlidir(18).

Risk faktörleri araştırılırken prematürite, düşük doğum ağırlığı ve beslenme şekli çalışmaların ortak konusu olduğu görülmektedir(19, 20). Bunun haricinde hipoksik iskemik hasar,

perinatal asfiksi, umbilikal kateter varlığı, siyanotik kalp olgulıkları, mezenter kan akışını azaltıcı ilaçlar, anemi, şok, trombositoz, patojenik bakterilerle kolonizasyon, patent duktus arteriozus (PDA), inflamatuar mediatörler, polisitemi gibi pek çok faktör ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4, 21, 22).

NEK nedeniyle takibe alınan olguların ciddi uzun vadeli komplikasyonları arasında büyüme gelişme geriliği, striktür, kısa bağırsak sendromu ve nörogelişimsel gerilik sayılabilir(23, 24).

Bu nedenle çalışmamızda Ağustos 2019- Ağustos 2022 tarihleri arasında , Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım servisinde NEK öntanısı ile takip edilen, medikal ve/veya cerrahi tedavi uygulanan olguların dosyaları geriye dönük olarak incelenerek NEK izlemindeki kişisel verilerimizin aktarılması planlanmıştır. Risk faktörlerinin geriye dönük gözden geçirilmesi, riskli bebeklerde uygun yaklaşımların planlanması, cerrahi tedavi gerektiren olguların tespiti ve izlemindeki farklılıkların belirlenmesi bu çalışmayla amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.NEKROTİZAN ENTEROKOLİT TANIMI

NEK yenidoğanların en öncemli gastrointestinal acili olup kısa bağırsak sendromunun en majör nedenidir(1, 25). Nekrotizan enterokolit öncelikle bir prematüre yenidoğan olgulığı olup, gastrointestinal traktın inflamasyonu ve bağırsak duvarının bakteriyel translokasyonu ile sonuçlanan bir olgulık sürecidir(26-28). Multifokal kanamalar, ülserasyonlar ve nekrozlar şeklinde kendini gösterdiği gibi gastrointestinal sistemin bazı kısımlarını tutup sınırlı bir klinik gösterebilir(28).

2.1.1.NEKROTİZAN ENTEROKOLİT TARİHÇESİ

1823 te Pariste, gastrointestinal mukozal membranda gelişen anatomik karakteristik özellikleri tanımladığı yakın izlem sonuçları ile Charles Billard ödül kazandı. Bu gözlem sonuçlarını ise 'De la membrane muqueuse gastro-intesti-nale dans l'état sain et dans l'état inflammatoire' isimli kitabında topladı(29).

Helsinki Çocuk Hastanesi müdürü olan Arvo Ylppö Almanya'nın pretermler için ilk özel bakım ünitesini organize ederek 1912 den 1920 yılları arasında nekrotizan enterokoliti tanımladı(30).

Paris(1928) ve Viyana'da(1850) ilk olarak görülmüş ve akabinde Zürih'de (1944) görülmesi üzerine nazokomiyal bir enfeksiyon olarak kabul edilmiştir. Klinik ve pato-anatomik olarak 1952 de ilk olarak Schmidt ve Quaser tarafından tanımlandı(31).

Modern yenidoğan yoğun bakımının ortaya çıkmasından önce, prematürelerin hayatta kalımının az olması nedeniyle NEK de nadir bir klinik olarak görüşmekte idi.

İlk olarak 1899 da Hahn tarafından laparatomi sırasında pnömotozis intestinalis farkedildi(32). 1951 de ise direkt grafide Arthur Stiennon tarafından tanımlandı(33).

Şekil 1.NEK tarihçesi(34).

Table 1. Clinical series on preterm infants since Willi, with major suggestions for the pathogenesis of NEC

Proposed pathogenesis	Year	First author	Site	Cases n	AC	Ref.
Nosocomial infection	1944	Willi	Zurich	62	no	[7]
Air dissection at mesenteric root	1951	Stiennon	Ann Arbor	2	no	[16]
Endemic infection, probably virus	1952	Schmidt,	Graz, infants born 1948–1950	(85)	no	[8]
		Quaiser		73		[9]
Cluster within 53 days	1953	Refinetti	São Paulo	9	no	[23]
House endemy, viral	1955	Köttgen	Mainz	?	no	[24]
Endemic, ischemia,						
Shwartzman reaction	1959	Rossier	Paris Hérold	15	no	[25]
Noninfectious etiology, systemic hypoxemia	1961	Singleton	Houston	10	t.n.s.	[26]
Pseudomonas infection	1963	Waldhausen	Indianapolis	6	no	[27]
Reaction to endotoxin and deficient lysozyme;	1964	Berdon	New York Babies, four	(21)	no	[18]
intestinal ischemia; injury + bacteria + feeds	1965	Mizrahi	reports, infants born	(18)	t.n.s.	[28]
	1967	Touloukian	since 1955	(25)	no	[29]
	1975	Santulli		64	t.n.s.	[30]
Mesenteric ischemia, DIC	1969	Wilson	Los Angeles Children's	16	t.n.s.	[31]
Circulation like reflex in diving mammals	1969	Lloyd	Detroit	87	no	[32]
Decreased mesenteric flow, umbilical/aortic	1969	Stevenson	Seattle, four reports, infants	(21)	no	[33]
catheters create spasm	1970	Hopkins	born since 1962	(13)	t.n.s.	[34]
	1971	Stevenson		(38)	no	[35]
	1971	Bell		43	no	[36]
Salmonella cluster	1972	Stein	Johannesburg	11	no	[37]
Endemic in summer, no agent found	1974	Virnig	St. Paul	21	t.n.s.	[38]
Formula feeding, DIC, umbilical artery catheter	1975	Frantz	Minneapolis	54	no	[39]
Hyperosmolar feeding	1975	Book	Salt Lake City	16	no	[40]
Patent ductus arteriosus	1976	Siassi	Los Angeles USC	1	no	[41]
Gas-gangrene due to *Clostridium perfringens*	1976	Volsted Pedersen	Copenhagen	13	yes	[42]
Clustering: enteric transmissible agent	1977	Book	Salt Lake City	74	no	[43]
Etiology, pathophysiology unclear: staging	1978	Bell	St. Louis Children's	48	yes	[19]
Clostridia infection in most severe cases	1978	Kosloske	Albuquerque	17	yes	[44]
Indomethacin	1981	Nagaraj	Louisville	21	no	[45]
Intestinal flora changed by antibiotics	1982	Lawrence	Brisbane	2	no	[46]

AC = Anaerobic culture from blood or peritoneal fluid; no = no cultures reported; t.n.s. = technique not stated; DIC = dissemi-

Portal vende gaz ilk olarak Wolfe ve Evans tarafından tanımlandı(35). 1978 de Bell ve arkadaşları Walsh tarafından daha da alt bölümlere ayrılan üç evreyi tanımlamak için tarihsel, klinik ve radyografik verileri birleştirdi(36). Gangrenöz değişiklikler, peritonit ve perforasyonu saptamak için parasenetz ve lavaj önerildi(37).

1980 lerde Lucas ve Cole retrospektif çalışma ile anne sütü ile enteral beslenmenin NEK insidansını azalttığını gösterdi(38).

1980 ve 1990 larda hipokalorik trofik beslenme şekli ile NEK in azaldığı; bununla beraber azalmış hiperbilirubinemi ve prematüre osteopenisi nedeniyle avantaj sağlamıştır(34).

2003 te Berset ve arkadaşları hipokalorik beslenmeyle 10 gün full enteral beslenmenin geciktirilmesinin NEK olasılığını azalttığını gösterdiler(39). Bu durum olgularda artmış olgune enfeksiyonu, uzun süreli intravenöz kateterizasyon ihtiyacı ve hiperalimental aktiviteye neden olmakta(34).

Günümüze kadar NEK i önlemek ve kliniğini hafifletmek adına çeşitli klinik ve hayvan çalışmalarına devam edilmiştir.

2.1.2.NEKROTİZAN ENTEROKOLİT EPİDEMİYOLOJİSİ

NEK insidansı 1000 canlı doğumda 1 dir. Öncelikli olarak prematüre yenidoğan olgulığı olarak bilinir. Nekrotizan enterokolit çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde %10 a kadar varan artmış insidans ile görülebilir(40).

Gelişmiş ülkelerde NEK insidansı %2 nin altında iken <1500 gram altındaki bebeklerde %9 kadar 5 kat artmış riske sahip olabilir(41).

Tüm NEK vakalarının yalnızca %7 ila %13'ünün zamanında doğmuş bebeklerde meydana geldiği tahmin edilmektedir(42, 43). Kliegman ve Fanaroff NEK'li 123 olgunın ortalama gebelik yaşının 31 hafta (ortalama doğum ağırlığı, 1460 g) olduğunu bildirmiştir(44).

Nekrotizan enterokolitte genel olarak mortalite oranı %30 olarak bilinmektedir(45-47). Mortalite oranı 1000 gram altındaki etkilenen bebeklerde %35-50 olarak artmıştır(48).

Coğrafi olarak bazı bölgelerde artmış oranlarla rapor edildiği görülmektedir. Özellikle kentsel bölgelerde kırsal alanlara göre daha fazla olduğu belirlenmiştir (49, 50).Esas olarak coğrafi konumdan bağımsız şekilde NEK insidansının prematürelik derecesine ve doğum ağırlığına göre değiştiği aşikardır(42).

NEK yenidoğan döneminde görülen bir kliniktir. Postnatal ilk üç ayda gelişebileceği gibi, sıklıkla yaşamın ilk 2-3. haftasında görülmektedir(38, 51). Enteral beslenme ile ilişkili olduğu düşünülen NEK tablosunun enteral beslenmeyen yenidoğanlarda nadir gelişir. Anne sütü ile beslenenler ise mama ile beslenenlere göre 3-10 kat daha az riske sahiptir(38).

Nekrotizan enterokolit sıklığı ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bazı çalışmalarda siyahi bebeklerde daha sık görüldüğü gösterilse de bu durumun siyahi ırkta prematüre doğum sıklığının fazla olması ile ilişkilendirilmiştir. Bunun yanında mortalitede anlamlı bir durum göze çarpmaktadır; siyahi ırk ve erkek bebeklerde daha fazla ölüm oranı gösterilmiştir(52-54).

Term yenidoğanlarda NEK çok sık görülmemekle beraber tüm NEK olgularının %10 unu oluşturur. Prematürelere göre etyolojide farklılıklar gösterir. Genelde respiratuar distress sendromu, perinatal asfiksi, majör kardiyak anomali, geçirilmiş cerrahi, polisitemi gibi sebepler eşlik eder(55).

2.1.3.NEKROTİZAN ENTEROKOLİT PATOFİZYOLOJİSİ

NEK patofizyolojisinde yaygın risk faktörleri arasında düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyonel yaş, koryoamniyonit, mekanik ventilasyon ve daha birçokları yer alır. Bunun dışında genetik yatkınlık, immatür bağırsak, anormal mikrobiyal kolonizasyon faktörleri de NEK patofizyolojisine dahil edilmiştir. Gözlemsel ve deneysel çalışmalara rağmen halen daha NEK patofizyolojisi net aydınlatılamamıştır(1, 56-58).

Klasik NEK pathofizyolojisinde; intestinal immaturite, gastrointestinal traktta inflamasyon ve mikrobiyal kolonizasyon (disbiyozis) 3 sac ayağını oluşturur(1). Prematüre bebeklerde bariyer işlevi, dolaşım düzenlemesi, motilite, sindirim ve emilim ve bununla ilintili olarak bağışıklık savunmaları olgunlaşmamıştır(59, 60). Klasik NEC, serum sitokinleri ve aşırı inflamatuar yanıtlarla ilişkili görünmektedir.kemokinler, özellikle IL-8 önemli ölçüde yükselmiştir (61). Olguda niceliksel olarak yüksek olan ve potansiyel olarak kullanılabilecek diğer faktörler NEK için biyobelirteçler arasında yer alabilir. Bunlardan bir kısmı da claudin 3 (sıkı bağlantı proteini) , epitel hücreleri tarafından üretilen bağırsak yağ asidi bağlayıcı protein ve inflamatuar hücrelerin ürünü olan fekal kalprotektin (60).

2.1.3.1.Sitokinler ve İnflamatuar Mediatörler:

Bakteriyel disbiyozis sonucunda bu bakterilerden gelen endotoksinler, bağırsak epitel hücrelerinde bulunan Toll benzeri reseptör 4'e (TLR4) bağlanarak patojen ilişkili moleküler patern reseptörlerini (PAMP) aktive eder. Bunun sonucunda koruyucu faktör olan bağırsak bariyeri dağılır ve bakterilerin translokasyonuna fırsat oluşur(62, 63). Bu süreç daha sonra lamina propriyada yoğun bir inflamatuar cevaba yol açar.

Tümör nekroz faktörü-alfa'nın (TNF-α), interlökin-1β (IL-1β) ve diğer inflamatuar sitokinler buna aracılık eder. Bağırsaktan ayrıca trombosit aktive edici faktörü (PAF), endotelin-1 (ET-1) ve nitrik oksit (NO) gibi vazoaktif maddeler salınır(4).

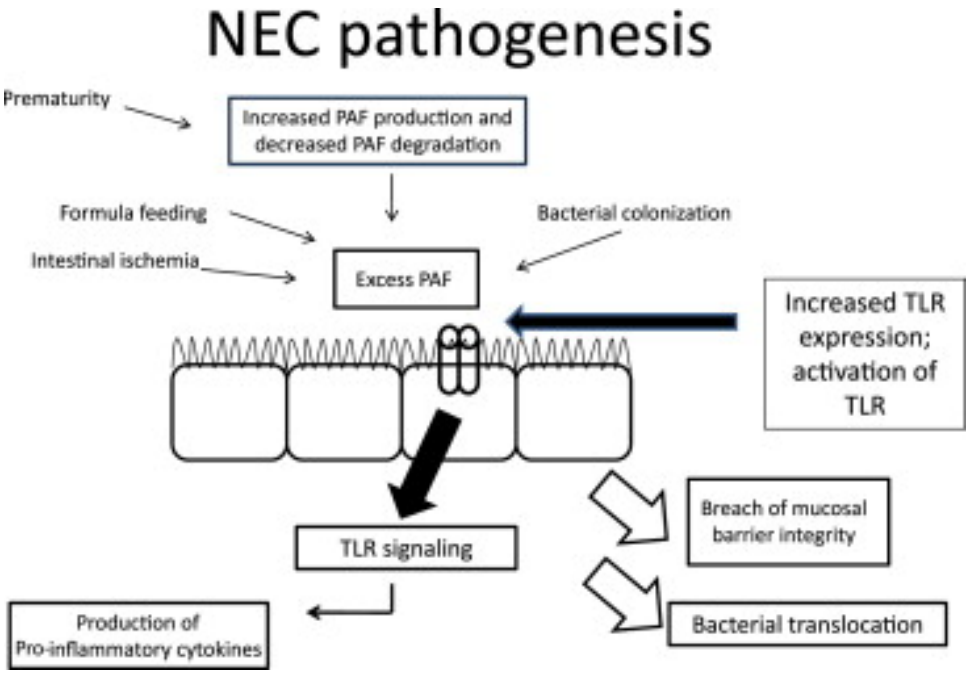
2.1.3.2.Nitrik Oksit(NO):

Bağırsakta oluşan inflamasyon ayrıca kompleman sistemini ve pıhtılaşma kaskadını da aktive eder. Bu sistemlerde rol alan lökositler ve trombositler endotelde yaralanmaya yol açarak, ince bağırsağın mikrovasküler yapısında kan akışını engeller ve doku hasarına neden olur. Bu nötrofiller ve trombositlerden kaynaklanan endotel hasarı sonucu vazorelaksasyon için gerekli olan NO üretimi de bozulur(64, 65).

NO, sitokinler ve prostoglandinlerin salınımı ile ciddi bir inflamatuar yanıt tetiklenir ve pro-inflamatuar başka sitokinler salınır. NO, süperoksit ile etkileşime girer ve potent bir oksidan olan peroksinitrit oluşur(66). Bu oluşan oksijen radikali enterositlerin proliferasyonunu ve enterosit migrasyonuyla mümkün olan epitelyal onarımı engellediği gibi enterositte apoptozise ve nekroza yol açar(63).

Doku hasarı ve tamir mekanizmaları arasındaki dengesizlik NEK klniğini ve bu inflamatuar kaskadın aktifleşmesini açıklar. Kısır döngü olarak sepsis ile sonuçlanan bakteriyel translokasyon daha fazla epitel hasarı ve sonucunda perforasyona neden olarak ölüme yol açar(63).

Şekil 2. NEK patolojisi üzerine etkili faktörler ve aktive edilen TLR(67).



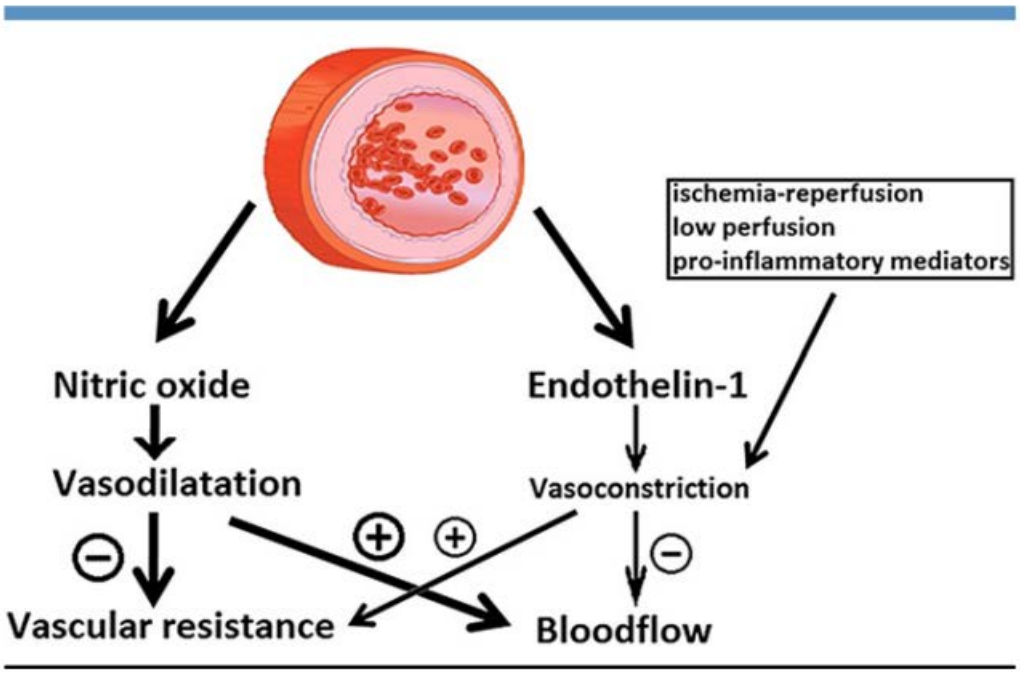
2.1.3.3.Toll Benzeri Reseptör (TLR-Toll Like Reseptör):

Prematüre bebek bağırsağı, bağırsak epitelinde yüksek TLR4 ekspresyonu ile karakterize edilir(68). TLR'ler mikrobiyal bileşenlerin spesifik modellerini tanıyarak doğuştan gelen bağışıklığın aktivasyonunda temel bir rol oynar(69). TLR4, gram-negatif bakteriler üzerinde lipopolisakkaritler tarafından aktive edilir(68). Bu aktivasyon sonucunda mukozal bariyer hasarına ve bozulmuş bağırsak onarımına neden olur(70). Böylelikle bakteriyel translokasyon, bağırsak iskemisi ve soncuunda NEK tablosunun gelişmesine yol açar(71). TLR4 probiyotik bakteriler tarafından inhibe edildiği gibi bu bakteriler tarafından TLR945 aktive edilir. Böylelikle fiziksel mukozal bariyerde görev alan goblet hücre diferansiyasyonu engellenir (72).

2.1.3.4.Azalmış Bağırsak Kan Akımı:

NEK genellikle yetersiz kan akımı ile karakterize bağırsak bölümleri ile karakterizedir. Genel olarak neonatal hipoksi ve exchance ile ilişkilendirilmiştir (73). Kan akımındaki yavaşlama ve mikrosirkülasyondaki düzensizlik ile inflamatuar kaskad kolaylaşır, sonucunda intestinal hasar meydana gelir(74)

Şekil 3.NEK patofizyolojisinde vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon mekanizması(74).



2.1.3.5.İmmatür Bağırsak Motilitesi:

Prematüre bebekler term bebeklere kıyasla azalmış bağırsak motilitesi ve sindirim kabiliyetine sahiptir. 2. Trimesterde başladığı gösterilen bu motor kabiliyetin 3. Trimesterde tamamlandığı bilinmektedir(75).

Prematüre bebeklerde bağırsak duavrı kas tabakasındaki yetersizlik ve azalmış motor aktivite nedeniyle bağırsak transit zamanı gecikebilir. Bu nedenle genelde mekonyum deşarjı 48. Saatten sonra olmaktadır(76).

Fetal hipoksi ve perinatal asfiksi de bu intestinal hipomotilite sebebi olarak gösterilmiştir(77). Bu hipomotilite ve ek olarak prematüre bebeklerdeki emme fonksiyonundaki gerilik nedeniyle sindirilemeyen besinler bağırsak lümeninde bakteriyel aşırı çoğalmaya, mukozal hasara ve bunun sonucunda bakteriyel translokasyona neden olur(27, 52).

2.1.3.6.İmmatür Bağırsak İmmünitesi:

NEK patogenezinden sorumlu mediatörler trombosit aktive edici faktör(PAF), TNF-alfa ve interlökinlerdir(IL1,6,10,12,18). Ancak bu inflamatuar yanıtnötrofillerden proteaz ve oksidan maddelerin salınıp doku hasarı oluşturmasına neden olur (78, 79).

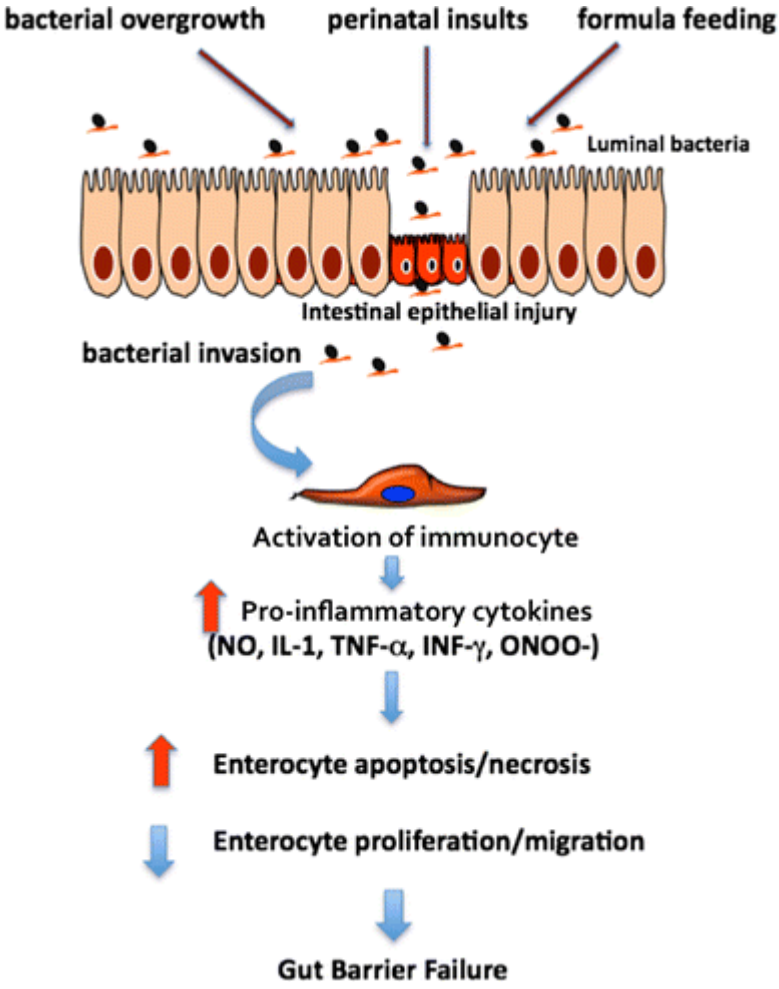
Bazı araştırmalarda immatür enterositlerin patojenik uyarı karşısında inflamatuar yanıt vermeye eğilimli olduğu gösterilmiş. Bu değişiklikte NF-κB inhibitörü eksikliği nedeniyle NF-κB aktivitesinde artış ve bunun sonucu artmış proinflamatuar yanıt ve hücresel hasarın oluştuğu gösterilmiştir(80).

2.1.3.7.Bakteriyel Disbiyozis (Anormal bakteriyel çoğalma):

Bağırsak lümeni içerisindeki normal flora bakterileri ile vücudun defans sistemi simbiyotik bir ilişki içindedir. Probiyotik bakteriler olarak bilinen bu flora üyeleri enterosit proliferasyonunda, mukozal bariyer oluşturmada, yağ asitleri salınımını indüklemede, anjiogenezde, patolojik mikroorganizmaların çoğalmasını engellemede görevlidir(81).

Bu patolojik ve flora bakterileri arasındaki dengenin nazokomiyal flora, kullanılan antibiyoterapiler, sepsis gibi nedenlerle bozulması sonucu artmış bağırsak inflamasyonu oluştuğu düşünülmekte. Çalışmalarda Enterobacterriaceae ile kolonizasyonun anormal olduğu, erken dönemde dışkıda gösterilen Clostridium Perfringens ile kolonizasyonun daha sonraki NEK tablosu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(82).

Şekil 4.NEK patogenezinde salınan inflamatuar sitokinler(83).



2.1.3.8.Hipoksik İskemik Hasar:

NEK kliniği geçirilmiş cerrahi, majör kardiyak patolojilerin varlığı, hipoksik iskemik ollay, polisitemi veya intrauterin gelişme geriliği ile ilişkili görülmüştür. Bu faktörlere genel olarak göz atıldığında azalmış bağırsak kan akımıdan kaynanlanan bir sonuç olarak NEK karşımıza çıkmakta.

Özellikle term bebeklerde hipoksi sonucu özellikle hipoksiye hassas olan terminal ileum bölgesinde gelişen hasar nedeniyle; NEK in hipoksik zeminde geliştiği desteklenmektedir(84).

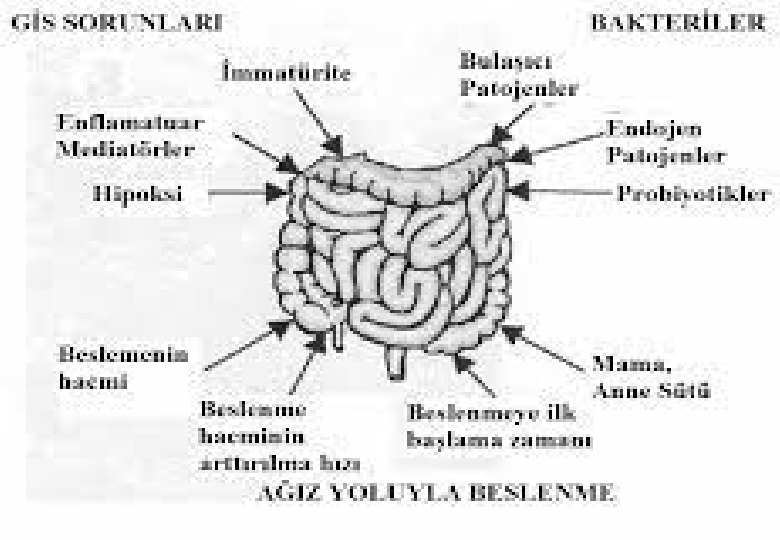
Prematüre bebekler vasküler rezistansı sağlayan sistemin immatüritesi sonucunda hipoksi ve intestinal iskemiye daha duyarlıdır. Endotelin-1 salınımına oranla NO salınımının fazlalığı nedeniyle vasküler direnç düşüktür(85).

Yenidoğanlarda hipotansiyona karşı regülatuar cevap bozuk olduğu için hipoksi gelişir. Hipoksi ise Endotelin-1 salınımını arttırır, iskemi ve reperfüzyon endotel kaynaklı vazodilatatör olan e-NO salınımını bozar(85).

2.1.3.9.Enteral Beslenme:

Yenidoğanda anne sütü ile beslenme yenidoğan ve çocuk sağkalımı için önemli bir müdahale olarak görülmektedir (86). ABD de yetersiz emzirme nedeniyle NEK, otit ve alt solunum yolu enfeksiyonları sık görülüyor(87).

Şekil 5. NEK' e etkili faktörler.



Anne sütünün faydaları bakterisidal ve immünomodülatör özellikleri kazandıran biyoaktif maddeler nedeniyle olduğu savunulmakta. Anne sütü, prematüre bebeklerde iyileşmiş nörogelişimsel sonuçlar, azalmış yenidoğan yoğun bakım yatışı, prematüreliğin komplikasyonlarında azalma, azalmış sepsis ile değerli bir koruyucu faktördür(88).

Anne sütü alını NEK insidansını ve şiddetini azaltabilir. Bununla beraber anne sütü ve formüla beslenme karşılaştırıldığında anne sütünün koruyucu olduğu ortaya konulmuştur(89).

Anne sütü içinde bulunan ve antimikrobiyal özellikleriyle bilinen laktoferrin peynir altı suyunda da bol miktarda bulunur ve NEK i önlemede etkilidir. İnsan laktoferrininin sığır laktoferrini (BLF) ile %69 benzerliği vardır. Ancak sığırlarda çok daha düşük konsantrasyona sahiptir(90). Hayvan çalışmaları göstermiş ki laktoferrin, proinflamatuar kaskadın aktivasyonuna müdahale ederek bağırsak iltihabını ve NEK'i önleyebilir. Toll benzeri bağlantılarda LPS ile rekabet edebilir(91).

Anne sütü oligosakkaritleri annenin genetiği ve laktasyon evresine göre değişen, insan sütünün önemli bir biyoaktif bileşenidir. Doğumdan sonraki ilk haftada bağırsak lümenindeki mikrobiyomu oluşturmak üzere; iyi bakteriler için besin substratı oluşturur ve fukosiltransferaz artışını indükler(92). Kolostrum da bulunan oligosakkaritler ayrıca inflamatuar yanıtı hafifleterek ve bağırsakların olgunlaşmasını teşvik ederek koruyucu görev alabilir(93).

2.2.NEK TANISI

NEK tanısı klinik ve radyolojik özelliklerin belirlenmesi ile konulur. Bu konuda günümüzde Modifiye Bell kriterleri kullanılmaktadır. 1973 yılında bu evreleme ilk kez Bell tarafından tanımlanmıştır.

Modifiye Bell kriterlerinde farklı olarak Evre 1B de rektumdan kırmızı kan gelmesi; Evre 2A ve 2B ayrımında ise asit ve portal vende gaz mevcut ise orta şiddette hastalık olan 2B, 3Bli olgularda ise pnömoperitoneum tanımlandı. Modifiye Bell ile kriterlerdeki artış nedeniyle olduğundan fazla ya da az sayıda vaka tanımına yol açabilmektedir(94).

Klinik prezentasyonda çok çeşitli klinik belirtiler görülebilir. Abdominal distansiyon bunların başında gelir. Buna ek olarak beslenmenin gastrik retansiyonu(kirli rezidü), kanlı gaita örnek

verilebilir. NEK ayrıca apneli bir yenidoğan sepsisinden ayırt edilemeyebilir. Bradikardi, letarji, vücut ısısında düzensizlik, peritonit ve şok bulguları sepsis ile NEK için ortak bulgulardır(95).

Şekil 6. Modifiye Bell Sınıflaması (22).

	İntestinal bulgular	Sistemik bulgular	Radyolojik bulgular	Tedavi
Evre IA (NEK şüphesi)	Belirgin residü Hafif distansiyon Bulantı Gaitada gizli kan	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	Normal veya Hafif dilatasyon	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik Üç gün boyunca kültür
Evre IB (NEK şüphesi)	Rektumdan açık kırmızı kanama	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	Normal veya Hafif dilatasyon	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik Üç gün boyunca kültür
Evre IIA (Kesin NEK) Hafif vaka	Belirgin residü Hafif distansiyon Gaitada gizli kan Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 7-10 gün Üç gün boyunca kültür
Evre IIB (kesin NEK) Orta vaka	Belirgin residü Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal sellülit veya sağ-alt kadranda kitle	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji Hafif metabolik asidoz Hafif trombositopeni	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Asit	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 14 gün Üç gün boyunca kültür Asidoz için bikarbonat
Evre IIIA (İleri NEK) Barsaklar sağlam	Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal sellülit veya sağ-alt kadranda kitle Generalize peritonit	Hipotansiyon Belirgin Apne Bradikardi Metabolik ve solunumsal asidoz DIC Nötropeni	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 14 gün Üç gün boyunca kültür Asidoz için bikarbonat 200 cc/kg/gün sıvı İnotropik ajanlar (dopamin ve dobutamin)
Evre IIIB (İleri NEK) Barsak perforasyonu	Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal sellülit veya sağ-alt kadranda kitle Generalize peritonit	Hipotansiyon Belirgin Apne Bradikardi Metabolik ve solunumsal asidoz DIC Nötropeni	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit Pnömoperitoneum	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 14 gün Üç gün boyunca kültür Asidoz için bikarbonat 200 cc/kg/gün sıvı İnotropik ajanlar (dopamin ve dobutamin) Cerrahi tedavi

Radyolojik incelemede dilate bağırsak ansları, pnömotozis intestinalis, portal vende gaz ve hastalık şiddeti arttığında perforasyona ikincil olarak diyafram altı serbest hava(pnömoperitoneum) görülebilir. Batında bağırsak gazının olmayışı sessiz batın olarak nitelendirilmekle beraber NEK kliniğinde görülebilen radyolojik bulgulardan birisidir(96).

Sistemik bir dolaşım bozukluğu sonucunda artmış metabolik asidoz kan gazında saptanabilir. Buna ek olarak tam kan sayımında lökositoz ya da lökopeni görülenilir. Trombosit sayısındaki ani kötüleşme kliniğin ciddiyeti ile ilişkili görülür(97).

NEK kliniğinde artmış proinfalmatuar sitokinler laboratuar olarak anlamlı görülmektedir. Bunların arasında İnterlökin 6, interlökin 8, 10, CRP, prokalsitonin yer almaktadır(98).

Fekal kalprotektin bağırsak iltihabının bir göstergesi olup, spesifitesi yüksektir. Hücre lizisi sonrası enterositlerden salınan I-FABP ptoteini kana salınır ve NEK li bebeklerde yüksek olduğu izlenmiştir(99).

2.3.NEK TEDAVİSİ

2.4.1.Medikal Tedavi

NEK li olgularda birincil olarak destekleyici tedavi verilir. Öncelik bağırsakların dinlendirilmesi üzerinedir. Enteral beslenmenin kapatılması, gastrilk dekompresyon, intravenöz sıvı tedavisi ve parenteral beslenme desteği ilk etapta verilecek tedavinin kapsamıdır(40). Birbirine üstünlüğü gösterilmemiş antibiyoterapi kombinasyonları da bu tedaviye eklenebilir. Hastanın kliniği belirdiğinde gram pozitif ve negatif etkili antibiyoterapi başlanırken kimi uygulamada anaerob bakterilere de etkili antibiyoterapi eklenerek geniş spektrum elde edilmektedir(100).

Destekleyici tedavi kapsamında yeni ürünler keşfedilmese de hastanın kliniğine göre yeterli oksijen desteğinin invaziv ya da non invaziv şekilde verilmesi, sıvı replasmanı, gerekli ise kan ürünü replasmanı ve semptomlara göre vazopresör infüzyonu desteği planlanır(17, 40).

Hastanın tanısı konulduktan sonra izleminde ağrıyı kesmek hedefler arasındadır. Fentanil ve morfin bu anlamda kullanılacak ilaçlardandır(101).

Her ne kadar erken dönemde beslenme planlanmış olsa da yenidoğan takibinde; NEK sürecinde bağırsak istirahati için intravenöz sıvı tedavisi ve parenteral nutrisyon desteği öneriliyor(102).

2.4.2.Cerrahi Tedavi

NEK li yenidoğanların %50 sinde cerrahi operasyon gerekebilmektedir. Peritoneal lavaj sonrası batın içeriğinden gaita bulaşlı mayi gelişi de cerrahi endikasyonlar arasında sayılır. (103). Ancak NEK tedavisinde mutlak cerrahi endikasyon pnömoperitoneumdur(10). Kimi cerrah minimal girişim tercih edip yatak başı peritoneal drenaj işlemi gerçekleştirirken, kimisi tüm bağırsakları eksplore etmenin daha anlamlı olduğu kanaatindedir. Cerrahi işlem tipine göre mortalite soncularında anlamlı fark görülmez iken cerrahi işleme rağmen sürecin devam ediyor oluşu cerrahi kararı zorlaştırmaktadır(17).

Hangi yenidoğanın cerrahi operasyona alınacağı konusunda bariz bir perforasyon yoksa cerrahlar arasında ortak bir fikir yoktur. Sabit bağırsak loop'unun görülmesi ya da şiddetli trombositopeni gibi kliniğe ek olarak hasta gözleminde belirlenen değişiklikler de rölatif cerrahi endikasyonlardan sayılabilir(104).

Geleneksel yaklaşım nekrotik bağırsak segmentinin rezeksiyonu ve ostomi açılmasıdır. Nekrotik bağırsak segmenti sınırlı alanda ise ve batın içi temiz görünümde ise primer anastomoz da tercih edilebilir. Bu durumda karar vermek kolay olabilir ancak NEK totalis söz konusu olduğunda dolaşımı kötü, nekrotik tüm bağırsak segmentlerinin rezeke edilmesi çoğu zaman hayatla bağdaşmayacağından dolayı ikincil bakış (second look) dediğimiz prosedür uygulanır. Canlı bağırsak segmenti için klipsle ve bırak (clip and drop) yöntemi kullanılarak sekonder cerrahi girişimlerde kalan bağırsak dokusu tekrar değerlendirilebilinir(105).

Peritoneal drenaj ise başlarda geçici bir tedavi olarak çok düşük doğum ağırlıklı ve genel durumu cerrahi operasyon için elverişli olmayanlarda tercih edilmiştir. Ancak yapılan bir çalışmada drenaj işlemi sonrası kliniği gerileyen hastaların operasyon gerektirmediği gösterilmiştir(106). Aynı zamanda laparatomi ve drenaj arasında mortalite açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir(11).

Geleneksel yöntemde rezeksiyon anastomoz ve ostomi açılması yapılır iken, primer anastomoz ile kıyaslandığında komplikasyonlar ve ölüm oranları arasında farklılık görülmemiştir(107). Ancak randomize kontrollü çok sayıda bu veriyi destekleyecek çalışma

olmadığından primer anastomozun sınırlı sayıda stabil olguda yapılması daha uygun görünmektedir(108).

Uzun bir bağırsak segmenti NEK'ten etkilenmiş ise rezeksiyon yapmak yerine; proksimal jejunostomi açılarak distal bağırsağın gaita ile teması kesilir. Hastayı stabilize etmek için bir kurtarma prosedürü olarak görülmektedir(108, 109).

2.4.NEK KOMPLİKASYONLARI

NEK komplikasyonları kısa ve uzun vadede hastanın yaşam kalitesini etkileyen en önemli ve en sık görülen durumlardır. Komplikasyonlar nedeniyle uzun süren hastane yatışı, tekrarlayan ameliyatlar ve uzun süreli hastaların yakın takip ve tedavi ihtiyacı hastalığın maliyetini önemli ölçüde arttırır(110).

Bunların içinde kısa bağırsak sendromu, ostomiye bağlı komplikasyonlar, striktür, yara yeri dehissensi, adezyonlar ve hepatikobiliyer problemler sayılabilir (111, 112). Enterostomi komplikasyonları %50 yi bulurken; bu komplikasyonlar arasında sıvı elektrolit kayıpları, retraksiyon, prolapsus, insizyonel herniler ve yara yeri enfeksiyonları sayılabilir (100, 113).

Striktür uzun dönem komplikasyonlarından biridir. Hastanın NEK takibi sonrasında geç enteral beslenmeye geçişi bunda etkilidir. En sık inen kolonda görülürken ikinci sıklıkta transvers kolonda izlenir. (5, 114)

Adezyon batın cerrahileri sonrasında sık görülmekle beraber en sık ince bağırsak obstruksiyonu geliştirir. NEK li olgularda adezyon sıklığı %10 olarak saptanmıştır(114).

Büyüme gelişme geriliği de uzun dönem sonuçlarından olup, NEK ten etkilenmiş bağırsakların fonksiyonunu kaybetmesi ve bu süreçte enteral beslenemeyen hastada özellikle cerrahi operasyon öyküsü olanlarda kaçınılmazdır(114, 115).

Her ne kadar mortalite ön planda odaklanılan problem olsa da, hayatta kalan NEK popülasyonunda nörogelişimsel bozulma dikkati çekmiştir. İlk üç yıllık takiplerinde vakaların yarısı normal izlenirken; sonrasında sosyal beceriler, işitme, konuşma ve motor becerilerde gerilik ortaya çıkmakta(116, 117).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Yenidoğan Ünitesi ve Çocuk Cerrahisi'nin beraber izlediği Ağustos 2019 ile Ağustos 2022 tarihleri arasında nekrotizan enterokolit tanısı konarak tedavi edilen olguları kapsamaktadır. Çalışma öncesinde Ankara Şehir Hastanesi 2 nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.08.2022 tarihli E2-22-2205 nolu etik onay alındı (Ek-1)(Ek-2). Geriye dönük olarak incelenen olgu dosyaları neticesinde, izlem ve takip süresince medikal tedaviye ek olarak cerrahi tedavi yapılması gereken olgular demografik özellikleri, klinik ve laboratuar bulguları, perinatal risk faktörleri değerlendirilerek medikal ve cerrahi grup olarak iki grupta değerlendirildi. Cerrahi NEK grubundaki olgular diğer grupla karşılaştırılarak olası risk faktörleri araştırıldı.

İzlem süresince beslenme intoleransı, kirli rezidü, batın distansiyonu ve kanlı gaita nedeniyle tarafımıza danışılan NEK öntanılı 200 olgu değerlendirildi. Klinik, laboratuar ve görüntüleme bulgularına göre NEK tanısı alan 173 olgu çalışmaya dahil edildi. NEK tanısı ve evrelemesi Wals ve Kliegman tarafından tariflenen Modifiye Bell Kriterleri'ne göre belirlendi(94, 95).

3.1.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Beslenme intoleransı, kirli rezidü, kanlı gaita ve batın distansiyonu kliniği ile danışılan ve takibinde Modifiye Bell Kriterlerine göre NEK tanısı alan olgular çalışmamıza dahil edildi. NEK öntanısı ile değerlendirilmiş hatsaların klinik, laboratuar ve radyolojik özellikleri geriye dönük incelendiğinde; batın distansiyonu, kirli rezidü vardığı, radyolojik olarak batın grafisinde bağırsaklarda minimal distansiyonu olan olgular Evre 1, şüpheli NEK olarak tanımlandı. Batın muayenesinde hassasiyet, batın cildinde renk değişikliği, radyolojik olarak direkt grafide intestinal dilatasyon, ileus, portal vende gaz olan laboratuar olarak trombositopeni ve hafif metabolik asidoz varlığı görülen olgular Evre 2, kesin NEK olarak tanımlandı.

İlerlemiş hipotansiyon, derin metabolik asidoz, bradikardi gelişen, laboratuar olarak bozulmuş koagülasyon parametreleri ve derin trombositopenisi olan, batın muayenesinde peritonit

bulguları ve ilerlemiş hassasiyetine ek, direkt grafide pnömoperitoneum olan olgular Evre 3, ilerlemiş NEK olarak kabul edildi(94, 95).

Çalışmaya dahil edilen ve kesin NEK tanısı almış olgular medikal tedavi ile izlenen ve klinik, laboratuar, görüntüleme yöntemlerine göre cerrahi karar aldığımız ve cerrahi girişim uygulanan olgular ise cerrahi NEK grubuna dahil edildi.

3.2.Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

İzlem süresince tarafımıza NEK şüphesi ile danışılmış ancak postnatal yaşı 28 günün üstünde olan, batın distansiyonu ile değerlendirilip atrezi, internal herni, volvulus gibi farklı patolojiler saptanan olgular çalışma dışında bırakıldı.

3.3.Olguların izlemi:

Anneye ait faktörler anne yaşı, gebelik hikayesi (EMR, Koryoamniyonit, Yardımcı üreme teknikleri kullanımı, TORCH varlığı, Plasenta dekolmanı, Preeklampsi, Hipotroidi), gebelik sayısı ve çoğul gebelik durumu incelendi.

Olguya ait natal öyküde doğum tartısı tartısı (2500 gram üzeri, 2500 gram ve altı, 1500 gram ve altı, 1000 gram ve altı)(118), doğum şekli (normal vajinal yolla doğum, sezaryen doğum), 1.ve 5. Dakika APGAR skoru, doğum sonrasında canlandırma gereksinimi ve doğum sonrasında oksijen ihtiyacı araştırıldı.

Doğum sonrası postnatal takibinde inotrop ihtiyacı, kardiyak komorbidite varlığı, beslenme şekli, full enteral beslenmeye geçiş zamanı, NEK tanısı aldığı postnatal yaşı, takibinde cerrahi girişim ya da medikal tedavi öyküsü, cerrahi girişim şekli (dren ya da laparatomi), cerrahi sırasındaki NEK tutulum şekli, tutulum olan bağırsak segmenti, cerrahi sornasında kalan bağırsak miktarı, cerrahi sonrasında gelişen komplikasyonlar(kısa bağırsak sendromu, striktür)ve mortalite sonuçları incelendi.

3.4.Değerlendirmede Kullanılan Tanımlamalar

3.4.1.Preeklampsi:

Gebelikte Hipertansiyon Araştırma Derneği (ISSHP – Society for the Study of Hypertension in Pregnancy in 2014) tanımlamasına göre 20 hafta üzeri bir gebelikte, yeni oluşumlu kan basıncının ≥ 140/90 mm-Hg olması ve ≥ 300mg/24saat proteinüri varlığı preeklampsi olarak tanımlanmakta(119).

3.4.2.Erken Membran Rüptürü:

Gebelik yaşına bakılmaksızın doğum eyleminin başlamasından önce fetal memnranların yırtılmasıdır. Gelişebilecek enfeksiyonlar ve EMR sonrası 12-24 saat içinde prematüre doğum eylemi gibi riskleri içerir(120).

3.4.3.TORCH enfeksiyonları:

Gebelikte hem anne hem fetüs üzerine etkisi olan enfeksiyonlardan biri olan TORCH enfeksiyonları toksoplazmoz (Sfiliz), kızamıkçık, sitomegalovirüs(CMV) ve herpes simpleks virüs(HSV) yi içerir(121).

3.4.4.Koryoamniyonit:

İntramniyotik enfeksiyon olarak tanımlanan koryoamniyonit fetal membranların bakteriyel enfeksiyonu sonucu gelişir. Maternal ve fetal belirtilere neden olabilir(122).

3.4.5.Plasenta Dekolmanı:

Plasentanın erken ayrılmasıdır. Doğum öncesi vajinal kanamların en önde gelen nedenidir.(123)

3.4.6.Patent Duktus Arteriozus:

Ductus aretiosus ana ve sol pulmoner arterin birleştiği yerile inen aorta distalindeki sol subklavian arter orijin yerini birleştiren vasküler bir yapıdır. Doğumdan sonra fonksiyonel olarak 12 ila 18 saatte, anatomik olarak ise 3 haftaya kadar kapanması beklenir. 3 aydan fazla açık kalırsa, term bebeklerde 1 yaşın üzerinde kalıcı olması halinde patent duktus arteriyozus olarak adlandırılır(124).

3.5.Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz

Çalışmada istatistik programı olarak SPSS versiyon 27.0 kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak kategorik değişkenler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma değişken türlerine ve dağılımlarına göre kullanıldı.

Numerik değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığına Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile bakıldı. Anormal dağılan sayısal verilerin betimsel analizi Mann-Whitney-U testi ile yapılırken sürekli değişkenler için Student's t testi kullanıldı. 2 den fazla parametrenin normal dağılımlı analizinde Anova testi kullanıldı. İkiden fazla değişkenli ancak normal dağılım sergilemeyen numerik verilerin analizinde Kruskal Wallis testi uygulandı.

Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Pearson-ki-kare testi kullanıldı. Uygulanabildiği durumlarda Fischer's Freeman Halton Exact testi ile beraber kullanıldı.

Analiz sonuçlarında $p<0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

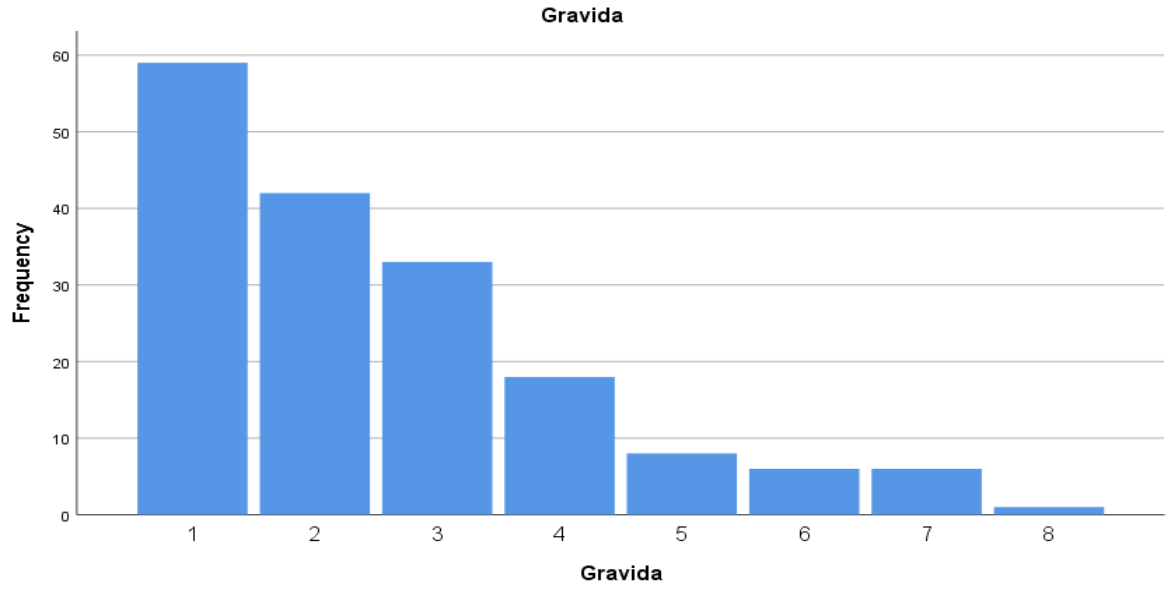
4.BULGULAR

Çalışmamızda nekrotizan enterokolit tanısı alan 173 olgu dosyası geriye dönük olarak incelendi. Bu olgular incelendiğinde anne öyküsünde herhangi bir patoloji saptanmayan 65 olgu (%37) mevcuttu. NEK li olguların maternal öyküsünde 26 annede hipertansiyon(preeklampsi), 12 annede diyabet, 13 annede erken membran rüptürü, 8 annede oligohidroamniyoz, 13 annede hipotroidi, 14 annede COVİD-19 PCR pozitifliği, 7 annede IVF gebelik öyküsü, 3 olguda plasenta dekolmanı, 1 annede TORCH pozitifliği, 1 annede gebelikte maternal teratom nedeniyle operasyon öyküsü, 1 annede ise gebelikte tüberküloz nedeniyle medikal tedavi öyküsü saptandı.

NEK'li bebeklerin anne yaşı minimum 18 ila maksimum 42 arasında değişmekte olup, ortalama 28.9 bulunmuştur. Olgularımızın gebelik hikayesinde çoğul gebelik hikayesi bulunan ve toplam NEK olgularının %22 sini oluşturan 39 dosya saptanmıştır. 39 olgunun 5 tanesi üçüz eşi olup kalan 34 tanesinin ikiz eşi olduğu görülmüştür.

Maternal öyküde gebelik hikayesi incelendiğinde olguların %59 unun ilk gebeliği olduğu görülmekte. En fazla gebelik hikayesi olan 1 vakada ise 8 gravida saptanmıştır.

Şekil 7.NEK nedeniyle izlenen olguların maternal gravida sayıları.

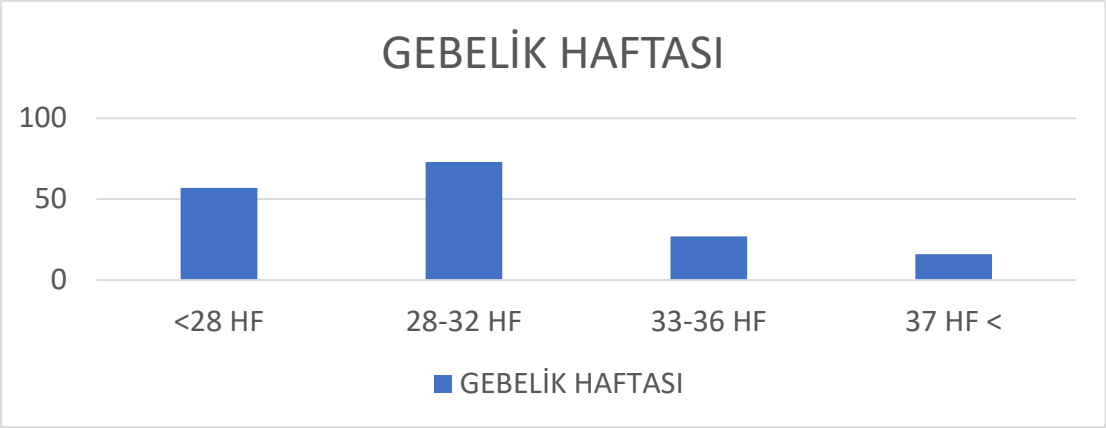


NEK tanılı olguların 23 tanesi(%13) normal spontan vajinal yolla doğum öyküsüne sahip iken kalan 150 olgu sezaryen ile doğmuştur.

Prematüre olgulığı olan nekrotizan enterokolit tanılı olgular gebelik haftasına göre sınıflara ayrıldı. Aşırı preterm 28 hafta altı, 28-32 hafta arası erken preterm, 32-36 hafta arası geç preterm ve 37 hafta üzeri term grup olmak üzere 4 grupta incelendi.

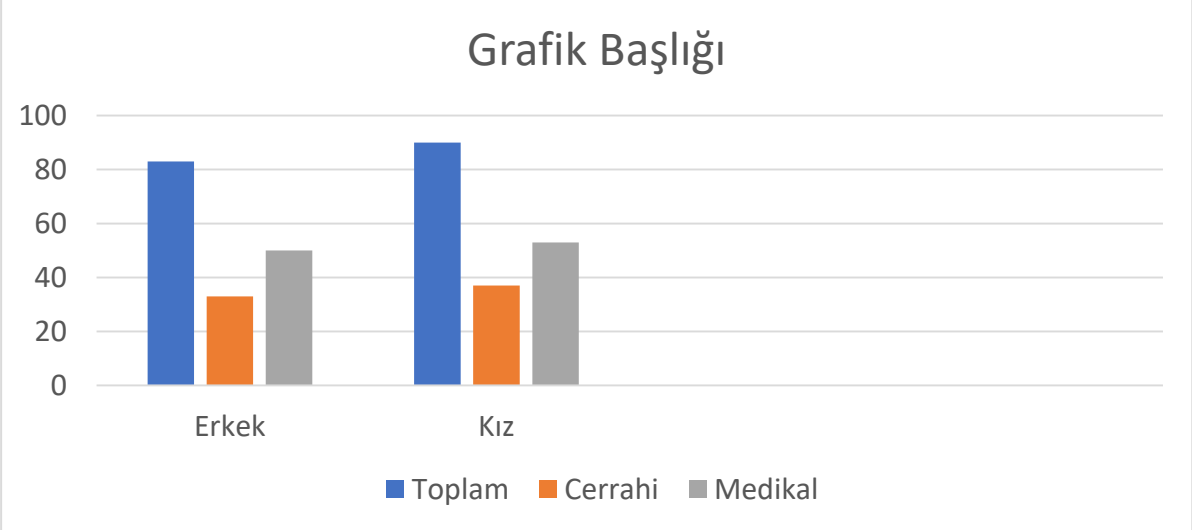
28 haftadan küçük toplamda 57 olgu(%32), 28-32 hafta arası 73 olgu(%42), 33-36 hafta arası 27 olgu (%15) ve 37 hafta üzeri doğan term 16 olgu(%9) saptandı.

Şekil 8.NEK nedeniyle izlenen olguların gebelik haftalarına göre sayıları.



NEK tanısı nedeniyle geriye dönük incelenen 173 olgu dosyasındaki olguya ait veriler incelendiğinde; %47 si erkek cinsiyete sahipti.

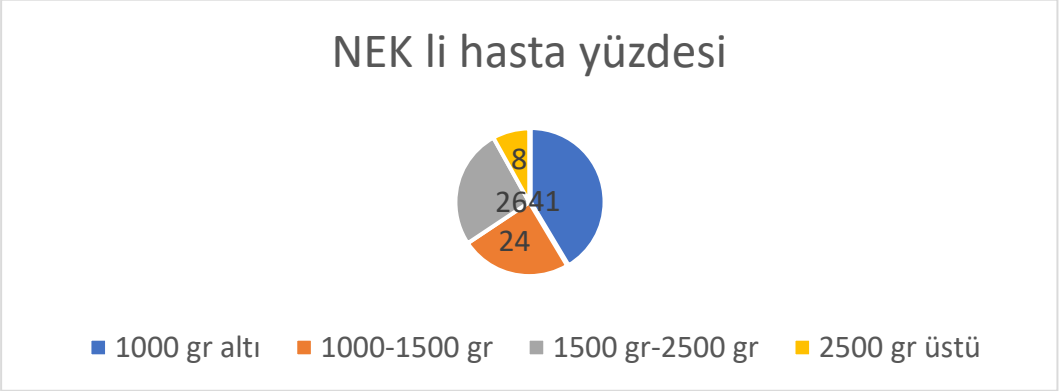
Şekil 9.NEK nedeniyle izlenen olguların cinsiyete göre cerrahi ve medikal takip sayıları.



Doğum tartısı 4 ayrı grupta incelenmiş olup; 1500 gram altı düşük doğum ağırlıklı vakalar olgu serisinin %65 ini oluştururken, çok düşük doğum ağırlıklı 1000 gram altındaki vakalar bu grubun %63 (tüm NEK'lerin %41'i) ünü oluşturmakta idi.

2500 gram üstü olgu grubu ise tüm NEK'lerin %8 ini oluşturmaktaydı. Doğum ağırlığı en düşük 475 gram olan 1 olgu bulunmakla beraber en fazla 3680 gram tartıda olgumuz mevcuttu. NEK'li vakalarda ortalama doğum tartısı 1350 gram olarak bulundu.

Şekil 10.NEK nedeniyle izlenen olguların doğum tartılarına göre dağılım yüzdeleri.



NEK tanılı olguların doğum esnasındaki verilerine bakıldığında; 1. Ve 5. Dakika APGAR sonuçları incelenmiştir. 1. Dakika APGAR skorunun ortalama 4.7; 5. Dakika APGAR skorunun ise ortalama 6.7 olduğu görüldü.

Umblikal Kateter varlığı geriye yönelik dosya kayıtları ve radyolojik görüntülemeler belirlendi. 121(%69) olguda umblikal ven ve/veya arter kateter girişim öyküsü mevcuttu. Bu 121 olgunın, 54'ünde(toplam NEK li olguların %31'i) hem umblikal arter hem de umblikal ven kateteri mevcut idi.

173 NEK tanılı olgunun postnatal takiplerinde gelişen solunum sıkıntısı, takipne ve apne nedeniyle 135 olguya kafein tedavisi başlandığı saptandı.

NEK tanılı 173 olgunın 71 (%41) tanesinde patent duktus arteriyozus(PDA) mevcut idi. 6 tanesi yalnızca ibuprofen tedavisi, 36 tanesi yalnızca parasetamol tedavisi, 10 tanesi ise hem ibuprofen hem parasetamol tedavisi almıştır. 8 (PDA lı olguların %11'i) olguya (4 ü ikili tedavi, 4 ü yalnızca parasetamol kullanan) PDA ligasyonu yapılmış olup, ligasyon yapılan olguların 5 tanesine NEK nedeniyle cerrahi işlem uygulanmıştır.

Tablo1. Kardiyak patolojilerin gruplandırılması ve bu grupların cerrahi tedavi varlığı ile karşılaştırılması.

			NEK CERRAHİ YOK		NEK CERRAHİ VAR		Total	p değeri
			n	%	n	%		
Kardiyak Ek Hastalık	Yok		51	58	36	42	87	0.411
	Var	ASD, VSD, PDA, AVSD, p-APVD	50	60	33	40	83	
		AS, PS, AORT KOARKTASYONU	2	100	0	0	2	
		TRUNKUS ARTERİYOZUS, T-APVD, TEK VENTRİKÜL	0	0	1	100	1	

NEK tanısı ile takip edilen olgular kardiyak patoloji açısından dört ayrı gruba ayrıldı. Anlamlı farklılığın olması beklenen siyanotik kliniğe sahip 4. Grup(TAPVD,Trunkus Arteriyozus, Fallot) grubu tek vaka içerdiği için anlamlı sonuç elde edilemedi(p-0.411). Olgular kardiyak patoloji varlığına göre ikiye ayrılarak tekrar diğer parametrelerle kıyas edilerek değerlendirildi.

Tablo2. NEK nedeniyle takip edilen olguların laboratuvar parametreleri ve sonuçların cerrahi tedavi varlığı ile karşılaştırılması.

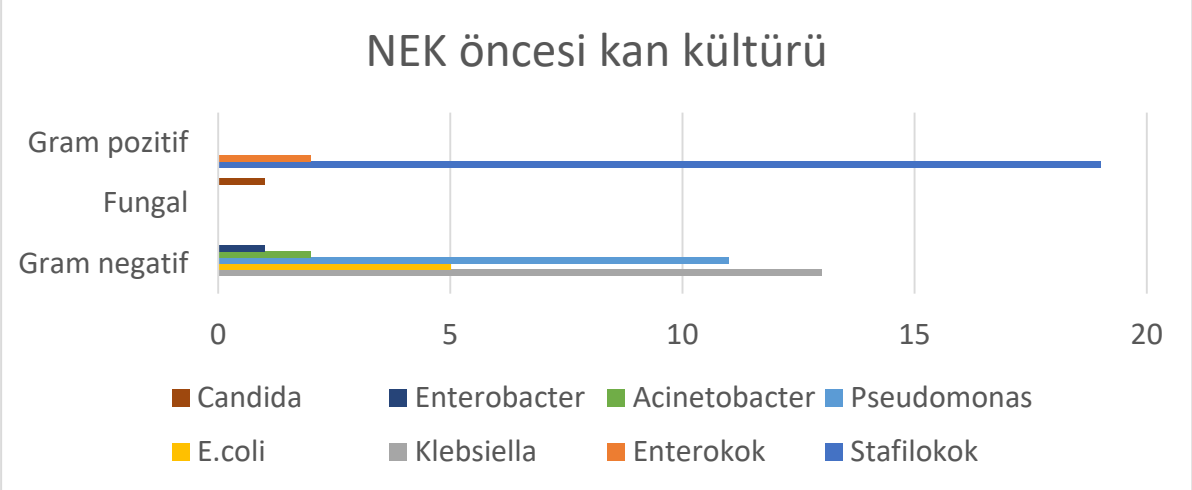
	NEK CERRAHİ					
	Yok			Var		
	Minimum	Maksimum	Ortalama	Minimum	Maksimum	Ortalama
NEK CRP	0	102	3,65	0	111	14,05
NEK IL6	0	8250	640,99	0	5500	786,59
NEK WBC	1260	109000	12712,22	1000	340000	17386,96
NEK Plt	563	901000	189432,16	8000	539000	148607,14
NEK Lenfosit	100	10000	2933,42	30	18800	3290,54
NEK Nötrofil	220	44280	5711,11	260	21540	6491,07

Çalışmamızda NEK anında taranmış olan ve verilerine eksiksiz ulaşılabilen laboratuvar parametreleri olguların cerrahi ve medikal tedavi öykülerine göre gruplandırıldı. Cerrahi operasyon öyküsü olan grupta CRP ortalama değeri 14; medikal tedavi verilen grupta 3.5 saptandı. CRP gibi akut faz reaktanı olan IL-6'da da cerrahi operasyon olan ve olmayan hastaların kimisinde yükseklik saptanmamış olup medikal tedavi alan grupta ortalama 640; cerrahi grupta 786 saptandı.

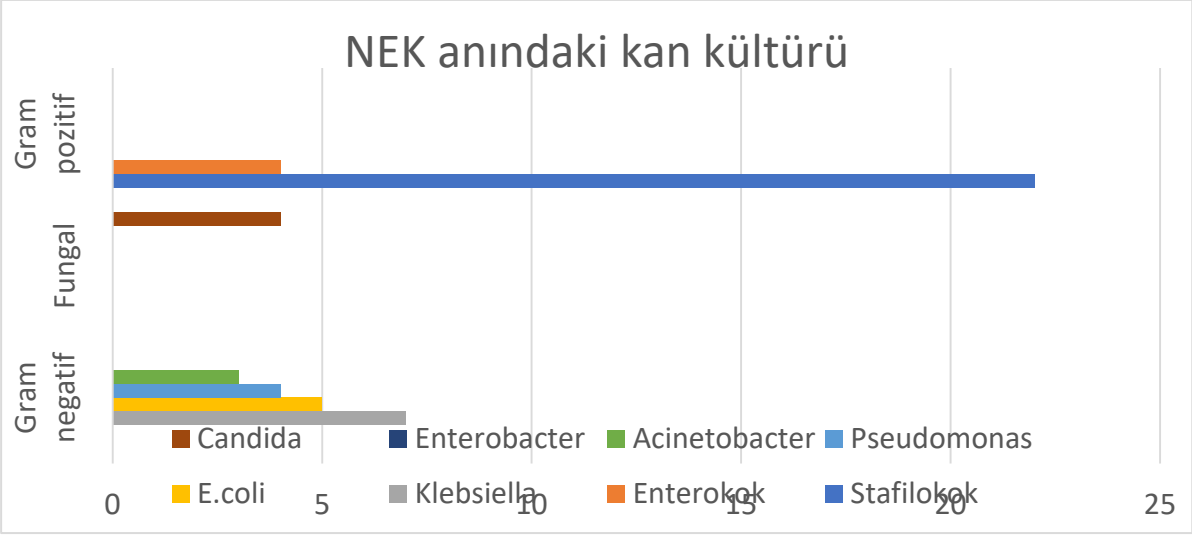
Olguların lökositozunda nötrofil hakimiyeti görülmüş olup; cerrahi grupta 17.386, medikal grupta 12.712 lökosit sayısı saptandı. Trombosit değerleri sepsise ikincil azalmakta olup cerrahi grupta 1148.607, medikal grupta 189.432 ortalama olarak saptandı.

NEK tanılı olguların tanı öncesinde klinik ve kan kültürleri geriye dönük tarandığında; 119 (%68) tanesinde sepsis etkeni saptanmamış olup; 21 (%12) tanesinde gram pozitif, 32(%18) tanesinde gram negatif, 1 tanesinde ise fungal etken üremiştir. Etkenlere bakıldığında 19 kan kültüründe stafilokok üremesi, 2 kültürde enterokok üremesi, 1 kültürde candida üremesi, 13 kan kültüründe klebsiella, 11 kan kültüründe pseudomonas ve serratia üremesi, 2 kan kültüründe acinetobakter üremesi ve son olarak 1 kültürde enterobakter üremesi saptandı.

Şekil 11.NEK nedeniyle izlenen olguların NEK öncesi kan kültürü üremeleri ve olgu sayıları.



Şekil 12.NEK nedeniyle izlenen olguların NEK anındaki kan kültürü üremeleri ve olgu sayıları.



NEK tanısı aldığındaki kan kültürlerine bakıldığında 122 olguda(%70) kan kültüründe üreme saptanmamıştır. Kan kültüründe üreme bulunan olguların %50 sinde, niceliksel olarak 26 sında gram pozitif etken, 4 tanesinde (%9) fungal etken, kalan 21 tanesinde(%41) gram negatif etken saptanmıştır.

21 olguda NEK tanısı aldığında kan kültüründe üreme yok iken, NEK tanısı aldığı andaki kan kültüründe üreme saptanmış olup çoğunlukla(12 olgu,%57'si) gram pozitif etken saptanmıştır.

NEK tanılı 27 olguya yatak başı dren işlemi yapıldı. Bu olguların 19 tanesine cerrahi operasyon yapılamadan exitus oldu. 1 tanesi işlem sonrası laparatomi gerekmeksizin takip edildi ve süreçte kliniğinde düzelme gerçekleşti. 7 tanesine laparatomi işlemi yapıldı, tamamına rezeksiyon anastomoz ve ostomi açılması işlemi yapılmış olup; 1 olgu bu seride mortal seyretmiştir. Toplamda dren konulan olgulardaki mortalite %74 olarak saptanmıştır.

Toplamda 37(%21) olguya laparatomi yapılarak rezeksiyon anastomoz ve ostomi açılması işlemi uygulandı. Bu olguların 27 sinin ostomisi kapatılmış olup; 1 tanesi ostomi kapatıldıktan sonra, 10(ostomi açılanların %27 si) tanesi ise ostomi kapatılma işlemi yapılamadan ex olmuştur. En erken 1. Ay en geç 11. Ayda olmak üzere ortalama 5.46 ayda ostomi kapatılması yapılmıştır. Ostomi kapatılması öncesinde 13 olguya rektal biopsi işlemi uygulanmış, sonucunda patolojiye rastlanmamıştır.

NEK nedeniyle cerrahi işlem yapılan 56 olgunın, 7' sine (%10) operasyon öncesi yatak başı dren yerleştirme işlemi yapılmıştır. Cerrahi işlem için ameliyathane koşullarında değerlendirilen olgular ameliyat bulgularına göre 4 gruba ayrıldı. 1. Grupta ameliyatta sadece eksplorasyon yapılan ve drenaj harici işlem yapılmayan 8(%14) olgu yer almakta. 2. Grup eksplorasyonda tek alanda nekroz ve/veya perforasyon içeren grup 12(%21) olgu içermekte. 3. Grup multiple alanda nekroz ve/veya perforasyon içeren 35(%61) olgu içermekte. Son grup ise panNEK olarak adlandırdığımız yaygın nekroz ve perforasyon alanları içermekte olup 1 olgu bu kliniğe uymaktaydı. PanNEK kliniğindeki olgu izlemde exitus olmuştur.

Tablo3. NEK nedeniyle takip edilen olguların cerrahi bulgularının mortalite ile ilişkisi.

		MORTALİTE		TOPLAM	
		YOK	VAR	n	%
CERRAHİ BULGU NEKROZ / PERFORASYON	YOK	3	5	8	14
	TEK ALANDA	9	3	12	21
	MULTİPLE ALANDA	24	11	35	62
	PANNEK	0	1	1	1
TOTAL	n	36	20	56	
	%	64	36		

173 NEK tanılı olgunun 56 i cerrahi olarak opere edilmiş olup, bu olguların izleminde 27 unda (%53i) cerrahi açıdan komplikasyon geliştiği görüldü. Komplikasyon olarak 23(%41) olguda adezyon gelişirken, 11(%20) olguda ostomi problemleri, 10(%18) olguda yara yeri dehissensi, 6(%10) olguda striktür, 2(%3) olguda anastomoz kaçağı gelişti. 3 olgu ise batına dren yerleştirilmesi sonrasında laparatomi yapılmamasına rağmen adezyon komplikasyonu ile izlendi.

28 olguya kolon grafisi çekilmiş olup, 8 olguda striktür saptanmıştır. Bu olguların 6 sı cerrahi sonrasında striktür olup; 1 tanesi takipte striktür gelişen ve cerrahi işleme gerek duymayan, 1 tanesi ise NEK nedeniyle takip edilip sonrasında striktür nedeniyle ostomi açılan ve 3. Ayında ostomi kapatılması işlemi yapılan olgudır. Toplamda bu şekilde medikal tedavi sonrası striktür nedeniyle opere edilen 4 olgumız bulunmaktadır.

Tablo4. NEK nedeniyle takip edilen olguların Evrelerine göre gruplarının striktür komplikasyonu ile ilişkisi.

		NEK EVRE			TOTAL	
		Evre 1	Evre 2	Evre 3	n	%
STRİKTÜR YERİ	YOK	4	8	18	30	78
	İNCE B.	1	2	0	3	7
	KALIN B.	1	4	0	5	13
TOTAL		6	14	18	38	

Striktür yerleri incelendiğinde, 3 olguda ince bağırsakta, 4 olguda kalın bağırsakta, 1 olguda ise hem ince hem kalın bağırsakta striktür geliştiği görülmüştür. Beklendiği üzere kalın bağırsakta striktürün gelişme olasılığı fazla görülmüş olup, çalışmamızda bu oran %55 olarak görülmüştür.

Tablo5. NEK nedeniyle takip sonucu striktür gelişen olguların; doğum haftası, doğum ağırlığı, NEK evresi ve cerrahi şekli ile karşılaştırılması.

CERRAHİ ÖYKÜSÜ OLAN OLGULAR		STRİKTÜR		p
		Var	Yok	
Doğum Haftası, n(%)	<28 hafta	5(62)	16(33)	0.422*
	28-32 hafta	3(37)	17(35)	
	33-36 hafta	0	9(18)	
	37hafta<	0	6(12)	
Doğum Ağırlığı, n(%)	<1000 gr	5(62)	20(41)	0.806
	1001-1499 gr	2(25)	13(27)	
	1500-2499gr	1(12)	10(20)	
	2500gr <	0	5(10)	
NEK evre, n(%)	Evre 1	2(25)	23(47)	0.387*
	Evre 2	3(37)	14(29)	
	Evre 3	3(37)	11(22)	
Cerrahi Şekli, n(%)	Drenaj	0	4(8)	0.008*
	Rezeksiyon Anastomoz	6(75)	9(18)	
	Ostomi Açılması + Rezeksiyon Anastomoz	2(25)	35(72)	
***Fisher-Freeman-Halton Exact test uygulandı.**				

Cerrahi komplikasyonlardan striktür ile takip edilen olgular doğum haftasına göre incelendiğinde striktürlü olguların 32 hafta ve altındaki vakalar olduğu görüldü. Ancak hafta ile arasında anlamlı ilişki saptanmadı(p-0.422). Doğum ağırlığına göre dört grupta incelendiğinde striktürlü vakaların %62 sinin 1000 gram altı olduğu görüldü, ancak doğum tartısı ile anlamlı ilişki saptanmadı(p-0.806). NEK evresi ile striktür varlığı arasında da anlamlı ilişki görülmedi(p-0.387). Olguların %75 inde rezeksiyon anastomoz sonrası striktür gelişimi görülmüş olup cerrahi tipi ile anlamlı farklılıkta bulunmuştur(p-0.008).

Tablo6. Olguya ait demografik, klinik ve cerrahi verilerin doğum haftası grupları ile karşılaştırılması.

		DOĞUM HAFTASI				
		<28 hafta (n=57)	**28-32 hafta (n=73)**	**33-36 hafta (n=27)**	**>37 hafta (n=16)**	**p**
NEC danışılma zamanı (gün), ortalama (Min-Max;SD±)		14.98(2-61;12.25)	14.30(3-67;12.48)	11.56(2-34;10.18)	8.44(2-35;8.43)	0.027 *
Doğum ağırlığı (gram), ortalama(Min-Max;SD)		782.28(475-1280;191.51)	1271.10(590-2030;371.58)	2045.56(1290-3470;480.17)	2563.13(860-3650;753.03)	0.001 **
Cinsiyet, n(%)	Kız	28(49.1)	41(56)	11(40)	10(62)	0.435
	Erkek	29(50.9)	32(43)	16(59)	6(37)	
Doğum Şekli, n(%)	NSVY	8 (14)	5(6)	3(11)	7(43)	0.004 ***
	C/S	49 (86)	68(93)	24(88)	9(56)	
Doğum ağırlığına göre gruplar, n(%)	<1000 gr	50(87)	21(28)	0	1(6)	<0.001
	1001-1499gr	7(12)	31(42)	3(11)	1(6)	
	1500-2499gr	0	21(28)	20(74)	4(25)	
	>2500gr	0	0	4(14)	10(62)	
Doğum sonrası entübasyon, n(%)	Var	36(63)	19(26)	1(3)	1(6)	<0.001
	Yok	21(36)	54(74)	26(96)	15(93)	
Doğum sonrası CPR, n(%)	Var	7(12)	4(5)	1(3)	0	0.351 ***
	Yok	50(87)	69(94)	26(96)	16(100)	
Doğum sonrası oksijen ihtiyacı, n(%)	Var	54(97)	57(78)	15(55)	7(43)	<0.001
	Yok	3(5)	16(21)	12(44)	9(56)	
Doğum sonrası ilk hafta inotrop ihtiyacı, n(%)	Var	21(36)	12(16)	4(14)	5(31)	0.028
	Yok	36(63)	61(83)	23(85)	11(68)	
Kardiyak ek anomali, n(%)	Var	39(68)	31(42)	7(25)	9(56)	<0.001
	Yok	18(31)	42(57)	20(74)	7(43)	
Patent duktus arteriyozus, n(%)	Var	41(71)	22(30)	5(18)	3(18)	<0.001
	Yok	16(28)	51(69)	22(81)	13(81)	
Beslenme tipi, n(%)	Annesütü(as)	53(93)	60(82)	19(70)	12(75)	0.020 ***
	Mama	3(5)	3(4)	1(3)	1(6)	
	As+mama	1(1)	10(13)	7(25)	3(18)	
NEK öncesi full enteral beslenme varlığı, n(%)	Var	10(17)	12(16)	11(40)	8(50)	0.003
	Yok	47(82)	61(83)	16(59)	8(50)	
NEK evre, n(%)	Evre 1	21(36)	35(47)	15(55)	12(75)	0.200
	Evre 2	18(31)	18(24)	7(25)	2(12)	
	Evre 3	18(31)	20(27)	5(18)	2(12)	
Cerrahi işlem, n(%)	Var	18(31)	24(32)	10(37)	4(25)	0.525
	Yok	39(68)	49(67)	17(63)	12(75)	
Cerrahi işlem sayısı, n(%)	Yok	35(61)	46(63)	16(59)	13(81)	0.508
	Tek	21(36)	22(30)	9(33)	3(18)	
	Multiple	1(1)	5(6)	2(7)	0	
Dren varlığı, n(%)	Var	18(31)	8(11)	0	1(6)	0.001
	Yok	39(68)	65(89)	27(100)	15(93)	
* Kruskal Wallis testi uygulandı.						
** ANOVA testi yapıldı.						
*** Fisher-Freeman-Halton Exact test uygulandı.						

173 NEK tanılı olgu doğum haftasına göre 4 gruba ayrılarak incelenmiştir. 1. grup 28 hafta altındaki, 2. Grup 28-32 hafta arasındaki, 3. Grup 33-36 hafta arasındaki, 4. Grup 37 hafta üstündeki olguları içermekte. Bu gruplandırmaya göre olguların demografik verileri, doğum hikayeleri, ek anomalileri, NEK öyküleri ve cerrahi işlemleri kıyaslanmıştır.

Doğum haftası ile soğum ağırlığı mukayese edildiğinde 28 hafta altındaki grupta ortalama doğum ağırlığı 782 gram(min 475, max 1280 gr) saptanmış olup, gebelik haftası ile uyumlu olarak doğum ağırlığının azaldığı saptanmıştır. Bu iki değişken arasındaki ilişki anlamlı saptanmıştır(p-0.027).

Doğum haftalarına göre cinsiyet dağılımına bakıldığında genel olarak dört grupta da benzer oranda cinsiyet dağılımının farklılık göstermediği görüldü(p-0.435).

Doğum haftası ile doğum şekli arasındaki ilişkiye bakıldığında ise ilerleyen gebelik haftalarında normal spontan vajinal yolla doğum eylemi yüzdesi artarken, erken preterm olgularda %93 ü bulan sezaryan doğum oranı dikkati çekmektedir. Erken doğum haftası ile doğum şekli arasında anlamlı bir ilişki izlenmiştir($p<0.001$).

Doğum haftası ve doğum ağırlığı birlikte incelendiğinde 28 hafta altındaki grupta 1000 gram altı aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %87 lik bir kısmı kapsadığı, term bebeklerde(37 hafta üzeri grup) ise %62 lik kısımda 2500 gram ve üzeri olduğu dikkati çekmektedir. Doğum ağırlığı, doğum haftası ile ilişkili olarak hafta küçüldükçe doğum kilosu azalmaktadır($p<0.001$).

Doğum sonrası oksijen ihtiyacı ve entübasyon gereksinimi, doğum haftası küçüldükçe artmakta olup; her iki değişken için de anlamlı bir sonuç elde edilmiştir($p<0.001$).

Doğum sonrası CPR öyküsü bütün gruplarda benzer oranlarda bulunmamakla beraber; haftalara göre bu 4 grupta anlamlı farklılık göstermemektedir(0.351).

Doğum sonrası ilk hafta inotrop ihtiyacı 28 hafta altında 21 olguda(%36) mevcut iken, 37 hafta ve üzeri olgu grubunda 5 olguda(%31) mevcuttur. Doğum haftası azaldıkça inotrop ihtiyacının olması sonucuna varılmaktadır(p-0.028).

Kardiyak ek anomali varlığı 28 hafta altında %68 oranında mevcut iken, 28-32 hafta arasında %57 oranında yok, 33-36 hafta arasında %74 oranında yok, 37 hafta üstünde ise %56 oranında mevcuttur. Bu 4 grup arasında hafta küçüldükçe kardiyak anomali olasılığı artmaktadır($p<0.001$).

Patent duktus arteriyozus'un(PDA) doğum haftaları gruplarına göre ilişkisine bakıldığında 32-36 hafta arası ve 37 hafta üzeri grupta %81 gibi benzer oranda; hafta arttıkça PDA görülme olasılığının azaldığı sonucu çıkarılmaktadır($p<0.001$).

NEK tanısı almadan önceki beslenme tipi 3 ana grupta incelenmiştir. Anne sütü, mama ve hem anne sütü hem mama alan 3 grup oluşturuldu. Tüm gruplarda anne sütü kullanımı anlamlı derecede farklı çıkmıştır (p-0.002).

NEK öncesinde full enteral beslenmeye geçişin tamamlandığı hatsalara bakıldığında, 28 hafta ve altında %17 sinde, 28-32 hafta arasında %12 sinde, 33-36 hafta arasında %40 ında, 37 hafta ve üzerinde ise %50 sinde olduğu görülmektedir. Hafta ilerledikçe full enteral beslenmenin gerçekleşebildiği anlamlı sonucuna erişilmiştir(p-0.003).

Modifiye Bell Sınıflamasına göre 3 evrede incelenen olguların; 28 hafta öncesinde (sırasıyla %36, %31, %31), 28-32 hafta arasında(sırasıyla %47, %24, %27), 33-36 hafta arasında (sırasıyla %55, %25, %18) ve 37 hafta üzerinde (sırasıyla %75, %12, %12) olduğu görüldü. Haftalara göre NEK evrelemesinde anlamlı farklılık izlenmedi(p-0.200).

Gebelik haftasına göre grupların cerrahi işlem varlığı arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Cerrahi işlem yapılan olguların yapılmayanlara göre oranı haftalara göre sırasıyla %45, %39, %40 ve %25 saptanmıştır(p-0.525).

Cerrahi işlem sayısı tek ve multiple olarak ayrılarak incelendiğinde gebelik haftasına göre olan bu 4 grupta anlamlı farklılık izlenmedi(0.508).

28 hafta altında 39 olguda(%68), 28-32 hafta arasındaki grupta 65 olguda(%89), 33-36 hafta arasındaki grupta 27 olguda(%100), 37 hafta ve üzeri grupta ise 15 olguda(%93) yatak başı

dren yerleştirilmesi öyküsü mevcut olup; doğum haftası küçüldükçe dren konulma olasılığının arttığı izlenmiştir(p-0.001).

Tablo7. NEK nedeniyle takip edilen olguların mortalite varlığının, buna etkili olguya ait faktörlerle karşılaştırılması.

		MORTALİTE		p
		Var	Yok	
Doğum Haftası, n(%)	<28 hafta	34(59)	23(40)	<0.001
	28-32 hafta	20(27)	53(72)	
	33-36 hafta	5(18)	22(81)	
	37hafta<	7(43)	9(56)	
Cinsiyet, n(%)	Kız	29(43)	61(57)	0.095
	Erkek	37(56)	46(43)	
Doğum Şekli, n(%)	NSVY	9(13)	14(13)	0.917
	C/S	57(86)	93(86)	
Doğum Ağırlığı, n(%)	<1000 gr	42(63)	30(28)	<0.001
	1001-1499 gr	6(9)	36(33)	
	1500-2499gr	13(19)	32(29)	
	2500gr <	5(7)	9(8)	
Doğum Sonrası CPR, n(%)	Var	4(6)	8(7)	0.722*
	Yok	62(93)	99(92)	
Doğum Sonrası Oksijen İhtiyacı, n(%)	Var	55(83)	78(72)	0.114
	Yok	11(16)	29(27)	
Doğum Sonrası Entübasyon, n(%)	Var	30(45)	27(25)	0.006
	Yok	36(54)	80(74)	
İlk hafta inotrop, n(%)	Var	27(40)	15(14)	<0.001
	Yok	39(59)	92(86)	
Kardiyak Anomali, n(%)	Var	43(65)	43(40)	<0.001
	Yok	23(34)	64(59)	
Patent Duktus Arteriyozus, n(%)	Var	36(54)	35(32)	0.005
	Yok	30(45)	72(67)	
NEK Evre, n(%)	Evre 1	26(39)	57(53)	0.142
	Evre 2	18(27)	27(25)	
	Evre 3	22(33)	23(21)	
NEK Cerrahi Varlığı, n(%)	Var	20(30)	36(33)	0.648
	Yok	46(69)	71(66)	
NEK Cerrahi Sayısı, n(%)	Yok	39(59)	71(66)	0.296*
	Tek	22(33)	33(30)	
	Multiple	5(7)	3(2)	
NEK Dren Varlığı, n(%)	Var	20(30)	7(6)	<0.001
	Yok	46(69)	100(93)	
NEK Tanı Günü, n(%)	İlk 7 gün	28(42)	39(36)	0.592
	7-14 gün	16(24)	35(32)	
	14-21 gün	8(12)	15(14)	
	21 gün üzeri	14(21)	18(16)	
Doğum Ağırlığı (gram), Ortalama(Min-Max;SD)		1146.21(475-3250;689.37)	1476.36(530-3650;622.97)	<0.001**
*Fisher-Freeman-Halton Exact test uygulandı.				
**Mann-Whitney U testi kullanıldı				

Yukarıdaki tablo verileri incelendiğinde NEK tanılı olguların mortalite sonuçlarının doğum haftası(28 hafta-34 olgu) ve doğum ağırlığı(<1000gr-42 olgu) arasında doğrudan anlamlı bir ilişki saptanmıştır(p-<0.001). Mortal seyreden olguların ortalama doğum tartısı 1146 gram iken, mortal seyretmeyen grupta 1476 gram idi.

Mortalitenin cinsiyet dağılımı ile farklılık göstermediği saptandı(p-0.095). Doğum şeklinin ise mortalite olan ve olmayan her iki grupta da sezaryen ağırlıklı(%63) olduğu görüldü, mortalite ve doğum şekli ilişkisi anlamlı bulunmadı(p-0.917).

Doğum sonrası CPR öyküsü olanlarda mortalite oranı %6 olup, olmayanlarda da benzer olarak %7 oranında görüldü ve anlamlı bulunmadı(p-0.722). Doğum sonrası entübasyon öyküsü olmayan olgular mortalite olmayan grubun %74 ünü oluşturmakta. Doğum sonrası entübasyon varlığı mortalite ile ilişkili görüldü(p-0.006).

İlk hafta inotrop varlığının mortalite ile ilişkisine bakıldığında inotrop kullanmayan olgularda mortalitenin olmadığı 92 olgu(%86) belirlendi. Arasındaki ilişki anlamlı saptandı(p-<0.001).

Kardiyak anomali varlığında olguların mortalite olasılığı %65, kardiyak anomali olmadığında mortalitenin olmayışı ise %59 olarak görüldü. İki parametre arasındaki ilişki anlamlı saptandı(p-<0.001). PDA yokken mortal seyretmeyen olgular 72 tane(%67) saptanmış olup, PDA ve mortalite arasındaki ilişki anlamlı bulundu(p-0.005).

NEK evresi ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Evre'1 de %39, Evre 2'de %27, Evre 3'te %33 oranında olup benzer olduğu izlendi(p-0.142).

Mortalite sonuçlarına bakıldığında mortal seyreden hastaların %30 una cerrahi uygulandığı görüldü, benzer şekilde mortalite gelişmeyen hastaların da %33 üne cerrahi uygulandığı görüldü. Anlamlı fark izlenmedi(p-0.648). Cerrahi sayısı ile mortalite arasında da anlamlı işilki saptanmadı(p-0.296).

Mortalitenin olmadığı olguların 100 ünde(%93) dren hikayesi olmadığı, mortal seyreden olguların %30unda dren varlığı dikkati çekti ve anlamlı bir ilişki olduğu saptandı(p<0.001).

NEK tanısı günleri dört ayrı haftada incelenmiş olup, mortalite olan ve olmayan grupta benzer dağıldığı izlendi, anlamlı ilişki saptanmadı(p-0.592).

Tablo8.NEK'li olgularda cerrahi operasyon varlığı ve etkili faktörlerle kıyaslanması.

		CERRAHİ VARLIĞI		p
		Var	Yok	
Doğum Haftası, n(%)	<28 hafta	18(32)	39(33)	0.875
	28-32 hafta	24(42)	49(41)	
	33-36 hafta	10(17)	17(14)	
	37hafta<	4(7)	12(10)	
Cinsiyet, n(%)	Kız	32(57)	58(49)	0.351
	Erkek	24(42)	59(50)	
Doğum Şekli, n(%)	NSVY	7(12)	16(13)	0.831
	C/S	49(87)	101(86)	
Doğum Ağırlığı, n(%)	<1000 gr	24(42)	48(41)	0.982
	1001-1499 gr	14(25)	28(23)	
	1500-2499gr	14(25)	31(26)	
	2500gr <	4(7)	10(8)	
Doğum Sonrası CPR, n(%)	Var	3(5)	9(7)	0.753*
	Yok	53(94)	108(92)	
Doğum Sonrası Oksijen İhtiyacı, n(%)	Var	45(80)	88(75)	0.453
	Yok	11(19)	29(24)	
Doğum Sonrası Entübasyon, n(%)	Var	18(32)	39(33)	0.876
	Yok	38(67)	78(66)	
Umblikal Kateter Varlığı, n(%)	Var	39(69)	82(70)	0.953
	Yok	17(30)	35(29)	
Umblikal Ven Kateter Varlığı, n(%)	Var	39(69)	82(70)	0.953
	Yok	17(30)	35(29)	
Umblikal Arter Kateter Varlığı, n(%)	Var	18(32)	36(30)	0.855
	Yok	38(67)	81(69)	
İlk hafta inotrop, n(%)	Var	18(32)	24(20)	0.095
	Yok	38(67)	93(79)	
Kardiyak Anomali, n(%)	Var	29(51)	57(48)	0.706
	Yok	27(48)	60(51)	
Patent Duktus Arteriyozus, n(%)	Var	24(42)	47(40)	0.737
	Yok	32(57)	70(59)	
Beslenme Tipi, n(%)	Annesütü(as)	50(89)	94(80)	0.322
	mama	2(3)	6(5)	
	as+mama	4(7)	17(14)	
Full Enteral Beslenme Varlığı, n(%)	Var	10(17)	31(26)	0.211
	Yok	46(82)	86(73)	
NEK Evre, n(%)	Evre 1	5(8)	78(66)	0.001
	Evre 2	17(30)	28(23)	
	Evre 3	34(60)	34(60)	
NEK Tanı Günü, n(%)	İlk 7 gün	19(33)	48(41)	0.368
	7-14 gün	21(37)	30(25)	
	14-21 gün	8(14)	15(12)	
	21 gün üzeri	8(14)	24(20)	
NEK Dren Varlığı, n(%)	Var	7(12)	20(17)	0.436
	Yok	49(87)	97(82)	
Mortalite, n(%)	Var	20(35)	46(39)	0.648
	Yok	36(64)	71(60)	
Doğum Ağırlığı (gram), Ortalama(Min-Max;SD)		1314.46(475-3470;651.22)	1367.61(490-3650;710.14)	0.895
*Fisher-Freeman-Halton Exact test uygulandı				

Cerrahi operasyon varlığına göre olguya ait demografik veriler, doğum, komorbidite ve cerrahi hikayesi incelendi. Doğum haftasına göre ayrılan dört grupta opere edilen ve edilmeyen olguların %42 gibi benzer oranı 28-32 haftalık grupta yer aldığı görüldü. 28 hafta altında %30 lar civarında benzer bir oran varken 37 hafta(%7) üzerinde de operasyon öyküsünün varlığı anlamlı fark göstermedi(p-0.875).

Cerrahi öyküsü olan olguların ortalama doğum tartısı 1314 gram iken, medikal izlem yapılan grupta 1367 gram idi.

Cerrahi operasyon geçiren olgular ortalama 1314 gram iken, operasyon hikayesi olmayanlar ortalama 1367 gram olarak saptandı. Cerrahi öyküsü bulunan olguların %42 si 1000 gram altında iken, medikal izlemle tedavi edilen hastaların da %41 i 1000 gram altında idi. Anlamlı bir farklılık izlenmedi(p-0.982).

Cinsiyet dağılımı cerrahi operasyon varlığı açısından anlamlı bir farklılık yaratmamakla beraber (p-0.351); doğum şekli çoğunlukla sezaryen olmakla beraber cerrahi operasyona etkisi saptanmadı(p-0.831).

Doğum sonrası CPR öyküsü(p-0.753), doğum sonrası oksijen ihtiyacı(p-0.453), doğum sonrası entübasyon hikayesi(p-0.876) ve ilk hafta inotrop ihtiyacı(p-0.095) ile cerrahi operasyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Cerrahi öyküsü olan olguların %70 inde umblikal kateter mevcut olup, cerrahi öyküsü olmayanlarda da benzer orandadır. Arter ve ven kateter olarak ayrıca irdelendiğinde aynı şekilde anlamlı bir sonuç elde edilemedi(p-0.953).

Kardiyak anomali varlığının cerrahi operasyon ihtimaline etkisi anlamlı görülmemiş olup; anomali olan ve olmayan grupta cerrahi operasyon ve medikal tedavi oranları neredeyse eşit saptandı (p-0.706). PDA ile cerrahi öyküsü arasında da anlamlı ilişki saptanmadı(p-0.737).

Beslenme tipi cerrahi olan ve olmayan grupta anne sütü ağırlıklı(%89-%80) saptanmış olup, cerrahi ihtimali ile anlamlı değişkenlik göstermediği görüldü(p-0.322). Cerrahi öyküsüne göre ayrılan iki grupta da full enteral beslenmeye NEK öncesinde geçilemediği bu sebeple iki grup arasında anlamlı farklılık görülmediği belirlendi(p-0.211).

Cerrahi öyküsüne göre ayrılan her iki grupta da dren olmayanlar grubun %80 ini oluşturmakta idi (p-436).

Cerrahi hikaye ile tek anlamlı sonuç ise NEK evresi arasında saptandı. NEK evresi arttıkça cerrahi oranı %60 ı bulmakta idi. Cerrahi hikayesi olmayan grupta ise evreler arasında evrenin ciddiyeti ile ilişkili anlamlı farklılık görülmedi(p-0.001).

Tablo9. NEK nedeniyle takip edilen olguların doğum ağırlıklarına göre gruplandırması ve üzerinde etkisinin araştırıldığı olguya ait değişkenler.

		DOĞUM AĞIRLIĞI				
		<1000 Gram	**1001-1499 Gram**	**1500-2499 Gram**	**2500 Gram**	**p**
Cinsiyet, n(%)	Kız	35(48)	27(64)	19(42)	9(64)	0.142
	Erkek	37(51)	15(35)	26(57)	5(35)	
Doğum Şekli, n(%)	NSVY	8(11)	2(4)	6(13)	7(50)	<0.001
	C/S	64(88)	40(95)	39(86)	7(50)	
Doğum Haftasına Göre, n(%)	<28 Hafta	50(69)	7(16)	0	0	<0.001
	28-32 Hafta	21(29)	31(73)	21(46)	0	
	33-36 Hafta	0	3(7)	20(44)	4(28)	
	37Hafta <	1(1)	1(2)	4(8)	10(71)	
Doğum sonrası entübasyon, n(%)	Var	41(56)	11(26)	5(11)	14(100)	<0.001
	Yok	31(43)	31(73)	40(88)	0	
Doğum sonrası CPR, n(%)	Var	7(9)	3(7)	2(4)	14(100)	0.666*
	Yok	65(90)	39(92)	43(95)	0	
Doğum sonrası oksijen ihtiyacı, n(%)	Var	67(93)	33(78)	27(60)	6(42)	<0.001
	Yok	5(6)	9(21)	18(40)	8(57)	
Doğum sonrası ilk hafta inotrop ihtiyacı, n(%)	Var	26(31)	5(11)	7(15)	4(28)	0.012
	Yok	46(63)	37(88)	38(84)	10(71)	
Kardiyak ek anomali, n(%)	Var	46(63)	17(40)	14(31)	9(64)	0.002
	Yok	26(36)	25(59)	31(68)	5(35)	
Beslenme tipi, n(%)	Annesütü(as)	67(93)	33(78)	34(75)	10(71)	0.010*
	Mama	3(4)	3(7)	1(2)	1(7)	
	As+mama	2(2)	6(14)	10(22)	3(21)	
NEK öncesi full enteral beslenme varlığı, n(%)	Var	11(15)	5(11)	17(37)	8(57)	<0.001
	Yok	61(84)	37(88)	28(62)	6(42)	
NEK evre, n(%)	Evre 1	29(40)	17(40)	27(60)	10(71)	0.209
	Evre 2	22(30)	12(28)	9(20)	2(14)	
	Evre 3	21(29)	13(31)	9(20)	2(14)	
Cerrahi işlem, n(%)	Var	24(33)	14(33)	14(31)	4(28)	0.982
	Yok	48(66)	28(66)	31(68)	10(71)	
Dren varlığı, n(%)	Var	19(26)	5(11)	2(4)	1(7)	0.008
	Yok	53(73)	37(88)	43(95)	13(92)	
NEK Tanı Günü, n(%)	İlk 7 gün	28(38)	9(21)	21(46)	9(64)	0.028
	7-14 gün	15(20)	19(45)	14(31)	3(21)	
	14-21 gün	11(15)	8(19)	4(8)	0	
	21 gün üzeri	18(25)	6(14)	6(13)	2(14)	
*Fisher-Freeman-Halton Exact test uygulandı.						

Doğum ağırlığının beklendiği üzere doğum haftası ile ilişkisine bakıldığında; hafta küçüldükçe doğum tartısının azaldığı görüldü(p<0.001). 1000 gram altı olguların %60 ını 28 hafta altı oluştururken, 2500 gram üstünün %70 ini 37 hafta üzeri oluşturmakta idi.

Doğum tartısı azaldıkça (1000 gram altında %88, 2500 gram üzerinde %50) doğum şekli olarak sezaryen oranının arttığı izlendi. Anlamlı değişkenlik gösterdiği belirlendi(p-<0.001).

Doğum sonrasında 1000 gram altındaki 41(%56) hasta entübe olurken, 1001-1499 gram arasında 11(%26), 1500-2499 gram arası 5(%11), 2500 gram üzerinde 14(%100) olgu entübe olmuştur. Doğum tartısı azaldıkça sayıca daha anlamlı ilişki gösterecek şekilde entübasyon ihtimali artmakta(p<0.001). doğum sonrası oksijen ihtiyacı da benzer şekilde anlamlı değişkenlik göstermektedir (p-<0.001). Doğum sonrası CPR ile doğum ağırlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p-0.666).

İlk hafta inotrop ihtiyacı doğum tartısı azaldıkça artmakta olup anlamlı değişkendir(p-0.012). Benzer şekilde 1000 gram altı bebeklerin kardiyak anomali açısından diğer doğum tartısı gruplarına benzemesine rağmen sayıca fazla olması(46 kardiyak anomalili, %69) nedeniyle doğum ağırlığı ile kardiyak anomali ilişkili bulunmuştur(p-0.002).

Doğum ağırlıklarına göre gruplardan 1000 gram altı bebeklerin %84 ü NEK öncesi full enteral beslenmeye geçemezken, term bebeklere doğru bu oran %42 ye düşmektedir. Doğum tartısı ile full enteral beslenmeye geçiş arasındaki ilişki anlamlı sonuçlandı(p-<0.001).

Doğum tartısı ile NEK evreleri arasında anlamlı farklılık saptanmamış olup; her grupta benzer şekilde dağıldığı izlendi(p-0.209).

Doğum tartısı azaldıkça dren yerleştirme işlemi 19 olgu(%26) ile ağırlıklı olarak arttığı görüldü. 2500 gram üzerinde 13 olgu(%92) da dren olmadığı belirlendi. Dren ve doğum tartısı arasındaki ilişki anlamlı saptandı(p-0.008)

Doğum tartısı azaldıkta NEK tanı günü ilk haftalara doğru ağırlık oluşturmakta. 1000 gram altı 28(%38) olgu, 2500 gram üstü 9 olgu ilk hafta iken; 1000 gram altı 15(%20) olgu, 2500 gram üstü 3 olgu NEK tanısı almakta(p-0.028).

Tablo10. NEK evrelerine göre gruplar ve evresine etkili olabilecek olguya ait özelliklerin karşılaştırılması.

		NEK EVRE			
		Evre 1	**Evre 2**	**Evre 3**	**p**
Doğum Haftası, n(%)	<28 hafta	21(25)	18(40)	18(40)	0.202
	28-32 hafta	35(42)	18(40)	20(44)	
	33-36 hafta	15(18)	7(15)	5(11)	
	37hafta<	12(14)	2(4)	2(4)	
Cinsiyet, n(%)	Kız	37(44)	28(62)	25(55)	0.139
	Erkek	46(55)	17(37)	20(44)	
Doğum Şekli, n(%)	NSVY	14(16)	6(13)	3(6)	0.268
	C/S	69(83)	39(86)	42(93)	
Doğum ağırlığına göre gruplar, n(%)	<1000 gr	29(34)	22(48)	21(46)	0.209
	1001-1499gr	17(20)	12(26)	13(28)	
	1500-2499gr	27(32)	9(20)	9(20)	
	>2500gr	10(12)	2(4)	2(4)	
Doğum sonrası entübasyon, n(%)	Var	20(24)	15(33)	22(48)	0.017
	Yok	63(75)	30(66)	23(51)	
Doğum sonrası CPR, n(%)	Var	3(3)	2(4)	7(15)	0.030
	Yok	80(96)	43(95)	38(84)	
Doğum sonrası oksijen ihtiyacı, n(%)	Var	58(69)	35(77)	40(88)	0.051
	Yok	25(30)	10(22)	5(11)	
Doğum sonrası ilk hafta inotrop ihtiyacı, n(%)	Var	14(16)	9(20)	19(42)	0.007
	Yok	69(83)	36(80)	26(57)	
Kardiyak ek anomali, n(%)	Var	41(49)	22(48)	23(51)	0.975
	Yok	42(50)	23(51)	22(48)	
Beslenme tipi, n(%)	Annesütü(as)	65(78)	39(86)	40(88)	0.570*
	Mama	6(7)	1(2)	1(2)	
	As+mama	12(14)	5(11)	4(8)	
NEK öncesi full enteral beslenme varlığı, n(%)	Var	25(30)	11(24)	5(11)	0.041
	Yok	58(69)	34(75)	40(88)	
Cerrahi Şekli, n(%)	Yok	78(94)	28(62)	11(24)	<0.001
	Drenaj	2(2)	1(2)	1(2)	
	Rezeksiyon Anastomoz	1(1)	9(20)	5(11)	
	Ostomi Açılması + Rezeksiyon Anastomoz	2(2)	7(15)	28(62)	
Cerrahi işlem, n(%)	Var	5(6)	17(37)	34(75)	<0.001
	Yok	78(94)	28(62)	11(24)	
Cerrahi işlem sayısı, n(%)	Yok	77(92)	26(57)	7(15)	<0.001
	Tek	6(7)	17(37)	32(71)	
	Multiple	0	2(4)	6(13)	
Dren varlığı, n(%)	Var	2(2)	7(15)	18(40)	<0.001
	Yok	81(97)	38(84)	27(60)	
NEK Tanı Günü, n(%)	İlk 7 gün	35(42)	11(24)	21(46)	0.059
	7-14 gün	20(24)	16(35)	15(33)	
	14-21 gün	10(12)	6(13)	7(15)	
	21 gün üzeri	18(21)	12(26)	2(4)	
*Fisher-Freeman-Halton Exact test uygulandı.					

NEK evreleri 3 grupta incelenmiş olup olgulardaki parametreler bu değişkenlerle mukayese edildi. NEK evreleri için belirli bir doğum haftası grubu anlamlı farklılık oluşturmadı(p-0.202). Doğum ağırlığı için oluşturulan dört ayrı grubun NEK evresi açısından farklılığı bulunmamakla beraber her üç evrede de 1000 gram altı olgular %20 lik dilimi oluşturmakta idi(p-0.209).

Doğum şekline göre sınıflandığında ve cinsiyet dağılımında (Kız ve erkek cinsiyette) NEK evreleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi(p-0.268)(p-0.139).

Evre 1 NEK lerin 80 inde(%96) doğum sonrası CPR öyküsü yok iken, Evre 3 NEK lerin 7sinde(%15) CPR öyküsü mevcuttur. CPR öyküsünün olmaması NEK evresinin daha hafif olması ile ilişkili bulundu(p-0.030).

NEK lerin si doğum sonrası oksijen ihtiyacı Evre ile doğru orantılı olarak değiştiği görüldü(p-0.051). Doğum sonrası inotrop ihtiyacı da NEK evresi ile benzer oranda değişkenlik göstermekle beraber Evre 1 NEK li olgularda %83 ünde inotrop ihtiyacı yokken, Evre 3 lü olguların %43 ünde inotrop ihtiyacı mevcuttu(p-0.007).

NEK evreleri ile kardiyak anomali varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı(p-0.975).

Beslenme tipi ile NEK evresi arasında ilişki saptanmamış olup %80 oranında her üç evrede de anne sütü ile beslenme ağırlıklı görüldü(p-0.570). Evre 3 NEK li olguların %88 inde, Evre 1 NEK li olguların %69 oranında NEK öncesi full enteral beslenmenin olmadığı görüldü. Evre ile ilişkili olarak anlamlı ilişki saptandı(p-0.041).

Evre 1 NEK li olgularda cerrahi tipi olarak 78 olguda(%94) cerrahi yapılmaz iken, Evre 2 NEKl li 9 olguda(%20) rezeksiyon anastomoz, Evre 3 NEK li 28 olguda(%62) rezeksiyon anastomoz ve ostomi açılması yapıldı. Evre ile Cerrahi tipi arasında ciddiyeti ile doğru orantılı şekilde anlamlı farklılık saptandı(p-<0.001).

Evre 1 NEK li olguların %94 ünde cerrahi operasyona gerek duyulmazken, Evre 3 NEK li olguların %75 inde cerrahi operasyon öyküsü saptandı. Evre ile cerrahi operasyon gereksinimi arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü(p-<0.001).

Evre 1 NEK li olguların %97 sinde dren konulması gerekmezken Evre 3 NEK li olguların %40 ında dren konulması gerekmesi sonucunda anlamlı ilişkli olduğu görüldü(p-<0.001).

NEK evresi ile tanı haftası arasında anlamlı ilişki saptanamadı(p-0.059).

5.TARTIŞMA

Nekrotizan enterokolit, çoğunlukla prematüre bebekleri etkileyen, muhtemelen ölümcül ve sıklıkla sistemik komplikasyonlarla giden sindirim sisteminin kazanılmış ciddi bir hastalığıdır. Bu durumun ciddiyeti ve çocuğun gelişimi üzerindeki olası uzun vadeli sonuçları nedeniyle, güncel yaklaşım barsak duvarında gelişen iskemi ve nekrozun önlenmeye çalışılması ve ardından sepsis gelişiminin engellenmeyi amaçlamaktadır. Nekrotizan enterokolit, tipik olarak bir yenidoğan hastalığıdır. Prematüre doğumların %10'unda hayatı tehdit eden sistemik bir hastalığa neden olmaktadır. NEK'in neonatal mortalite üzerinde büyük etkisi vardır ve esas olarak prematüre bebekleri etkilemektedir. Doğuştan kalp hastalığı, sepsis veya hipotansiyon gibi 2 risk faktörünün birlikte bulunduğu term bebeklerde de NEK gelişebilir. Tüm vakaların yaklaşık %60-80'inde spesifik medikal yaklaşımla tedavi edilebilir. Bu olguların ise yaklaşık üçte birine cerrahi işlem gerekmektedir. (1, 17).

Çalışmamızda medikal tedaviye ek olarak cerrahi olarak tedavi edilen olguların anne yaşı ortalama 29 yıl iken; medikal tedavi ile takip edilen ve cerrahi gerektirmeyen olguların yaş ortalaması 28 yıl idi. NEK'li olguların %22 sinde çoğul gebelik olup olup; anne yaşı ve çoğul gebelik varlığı NEK gelişimini anlamlı olarak etkilememiştir. Bashiri ve ark. yaptığı çalışmada da çalışmamızı destekler şekilde maternal yaşın NEK gelişimi açısından anlamlı etkisi olmadığı bildirilmiştir(125). Literatürde annenin gebelik hikayesi ile NEK'li yenidoğanların ilişkisi araştırılmış olup Bashiri ve ark. çalışmasında %3 oranında hafif eklampsi, %5 oranında ciddi preeklampsi, %6 oranında gestasyonel diyabet saptanmış ve NEK gelişimi için anlamlı birer risk faktörü olduğu tanımlanmıştır(125). Maternal plasental kan akımındaki hipertansiyon sebepli kan akımının azalması sonucu antenatal olarak hipoksik iskemik sürece giren bebekte NEK in patolofizyolojisini açıklamaktadır(126, 127). Yine March ve ark. çalışmasında, intrauterin gelişme geriliği ve daha düşük neonatal doğum ağırlığı NEC riskini artıran faktörler arasında saptanmıştır. Hipertansif hastalık varlığında NEK gelişiminde iki kat artış olsa da istatistiksel olarak anlam saptanamadığı bildirilmiştir(128).

Diğer zamanlardan farklı olarak COVID-19 pandemisi çalışma aralığımızda etkin olmuş olup kohortumuza dahil olanNEK'li vakaların %8 inde anne COVID-19 enfeksiyonu varlığı dikkati çekmiştir. Literatür incelendiğinde COVID-19 enfeksiyonu olan annelerde preeklampsi, hemoraji riski, solunum sıkıntısı ve bunlara ikincil olarak preterm doğum eylemi riskinde artış görülmüştür. Bu durumun NEK gelişimini tetiklediği düşünülmektedir(129). Bizim çalışmamızda da %8 oranında COVID-19 pozitifliği dikkat çekici bulunmuştur ancak istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Zira, Indria ve ark.'nın çok merkezli yenidoğan yoğun bakımlarında yapılan sürveyans çalışmasında COVID-19 ve NEC gelişimi arasında direkt bir ilişki olmadığını ancak sürecin hastanede kalış süresini dolaylı olarak etkilediğini bildirmişlerdir(130).

Cinsiyet ve NEK gelişimi arasında ilişki varlığı araştırıldığında, serimizde; %51kız cinsiyeti ile % 49 erkek cinsiyeti arasında literatüre benzer şekilde cinsiyet dağılımı NEK gelişimi açısından farklılık göstermemiştir.. Ancak Kroon ve ark. meta analizinde değindiği gibi erkek cinsiyette morbidite durumu kız cinsiyetine göre farklılık göstermezken, gebelik boyunca hipertansiyona maruz kalma, düşük APGAR skoru ile doğum, entübasyon hikayesinin olması, sepsis gelişme ihtimali gibi riskler yüksek görülmüş olup sonucunda gelişinden hipoksiden erkek olguların daha çok etkilendiği bildirilmiştir, bu yüzden serilerinde erkek olgularda NEK daha fazla saptanmıştır(131). Yine Siahaan ve ark. NEK gelişiminde risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmalarında cinsiyetin tek başına anlamlı bir risk faktörü olmadığı belirtilmiştir(132).

Çalışmamızda bulunan olguların gebelik haftaları incelendiğinde; serimizi en yoğun olarak %42 ile28-32 hafta arası bebeklerin oluşturduğu görüldü. 37 hafta üstü term yenidoğanlar ise ancak %9'unu oluşturmakta idi. Literatüre bakıldığında çalışmamızla benzer şekilde term olgular tüm NEK tanılı vakaların %10 unu oluşturmaktadır(133). Yapılan bir çalışmada ise nekrotizan enterokolit tanılı hastalar genel olarak 32. Gestasyonel haftada daha yoğun olduğu izlenmiştir(134). Çalışmamızda cerrahi operasyon ile tedavi edilen ve medikal tedavi ile izlenen NEK tanılı olguların doğum haftaları arasında belirgin farklılık izlenmedi. Buna ek olarak NEK evreleri ile olguların haftaları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde de benzer şekilde eşit oranlar dikkati çekmektedir(36).

Her ne kadar doğum haftası önemli bir risk faktörü gibi düşünülse de NEK gelişimi için ek risk faktörleri söz konusu olduğunda sürecin komplike olduğu, tek başına doğum haftasının bağımsız bir risk faktörü olamayacağına bir kanıt olarak düşünülmelidir. Doğum haftasına göre ayrılan dört grupta opere edilen ve edilmeyen olguları %42 civarında benzer oranı 28-32 haftalık grupta yer aldığı görüldü. 28 hafta altında %30 civarında benzer bir oran varken 37 hafta (%7) üzerinde de operasyon varlığı yönünden anlamlı fark yoktu. Çalışmamıza benzer örnek bir çalışmada ise çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların NEK tanısı alanlarının yarısında cerrahi işlem gerektirdiği saptanmıştır(47, 134). Doğum tartılarına bakıldığında 1500 gram altı düşük doğum ağırlıklı vakalar olgu serisinin %65 ini oluştururken, aşırı düşük doğum ağırlıklı 1000 gram altındaki vakalar bu grubun %63 (tüm NEK'lerin %41'i) ünü oluşturmakta idi. 2500 gram üstü olgu grubu ise tüm NEK'ler ise ancak n %8 ini oluşturmaktaydı(135). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki NEK için cerrahi uygulama hakkında çok merkezli bir çalışmada VLBW yenidoğanların üçte ikisinde başlangıç tedavisi olarak laparotominin kullanıldığını ve 1000 g'dan küçük yenidoğanlarda bile baskın birinci basamak tedavi olduğunu bildirmiştir. Bu çalışma, dren yerleştirmenin ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir(47). Diğer çalışmalar, primer peritoneal drenaj ile tehlikeye atılmış daha ileri nörolojik gelişim arasında bir korelasyon olduğunu öne sürmüştür.

NEK nedeniyle izlenen hastalarda mortalitenin artan doğum ağırlığı ile beraber düştüğü görülmüştür(47). Düşük doğum ağırlıklı olgularda cerrahi ile tedavi edilenlerde %35 iken medikal tedavi ile izlenen olgularda %21 saptanmıştır(135). Başka bir çalışmada düşük doğum ağırlıklı bebeklerin ölüm oranları %70 i bulurken bunların %15 inde NEK neden olarak saptanmıştır(136). Literatürde de benzer şekilde doğum haftası ve doğum tartısı azaldıkça mortalitenin arttığı aşikardır(47, 125, 137).

Literatüre bakıldığında konjenital kalp hastalığı ve NEK birlikteliği popülasyona göre artmıştır(84). Sieno ve ark. yaptığı çalışmada konjenital kalp hastalığına sahip olguların %48 inde NEK gelişiminin kardiyolojik cerrahi girişim öncesinde olduğu belirtilmiştir (138). Literatürde konjenital kalp hastalığı ve NEK birlikteliğinde mortalite oranlarının ciddi oranda arttığı, mortalite üzerinde aditif bir etkisi tanımlanmıştır(139). Bunun aksine McElhinney ve ark. konjenital kalp hastalığına sahip bebeklerdeki yapılan çalışmasında NEK'li olgularla olmayan olgular (Evre 1-3) arasında anlamlı farklılık gösterilmemiştir.

Ancak mortal seyreden hastaların NEK nedeniyle (Evre 3) ile yüksek ilişkili olduğu gösterilmiştir(84). Hastanın hipoksik iskemik sürecine etki ettiğini bildiğimiz ve etyolojide gerek hastalığa ikincil patofizyoloji gerekse gerekli girişimler sonrasında NEK gelişimi nedeniyle kardiyak patolojiler suçlanmaktadır. Bizim olgu serimizde kardiyak anomali varlığında olguların mortalite olasılığı %65, kardiyak anomali olmadığında mortalitenin olmayışı ise %59 olarak görüldü. Serimizin %41 inde patent duktus arteriyozus (PDA) mevcut idi. PDA ve mortalite arasındaki ilişki anlamlı bulundu. Hamrick ve ark. Da değindiği gibi PDA, bir yenidoğan için önemli bir risk faktörüdür, sadece NEK değil uzamış ventilatör desteği, bronkopulmoner displazi, fokal intestinal perforasyon ve intraventriküler kanama riskini beraberinde getirmektedir(140).

Yenidoğan hastaların yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki tedavileri süresince artan girişimler, resüsitasyon ihtiyacı, sepsis, beslenme problemleri, uzun süre antibiyoterapi gereksinimi ve total parenteral nutrisyon ihtiyacı nedeniyle santral damar yolu ihtiyacı mevcuttur. Doğum sonrasında umbilikal ven açıklığı mevcut iken erken dönemde juguler femoral gibi santral venöz kateter yerine umbilikal kateter uygulaması kolay ve hızlı olabilmektedir. Ancak kateter komplikasyonları düşünüldüğünde bu hiç de masum bir girişim değildir. Çalışmamızda umbilikal kateter varlığı ilişkisi incelenmiş olup olguların %69'unda umbilikal ven ve/veya arter kateter girişim öyküsü mevcuttu. Kateter girişimi yapılan olguların %44 ünde (toplam NEK li olguların %31'i) hem umblikal arter hem de umblikal ven kateteri mevcut idi. Ancak umbilikal kateter varlığı ve tipinin (arter ve veya ven) NEK izleminde cerrahi tedavi gereksinimi açısından farklılığı saptanmamıştır. Bazı vaka kontrollü çalışmalarda umbilikal arter kullanımı ile sonrasında NEK tablosunun gelişimi açısından istatistiksel anlamlı snuçlar ortaya konulmuştur(141). Literatür tarandığında Jackson ve ark. umbilikal arter ile ilgili yaptığı bir çalışmada kateter sonrası NEK komplikasyonu %7 oranında görülmüştür(142). NEC etiyolojisi, umbilikal arter kateterizasyonunun mezenterik dolaşım üzerindeki etkilerine bağlı bağırsak iskemisi dahil olmak üzere çeşitli faktörlerle olan bilinen ilişkilerine rağmen belirsizliğini korumaktadır. Bununla birlikte, mezenterik venöz dolaşımın rolü, NEK'in potansiyel bir nedeni olarak kabul edilmektedir. Umbilikal venöz kateter (UVK) pozisyonu ile prematüre bebeklerde NEC gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada portal vene veya DV'ye fark edilmeden çekilen kataterlerin 1500 gr altı bebeklerde NEK gelişimi için bariz bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durumda kateter kullanımı için kar- zarar ilişkisinin ortaya konması, kateter ucunun

konumunu daha yakından izlemek için kateterin yerleştirme kriterlerini ve stratejilerini yeniden belirlenmesi gerekmektedir(143).

NEK'li olguların mevcut kliniği sepsis ilişkili olabildiği gibi, sonucunda sepsis gelişimi görülebilir. NEC'in belirti ve semptomları değişkendir ve sepsis ile de karıştırılabilir. Önceki çalışmalar göstermiştir ki, erken doğuma ek olarak doğum şekli ve uygun olmayan ilk mikrobiyal kolonizasyon özellikle Enterobacteriaceae tarafından kolonizasyona yol açmaktadır. Enteral beslenme hacminin hızlı artması veya yüksek ozmotik güçlü formül besleme ile ilişkili olduğunda NEC için bir risk faktörü haline gelmektedir(144). Diğer çalışmalarda ise erken enteral beslenmenin NEK riski azalttığı öne sürülmüştür(145). Ancak çoğu NEK vakasının özellikle TPN alan olgularda meydana gelmesi erken dönemde cilt florası kaynaklı gram pozitif mikroaorganizmaları, geç dönemde gram negatif bakterilerin NEK etyolojisinde hedef haline getirmektedir. Öncesi ya da sonrasında NEK' eşlik eden sepsis varlığı süreci komplike hale getirmektedir(146). Hastaların klinik bozulmalarının öncesinde alınan kan kültürlerinin %68 inde üreme saptanmadı. Üreme saptanan olguların %12 sinde gram pozitif, %18 inde gram negatif üreme saptandı. Ağırlıklı olarak gram pozitif etken olarak stafilokok, gram negatif etken olaraksa klebsiella izlendi. NEK anındaki kan kültür sonuçlarında ise %30 unda üreme saptanmış olup; %50 sinde gram pozitif etken olarak stafilokok türü saptanmıştır. Literatüre bakıldığında NEK Evre 1 olgularının genel olarak kan kültürlerinde üreme olmadığı, Evre 2 olgularda E.coli ve klebsiella türüne rastlanIldığı,Evre 3 olgularda ise çalışmamıza benzer şekilde en çok stafilokok türünün izole edildiği bildirilmiştir(36).

Çalışmamızda 173 NEK olgusu geriye dönük taranmış olup %32 sine cerrahi operasyon, %15'ine yatak başı dren işlemi yapıldı. Dren yerleştirilen hastaların %25 i cerrahi operasyona alındı. Literatürde NEK tanılı hastaların %50 sinin cerrahi gereksinimi olduğu belirtilmiştir (47). Çok düşük doğum ağırlıklı olgularda %27-52 oranın da cerrahi gereksinim olduğu belirtilmiştir(147). Simmer ve ark. çalışmasında aşırı düşük doğum ağırlıklı olgularda perforasyon olasılığının arttığı bu nedenle doğum ağırlığı azaldıkça cerrahi gereksiniminin arttığı vurgulanmıştır(148). Çalışmamızda ise cerrahi öyküsü bulunan olguların %42 si 1000 gram altında iken, medikal izlemle tedavi edilen hastaların da %41 i 1000 gram altında idi.Yani, doğum tartısı ve cerrahi operasyon gerekliliği arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi.

Neticede, enflamatuar sitokinler, sepsis ve beslenme yoksunluğu nedeniyle, NEC'li preterm ve ELBW yenidoğanlar uzun dönemde nörogelişimsel bozukluklar yönünden yüksek risk altında olabilir. Cerrahi gerekliliği olan olguların bu inflamatuar yüke maruziyetinin artmış olmasına bağlı risklerin daha da artmış olduğu vurgulanmaktadır. 1000 gr üstü bebeklerde peritoneal drenajın yerinin olmadığı, peritoneal drenaj grubunun da %74 oranında ikincil bir cerrahiye gerek duyacağı ön görülmektedir. Bu durumda aynı bizim çalışmamız verilerinin işaret ettiği gibi doğum haftasından bağımsız cerrrahi gereği olan olguların laparatomi için uygun şartların sağlanarak cerrahisinin gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Bu veriler laparatomi hususunda literatür verileri ile eşleşmektedir(11).

Modifiye Bell Sınıflandırmasına göre üç evrede incelenen NEK olguları için literatür ile uyumlu şekilde Evre 1 de ağırlıklı olarak medikal tedavi tercih edilirken; Evre 2 de medikal ve gerekli hallerde cerrahi işlem; ilerlemiş vakalarda (Evre 3) cerrahi operasyonun tercih edildiği belirlendi. NEK evresi arttıkça cerrahi oranı %60 ı bulmakta idi. Alganabi ve ark. evre 3 NEK olgularında nekroz ve perforasyon ihtimalinin artışı sebebiyle cerrahi gereksiniminin arttığını belirtmiştir(149). Yapılan çalışmalarda NEK'te cerrahi gerekliliğinin Modifiye Bell sınıflamasına göre planlamada katkısı araştırıldığında Evre 2 ve 3 arasında anlamlı bir ilişki olduğu, beslenme tolerasyonunu anlamlı bir şekilde ön gördüğü gösterilmiştir. Yine benzer şekilde, üç veya daha fazla metabolik düzensizliğin varlığının zamanında cerrahi müdahaleyi tahmin edebileceğini düşündürmektedir(11). Bu durumda Evre ve cerrahi arasında prospektif randomize çalışmalar endikasyonun belirlenmesi hususunda ümit vaad etmektedir.

Dren yerleştirilen olguların %25 ine laparatomi işlemi yapıldı. Toplamda dren konulan olgulardaki mortalite %74 olarak saptanırken, laparatomi yapılan hastalarda %35 olarak saptandı. Jamie R. Robinson ve ark. Çalışmasında cerrahi grupta %34 saptanmış iken peritoneal drenaj işlemi uygulanan hastalarda %50 saptanmıştır(11). Tepas ve ark. çalışmasında da çalışmamız ve literatür ile uyumlu olarak peritoneal dren yerleştirilen hastalarda mortalite yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni olarak erken doğum haftası ve düşük doğum ağırlığı gösterilmiştir(150). Geçtiğimiz yıl yayınlanan bir meta analizde Wei li ve ark. ise ilk cerrahi müdahale olarak seçilmiş hastalarda uygulanacak olan laparatomi ya da yatak başı dren uygulaması arasında mortalite açısından anlamlı fark görmemişlerdir(151).

Choo ve ark. her iki cerrahi prosedürü kıyaslamış ve tek başına laparatomi işlemi uygulanan hastalara göre peritoneal drenaj işlemi uygulanan hastalar 5.7 kat artmış mortalite riskine sahip bulunmuştur (152). Bizim çalışmamızda ise mortalite sonuçlarına bakıldığında mortal seyreden hastaların %30 una cerrahi uygulandığı görüldü, benzer şekilde mortalite gelişmeyen hastaların da %33 üne cerrahi tedavi yapılmıştı. Toplamda 56 cerrahi operasyon öyküsü bulunan hastanın %21 olguya nekrotik bağırsak segmentinin rezeksiyonu, kalan sağlıklı bağırsak segmentlerinin anastomozu ve ostomi açılması işlemi uygulandı. Benzer şekilde klinik ve cerrahi sırasında bulguları görece hafif olan sınırlı sayıda vakaya rezeksiyon ve anastomoz uygulanması önerilmiştir(108, 153).

NEK nedeniyle çalışmaya alınan 173 olgunun 56 i cerrahi olarak opere edilmiş olup, bu olguların izleminde 27 unda (%53i) cerrahi açıdan komplikasyon geliştiği görüldü. Komplikasyon olarak %41'inde adezyon gelişirken, %20'sinde ostomi problemleri, %18 inde yara yeri dehissensi, %10 olguda striktür, %3 olguda anastomoz kaçağı gelişti. Literatüre bakıldığında enterostomiye bağlı komplikasyonlar, barsak darlıkları, sepsis, peritonit ve yara enfeksiyonları görülmekte olup çalışmamızla benzer spektrumdadır. Cerrahi tedavi ile izlenen olguların %70'ine varan komplikasyon oranları belirtilmiştir(131, 147). Zhang ve ark. Nın NEK' e bağlı striktür oranlarını medikal tedavi sonrası %37 , cerrahi tedavi sonrası %65 olarak bildirmişlerdir(114). Striktür oranları değişken olsa da cerrahi tedavi sonrası striktür oranları belirgin artmış olarak bildirilmektedir(5). Annika Mutanen ve ark. yaptığı çalışmada NEK sonrası izlemde striktür gelişme oranı medikal izlemle tedavi edilen olgulara nazaran cerrahi izlemdeki NEK lerde geliştiği savunulmuş olup, %65 oranında saptanmıştır(131). Literatürde farklı oranlar belirtilmekte olup nekrotizan enterokolit tanısı ile medikal tedavi görenlerin üçte birinde striktür geliştiğini belirten çalışmalar mevcut(154).

NEK bir yenidoğan hastalığı olup intestinal lümen içerisindehi hiperosmolar değişiklik ve bakteriyel aşırı çoğalma ile ilişkili görülmüştür. Bu sebeple yenidoğan beslenmesi yakından takip edilmekte olup; mama yerine anne sütü ile beslenme teşvik edilmektedir. Anne sütü içeriği nedeniyle NEK e karşı önleyici niteliktedir (155).

Çalışmamızda NEK tanısı almadan önceki beslenme anne sütü, mama ve hem anne sütü hem mama alan 3 grupta incelendiğinde tüm gruplarda anne sütü kullanımının ağırlıklı olduğu görüldü. Literatür NEK riski taşıyan bebeklerin formül mama yerine anne sütü ile beslenmesini desteklemektedir.

Anne sütü ile beslenen olgularda NEK gelişiminin az olduğu saptanmıştır(156-158). Keser ve ark. yaptığı çalışmada NEK li olguların tamamına yakınında tam enteral beslenmeye geçişin uzadığı görülmüştür (135). Bizim çalışmamızda ise 1000 gram altındaki bebeklerin %83 ünde full enteral beslenmeye geçişin gerçekleşmediği görüldü.

Bir yenidoğan hastalığı olarak NEK yenidoğanların en önemli mortalite sebebidir. NEK li bebeklerin hayatta kalanların çoğunda ise kısa ve uzun dönemde komplikasyonlar gelişmektedir. Bu komplikasyonlar hayat kalitesini düşürdüğü bilinmektedir. Hastalık sürecini iyileştirici tedaviler ve girişimler denendiği gibi; esas olarak NEK te mortalite ve morbiditeyi azaltacak, hatta önleyecek stratejik etkenlerin bulunması gerekmektedir(159). Amerika Birleşik Devletleri'nde Holman ve ark. yaptığı çalışma gibi geriye dönük hastane yatış gereksinimi ve maliyet hesabı yapıldığında; her 1000 bebekten 1 inin nek nedenli yatışının olduğu bu bebeklerin ise 7 de 1 inin öldüğü görülmüştür. Bunu azaltmak için her ne kadar cerrahi tedaviler morbiditeye etki ediyor olsa da prematüre doğumların önlenme çabası daha yerinde olacaktır(46).

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif oluşudur. Risk faktörlerine ek olarak laboratuar ve görüntüleme yöntemlerinin dahil edilmesi ile NEK tanısının zamanlaması hakkında öncül belirteçlerin saptanması daha mümkün olabilir kanaatindeyiz.

Çalışmamızda NEK gelişimine etkili anneye ve bebeğe etkili faktörlerin ortaya konulması; NEK sürecinde mortalite ve uzun dönemde morbiditeye etkili etkenlerin belirlenmesi üzerine çalışılmıştır. Edinilen klinik deneyim ile mevcut mortalite ve morbiditenin azaltılması; bunun yanı sıra NEK i öngören önleyici tedbirlerin alınması, yapılacak prospektif çalışmalarla mortalite riski yüksek olan NEK gelişiminin önüne geçilmesi hedeflenmelidir

6.SONUÇLAR

Nekrotizan Enterokolit tanılı hastaların geriye dönük değerlendirildiği çalışmamızda;

1. NEK'in cinsiyet dağılımında farklılık olmadığı görüldü.
2. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda sık görüldüğü saptandı.
3. Maternal gebelik hikayesinde bebekte hipoksiye yol açacak etyolojilerin NEK gelişiminde etkili olduğu belirlendi.
4. Doğum haftası azaldıkça; düşük doğum ağırlığı, kardiyak ek anomali varlığı, doğum sonrası oksijen ihtiyacı, canlandırma gereksinimi, inotrop ihtiyacının arttığı görüldü.
5. NEK öncesi ve sırasında alınan kan kültürlerinde çoğunlukla üreme olmadığı; üreme olduğunda ise en sık gram pozitif etkenlerin var olduğu görüldü.
6. NEK sırasındaki hemogram parametrelerinde lökositoz ve trombositopeni olduğu ancak cerrahi gereksinimine göre iki ayrı grupta anlamlı farklılık olmadığı belirlendi.
7. Umblikal kateter varlığı ile NEK kliniği arasında ilişki saptanmadı.
8. Kardiyak anomali ile NEK evresi arasında ilişkinin olmadığı, mortaliteyle ise ilişkili olduğu görüldü.
9. Doğum haftası ve tartısına göre gelişen NEK evresi arasında ilişki olmadığı belirlendi.
10. Doğum haftası ile mortalite arasında ters bir ilişki olduğu saptandı.
11. Doğum tartısı azaldıça NEK tanı günü yaşamın ilk haftası olmaktadır.
12. NEK evresi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı belirlendi.
13. Evre arttıkça cerrahi girişim (laparatomi veya peritoneal drenaj) ihtimalinin arttığı belirlendi.
14. NEK evresi ile tanı haftası arasında ilişki saptanmadı.
15. Doğum sonrası CPR öyküsü NEK li olgularda mortaliteyi etkilemezken, inotrop ihtiyacının olması mortalite riskini arttırmış şekilde belirlendi.
16. Cerrahi gereksiniminin araştırılan parametrelerden yalnızca NEK evresi ile ilintili şekilde değiştiği saptandı.
17. Cerrahi operasyon geçiren NEK'lere oranla dren konulan NEK'lerde mortalite oranının daha yüksek olduğu saptandı.
18. Cerrahi operasyon geçirenlerin yarısında komplikasyon geliştiği, bunun ise en sık adezyon olduğu saptandı.
19. Striktür gelişimi %10 unda mevcut olup, en sık kolonda görüldüğü belirlendi.

20. Striktür gelişiminin doğum haftası ve doğum tartısı ile ilişkisinin olmadığı saptandı.

KAYNAKLAR

1. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. New England Journal of Medicine. 2011;364(3):255-64.
2. Meister AL, Doheny KK, Travagli RA. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. Experimental biology and medicine. 2020;245(2):85-95.
3. Müller M, Paul T, Seeliger S. Necrotizing enterocolitis in premature infants and newborns. Journal of neonatal-perinatal medicine. 2016;9(3):233-42.
4. Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson AB, Clandinin MT. Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. World journal of gastroenterology: WJG. 2008;14(14):2142.
5. Bazacliu C, Neu J. Necrotizing enterocolitis: long term complications. Current Pediatric Reviews. 2019;15(2):115-24.
6. Halpern MD, Denning PW. The role of intestinal epithelial barrier function in the development of NEC. Tissue barriers. 2015;3(1-2):e1000707.
7. Henry MC, Moss RL, editors. Surgical therapy for necrotizing enterocolitis: bringing evidence to the bedside. Seminars in pediatric surgery; 2005: Elsevier.
8. O'Neill Jr JA, Stahlman MT, Meng H. Necrotizing enterocolitis in the newborn: operative indications. Annals of surgery. 1975;182(3):274.
9. Kosloske AM. Indications for operation in necrotizing enterocolitis revisited. Journal of pediatric surgery. 1994;29(5):663-6.
10. Munaco AJ, Veenstra M, Brownie E, Danielson LA, Nagappala KB, Klein MD. Timing of optimal surgical intervention for neonates with necrotizing enterocolitis. The american surgeon. 2015;81(5):438-43.
11. Robinson JR, Rellinger EJ, Hatch LD, Weitkamp J-H, Speck KE, Danko M, et al., editors. Surgical necrotizing enterocolitis. Seminars in perinatology; 2017: Elsevier.
12. Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, Smith EOB. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. Pediatrics. 2005;116(2):400-6.
13. Berseth CL. Feeding strategies and necrotizing enterocolitis. Current opinion in pediatrics. 2005;17(2):170-3.
14. Cobb BA, Carlo WA, Ambalavanan N. Gastric residuals and their relationship to necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Pediatrics. 2004;113(1):50-3.
15. Wu G, Jaeger LA, Bazer FW, Rhoads JM. Arginine deficiency in preterm infants: biochemical mechanisms and nutritional implications. The Journal of nutritional biochemistry. 2004;15(8):442-51.
16. Dilsiz A, Ciftci I, Aktan TM, Gürbilek M, Karagözoğlu E. Enteral glutamine supplementation and dexamethasone attenuate the local intestinal damage in rats with experimental necrotizing enterocolitis. Pediatric surgery international. 2003;19:578-82.
17. Teresa C, Antonella D, de Ville dGJ. New nutritional and therapeutical strategies of NEC. Current Pediatric Reviews. 2019;15(2):92-105.
18. Can G, İnce Z. Preterm doğanlar, intrauterin büyüme geriliği, makrozomi, çoğul gebelik. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler) Pediatri. 2002;1:326-42.
19. Özduğan Z. Nekrotizan enterokolit olgularının geriye dönük olarak değerlendirilmesi ve risk faktörlerinin araştırılması: Trakya Üniversitesi; 2014.
20. SARI FN, DİLMEN U. Nekrotizan Enterokolitte Önleyici Tedavi Seçenekleri. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.6(2):121-8.
21. Çetinkaya M. Köksal N. Nekrotizan enterokolit Güncel Pediatri. 2004;2:146-51.

22. Ceylan A, Arslan Ş, Kırımi E, Öner AF. Nekrotizan enterokolit: Patogenez, tanı, tedavi ve yeni görüşler. Van Tıp Dergisi. 1998;5(3):188-93.
23. Leong G, Drew J. Necrotizing Enterocolitis: A 15-Year Experience. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 1987;27(1):40-4.
24. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993–1994. Pediatrics. 2000;105(6):1216-26.
25. Salvia G, Guarino A, Terrin G, Cascioli C, Paludetto R, Indrio F, et al. Neonatal onset intestinal failure: an Italian Multicenter Study. The Journal of pediatrics. 2008;153(5):674-6. e2.
26. Thompson AM, Bizzarro MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention and management. Drugs. 2008;68:1227-38.
27. Crissinger KD. Understanding necrotizing enterocolitis—promising directions. Pathophysiology. 1999;5(4):247-56.
28. Martin CR, Walker WA, editors. Intestinal immune defences and the inflammatory response in necrotising enterocolitis. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine; 2006: Elsevier.
29. Dupoux A. Sur les pas de Monsieur Vincent: Trois cents ans d'histoire Parisienne de l'enfance abandonnée: Revue de l'Assistance publique à Paris; 1958.
30. Ylppö A. Pathologie der Frühgeborenen. Pfaundler, M, Schlossman, A Handbuch der Kinderheilkunde (4th ed) Leipzig: Vogel. 1931:575-612.
31. Obladen M. Necrotizing enterocolitis–150 years of fruitless search for the cause. Neonatology. 2009;96(4):203-10.
32. Hahn E. Ueber Pneumatosis cystoides intestinorum hominis und einen durch Laparotomie behandelten Fall1. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1899;25(40):657-60.
33. STIENNON OA. Pneumatosis intestinalis in the newborn. AMA American Journal of Diseases of Children. 1951;81(5):651-63.
34. Hackam D, Caplan M, editors. Necrotizing enterocolitis: pathophysiology from a historical context. Seminars in pediatric surgery; 2018: Elsevier.
35. Wolfe J. Gas in the portal veins of the liver in infants. Am J Roentgenol. 1955;74:486-9.
36. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. Annals of surgery. 1978;187(1):1.
37. Kosloske AM, Lilly JR. Paracentesis and lavage for diagnosis of intestinal gangrene in neonatal necrotizing enterocolitis. Journal of Pediatric Surgery. 1978;13(3):315-20.
38. Lucas A, Cole T. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. The Lancet. 1990;336(8730-8731):1519-23.
39. Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU. Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Pediatrics. 2003;111(3):529-34.
40. Holcomb GW, Murphy JP. Holcomb and Ashcraft's pediatric surgery E-Book: Elsevier Health Sciences; 2019.
41. Battersby C, Santhalingam T, Costeloe K, Modi N. Incidence of neonatal necrotising enterocolitis in high-income countries: a systematic review. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2018;103(2):F182-F9.
42. Sylvester KG, Liu GY, Albanese CT. Necrotizing enterocolitis. Pediatric surgery. 2012:1187.
43. Ostlie DJ, Spilde TL, St Peter SD, Sexton N, Miller KA, Sharp RJ, et al. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. Journal of pediatric surgery. 2003;38(7):1039-42.
44. Kliegman RM, Fanaroff AA. Neonatal necrotizing enterocolitis: A nine-year experience: I. Epidemiology and uncommon observations. American Journal of Diseases of Children. 1981;135(7):603-7.
45. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, McDonald S, Poole WK, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Pediatrics. 2006;117(2):e137-e42.

46. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, Yorita KL, Steiner CA, Schonberger LB. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. Paediatric and perinatal epidemiology. 2006;20(6):498-506.
47. Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, Jones BA, Kang KH, Kenny M, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. Journal of the American College of Surgeons. 2014;218(6):1148-55.
48. Chandler JC, Hebra A, editors. Necrotizing enterocolitis in infants with very low birth weight. Seminars in pediatric surgery; 2000: Elsevier.
49. Llanos AR, Moss ME, Pinzòn MC, Dye T, Sinkin RA, Kendig JW. Epidemiology of neonatal necrotising enterocolitis: a population-based study. Paediatric and perinatal epidemiology. 2002;16(4):342-9.
50. WILSON R, KANTO JR WP, McCARTHY BJ, BURTON T, LEWIN P, TERRY J, et al. Epidemiologic characteristics of necrotizing enterocolitis: a population-based study. American Journal of Epidemiology. 1981;114(6):880-7.
51. McGuire W, Anthony M. Donor human milk versus formula for preventing necrotising enterocolitis in preterm infants: systematic review. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2003;88(1):F11-F4.
52. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. The Lancet. 2006;368(9543):1271-83.
53. Moschino L, Duci M, Fascetti Leon F, Bonadies L, Priante E, Baraldi E, et al. Optimizing nutritional strategies to prevent necrotizing enterocolitis and growth failure after bowel resection. Nutrients. 2021;13(2):340.
54. Kim SS, Albanese CT. Necrotizing enterocolitis. Pediatric surgery. 2006:1427.
55. Bolisetty S. Necrotizing Enterocolitis In Full-Term Neonates. Journal of Paediatrics and Child Health. 2001;37(4):413-.
56. Tanner SM, Berryhill TF, Ellenburg JL, Jilling T, Cleveland DS, Lorenz RG, et al. Pathogenesis of necrotizing enterocolitis: modeling the innate immune response. The American journal of pathology. 2015;185(1):4-16.
57. Shah ZA, Bukhari SAH, Khan J, Rasheed T. Role of Probiotics in Reducing the Frequency of Necrotizing Enterocolitis in Adults. Pakistan Journal of Medical & Health Sciences. 2022;16(05):162-.
58. Hsueh W, Caplan MS, Qu X-W, Tan X-D, De Plaen IG, Gonzalez-Crussi F. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenetic concepts. Pediatric and Developmental Pathology. 2003;6:6-23.
59. Weitkamp J-H, Koyama T, Rock MT, Correa H, Goettel JA, Matta P, et al. Necrotising enterocolitis is characterised by disrupted immune regulation and diminished mucosal regulatory (FOXP3)/effector (CD4, CD8) T cell ratios. Gut. 2013;62(1):73-82.
60. Van Belkum M, Mendoza Alvarez L, Neu J. Preterm neonatal immunology at the intestinal interface. Cellular and Molecular Life Sciences. 2020;77:1209-27.
61. Benkoe TM, Mechtler TP, Weninger M, Pones M, Rebhandl W, Kasper DC. Serum levels of interleukin-8 and gut-associated biomarkers in diagnosing necrotizing enterocolitis in preterm infants. Journal of Pediatric Surgery. 2014;49(10):1446-51.
62. Molteni M, Gemma S, Rossetti C. The role of toll-like receptor 4 in infectious and noninfectious inflammation. Mediators of inflammation. 2016;2016.
63. Mashriq A, Lee C, Edoardo B, Li B, Agostino P. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. F1000Research. 2019;8.
64. Claud EC, Keegan KP, Brulc JM, Lu L, Bartels D, Glass E, et al. Bacterial community structure and functional contributions to emergence of health or necrotizing enterocolitis in preterm infants. Microbiome. 2013;1:1-11.
65. Watkins DJ, Besner GE, editors. The role of the intestinal microcirculation in necrotizing enterocolitis. Seminars in pediatric surgery; 2013: Elsevier.
66. Aceti A, Beghetti I, Martini S, Faldella G, Corvaglia L. Oxidative stress and necrotizing enterocolitis: pathogenetic mechanisms, opportunities for intervention, and role of human milk. Oxidative medicine and cellular longevity. 2018;2018.

67. Frost BL, Caplan MS, editors. Necrotizing enterocolitis: pathophysiology, platelet-activating factor, and probiotics. Seminars in Pediatric Surgery; 2013: Elsevier.
68. Hackam DJ, Sodhi CP. Toll-like receptor–mediated intestinal inflammatory imbalance in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology. 2018;6(2):229-38. e1.
69. Takeda K, Akira S, editors. TLR signaling pathways. Seminars in immunology; 2004: Elsevier.
70. Leaphart CL, Cavallo J, Gribar SC, Cetin S, Li J, Branca MF, et al. A critical role for TLR4 in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis by modulating intestinal injury and repair. The Journal of Immunology. 2007;179(7):4808-20.
71. Lu P, Sodhi CP, Hackam DJ. Toll-like receptor regulation of intestinal development and inflammation in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. Pathophysiology. 2014;21(1):81-93.
72. Sodhi CP, Neal MD, Siggers R, Sho S, Ma C, Branca MF, et al. Intestinal epithelial Toll-like receptor 4 regulates goblet cell development and is required for necrotizing enterocolitis in mice. Gastroenterology. 2012;143(3):708-18. e5.
73. Beeby PJ, Jeffery H. Risk factors for necrotising enterocolitis: the influence of gestational age. Archives of disease in childhood. 1992;67(4 Spec No):432-5.
74. Young CM, Kingma SD, Neu J. Ischemia-reperfusion and neonatal intestinal injury. The Journal of pediatrics. 2011;158(2):e25-e8.
75. Sase M, Miwa I, Sumie M, Nakata M, Sugino N, Okada K, et al. Gastric emptying cycles in the human fetus. American journal of obstetrics and gynecology. 2005;193(3):1000-4.
76. Coran AG, Caldamone A, Adzick NS, Krummel TM, Laberge J-M, Shamberger R. Pediatric surgery E-book: Elsevier Health Sciences; 2012.
77. Berseth CL, McCoy HH. Birth asphyxia alters neonatal intestinal motility in term neonates. Pediatrics. 1992;90(5):669-73.
78. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. Clinical microbiology reviews. 2014;27(1):21-47.
79. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. Current opinion in pediatrics. 2006;18(2):125-31.
80. Jilling T, Simon D, Lu J, Meng FJ, Li D, Schy R, et al. The roles of bacteria and TLR4 in rat and murine models of necrotizing enterocolitis. The Journal of Immunology. 2006;177(5):3273-82.
81. Neish AS. The gut microflora and intestinal epithelial cells: a continuing dialogue. Microbes and infection. 2002;4(3):309-17.
82. Hoy CM, Wood CM, Hawkey PM, Puntis JW. Duodenal microflora in very-low-birth-weight neonates and relation to necrotizing enterocolitis. Journal of Clinical Microbiology. 2000;38(12):4539-47.
83. Petrosyan M, Guner YS, Williams M, Grishin A, Ford HR. Current concepts regarding the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. Pediatric surgery international. 2009;25:309-18.
84. McElhinney DB, Hedrick HL, Bush DM, Pereira GR, Stafford PW, Gaynor JW, et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes. Pediatrics. 2000;106(5):1080-7.
85. Nankervis CA, Giannone PJ, Reber KM, editors. The neonatal intestinal vasculature: contributing factors to necrotizing enterocolitis. Seminars in perinatology; 2008: Elsevier.
86. Piwoz EG, Huffman SL. The impact of marketing of breast-milk substitutes on WHO-recommended breastfeeding practices. Food and nutrition bulletin. 2015;36(4):373-86.
87. Bartick M, Reinhold A. The burden of suboptimal breastfeeding in the United States: a pediatric cost analysis. Pediatrics. 2010;125(5):e1048-e56.
88. de la Cruz D, Bazacliu C, editors. Enteral feeding composition and necrotizing enterocolitis. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine; 2018: Elsevier.
89. Abrams SA, Schanler RJ, Lee ML, Rechtman DJ, Group PS. Greater mortality and morbidity in extremely preterm infants fed a diet containing cow milk protein products. Breastfeeding medicine. 2014;9(6):281-5.

90. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. Pediatric Clinics. 2013;60(1):49-74.
91. Actor JK, Hwang S-A, Kruzel ML. Lactoferrin as a natural immune modulator. Current pharmaceutical design. 2009;15(17):1956-73.
92. Nanda Nanthakumar N, Dai D, Newburg DS, Allan Walker W. The role of indigenous microflora in the development of murine intestinal fucosyl-and sialyltransferases. The FASEB Journal. 2003;17(1):44-6.
93. Nolan LS, Parks OB, Good M. A review of the immunomodulating components of maternal breast milk and protection against necrotizing enterocolitis. Nutrients. 2019;12(1):14.
94. Patel RM, Ferguson J, McElroy SJ, Khashu M, Caplan MS. Defining necrotizing enterocolitis: current difficulties and future opportunities. Pediatric research. 2020;88(Suppl 1):10-5.
95. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. Pediatric Clinics of North America. 1986;33(1):179-201.
96. Ahle M, Ringertz HG, Rubesova E. The role of imaging in the management of necrotising enterocolitis: a multispecialist survey and a review of the literature. European radiology. 2018;28:3621-31.
97. Kafetzis DA, Skevaki C, Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. Current opinion in infectious diseases. 2003;16(4):349-55.
98. Ng PC, Ma TPY, Lam HS. The use of laboratory biomarkers for surveillance, diagnosis and prediction of clinical outcomes in neonatal sepsis and necrotising enterocolitis. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2015;100(5):F448-F52.
99. Guthmann F, Börchers T, Wolfrum C, Wustrack T, Bartholomäus S, Spener F. Plasma concentration of intestinal-and liver-FABP in neonates suffering from necrotizing enterocolitis and in healthy preterm neonates. Cellular Lipid Binding Proteins. 2002:227-34.
100. Shah D, Sinn JK. Antibiotic regimens for the empirical treatment of newborn infants with necrotising enterocolitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012(8).
101. Franck LS, Naughton I, Winter I. Opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in paediatric intensive care patients. Intensive and Critical Care Nursing. 2004;20(6):344-51.
102. Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, Gura KM, Simpser E, Compher C, et al. ASPEN clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis. Journal of parenteral and enteral nutrition. 2012;36(5):506-23.
103. Ricketts RR, Jerles ML. Neonatal necrotizing enterocolitis: experience with 100 consecutive surgical patients. World journal of surgery. 1990;14:600-5.
104. Papillon S, Castle SL, Gayer CP, Ford HR. Necrotizing enterocolitis: contemporary management and outcomes. Advances in pediatrics. 2013;60(1):263-79.
105. Vaughan WG, Grosfeld JL, West K, Scherer III L, Villamizar E, Rescorla FJ. Avoidance of stomas and delayed anastomosis for bowel necrosis: the 'clip and drop-back'technique. Journal of pediatric surgery. 1996;31(4):542-5.
106. Ein SH, Marshall DG, Girvan D. Peritoneal drainage under local anesthesia for perforations from necrotizing enterocolitis. Journal of pediatric surgery. 1977;12(6):963-7.
107. Singh M, Owen A, Gull S, Morabito A, Bianchi A. Surgery for intestinal perforation in preterm neonates: anastomosis vs stoma. Journal of pediatric surgery. 2006;41(4):725-9.
108. Pierro A. The surgical management of necrotising enterocolitis. Early human development. 2005;81(1):79-85.
109. Thyoka M, Eaton S, Kiely EM, Curry JI, Drake DP, Cross KM, et al. Outcomes of diverting jejunostomy for severe necrotizing enterocolitis. Journal of pediatric surgery. 2011;46(6):1041-4.
110. Mowitz ME, Dukhovny D, Zupancic JA, editors. The cost of necrotizing enterocolitis in premature infants. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine; 2018: Elsevier.
111. Duro D, Kalish LA, Johnston P, Jaksic T, McCarthy M, Martin C, et al. Risk factors for intestinal failure in infants with necrotizing enterocolitis: a Glaser Pediatric Research Network study. The Journal of pediatrics. 2010;157(2):203-8. e1.

112. Horwitz JR, Lally KP, Cheu HW, Vazquez WD, Grosfeld JL, Ziegler MM. Complications after surgical intervention for necrotizing enterocolitis: a multicenter review. Journal of pediatric surgery. 1995;30(7):994-9.
113. Gordon P, Swanson J, Attridge J, Clark R. Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria? Journal of perinatology. 2007;27(11):661-71.
114. Zhang H, Chen J, Wang Y, Deng C, Li L, Guo C. Predictive factors and clinical practice profile for strictures post-necrotising enterocolitis. Medicine. 2017;96(10).
115. Hong CR, Fullerton BS, Mercier CE, Morrow KA, Edwards EM, Ferrelli KR, et al. Growth morbidity in extremely low birth weight survivors of necrotizing enterocolitis at discharge and two-year follow-up. Journal of pediatric surgery. 2018;53(6):1197-202.
116. Sonntag J, Grimmer I, Scholz T, Metze B, Wit J, Obladen M. Growth and neurodevelopmental outcome of very low birthweight infants with necrotizing enterocolitis. Acta Paediatrica. 2000;89(5):528-32.
117. Stanford A, Upperman JS, Boyle P, Schall L, Ojimba JI, Ford HR. Long-term follow-up of patients with necrotizing enterocolitis. Journal of pediatric surgery. 2002;37(7):1048-50.
118. Organization WH. Neuroscience of psychoactive substance use and dependence: World Health Organization; 2004.
119. Nirupama R, Divyashree S, Janhavi P, Muthukumar S, Ravindra P. Preeclampsia: Pathophysiology and management. Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction. 2021;50(2):101975.
120. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. Reviews in obstetrics and gynecology. 2008;1(1):11.
121. Leeper C, Lutzkanin A. Infections during pregnancy. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2018;45(3):567-86.
122. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. The lancet. 2017;390(10104):1770-80.
123. Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2011;90(2):140-9.
124. Anilkumar M. Patent ductus arteriosus. Cardiology clinics. 2013;31(3):417-30.
125. Bashiri A, Zmora E, Sheiner E, Hershkovitz R, Shoham-Vardi I, Mazor M. Maternal hypertensive disorders are an independent risk factor for the development of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Fetal diagnosis and therapy. 2003;18(6):404-7.
126. Chan K, Hui CW, Chan K, Fung PC, Wo JY, Tipoe G, et al. Revisiting ischemia and reperfusion injury as a possible cause of necrotizing enterocolitis: role of nitric oxide and superoxide dismutase. Journal of Pediatric Surgery. 2002;37(6):828-34.
127. Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. Clinics in perinatology. 1994;21(2):205-18.
128. March MI, Gupta M, Modest AM, Wu L, Hacker MR, Martin CR, et al. Maternal risk factors for neonatal necrotizing enterocolitis. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. 2015;28(11):1285-90.
129. Angelika D, Etika R, Kusumawardani NN, Mithra S, Ugrasena IDG. Observational study on necrotizing enterocolitis in neonates born to SARS-CoV-2-positive mothers. Annals of Medicine and Surgery. 2022;78:103711.
130. Indrio F, Salatto A, Amato O, Bartoli F, Capasso L, Corvaglia L, et al. COVID-19 pandemic in the neonatal intensive care unit: any effect on late-onset sepsis and necrotizing enterocolitis? European Journal of Pediatrics. 2022:1-5.
131. Mutanen A, Pierro A, Zani A. Perioperative complications following surgery for necrotizing enterocolitis. European Journal of Pediatric Surgery. 2018;28(02):148-51.
132. Siahaan ESED, Adriansyah W, Sasmita AP, Fauzi AR, Dwihantoro A. Outcomes and prognostic factors for survival of neonates with necrotizing enterocolitis. Frontiers in Pediatrics. 2021;9:744504.
133. Kliegman R, Walker W, Yolken R. Necrotizing enterocolitis: research agenda for a disease of unknown etiology and pathogenesis. Pediatric research. 1993;34(6):701-8.

134. Battersby C, Longford N, Costeloe K, Modi N, Group UNCNES. Development of a gestational Age–Specific case definition for neonatal necrotizing enterocolitis. JAMA pediatrics. 2017;171(3):256-63.
135. KESER MK, ÇETİNKAYA AK, OKMAN E, ÖZMEN E, Fatma S, TAYMAN C, et al. Çok Düşük Doğum Ağırlıklı İnfantlarda Tam Enteral Beslenmeye Geçiş Süresine Etki Eden Faktörler. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.1-5.
136. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile L-A, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. Pediatrics. 2001;107(1):e1-e.
137. Blakely ML, Lally KP, McDonald S, Brown RL, Barnhart DC, Ricketts RR, et al. Postoperative outcomes of extremely low birth-weight infants with necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation: a prospective cohort study by the NICHD Neonatal Research Network. Annals of surgery. 2005;241(6):984.
138. Siano E, Lauriti G, Ceccanti S, Zani A. Cardiogenic necrotizing enterocolitis: a clinically distinct entity from classical necrotizing enterocolitis. European Journal of Pediatric Surgery. 2019;29(01):014-22.
139. Fisher JG, Bairdain S, Sparks EA, Khan FA, Archer JM, Kenny M, et al. Serious congenital heart disease and necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. Journal of the American College of Surgeons. 2015;220(6):1018-26. e14.
140. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. Pediatrics. 2010;125(5):1020-30.
141. Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborn: effects of catheter materials. Cochrane Database of Systematic Reviews. 1999(1).
142. Jackson JC, Truog WE, Watchko JF, Mack LA, Cyr DR, van Belle G. Efficacy of thromboresistant umbilical artery catheters in reducing aortic thrombosis and related complications. The Journal of pediatrics. 1987;110(1):102-5.
143. Sulemanji M, Vakili K, Zurakowski D, Tworetzky W, Fishman SJ, Kim HB. Umbilical venous catheter malposition is associated with necrotizing enterocolitis in premature infants. Neonatology. 2017;111(4):337-43.
144. Patel BK, Shah JS. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a systemic review. International Scholarly Research Notices. 2012;2012.
145. Gordon P, Christensen R, Weitkamp J-H, Maheshwari A. Mapping the new world of necrotizing enterocolitis (NEC): review and opinion. The e-journal of neonatology research. 2012;2(4):145.
146. Maheshwari A, Kelly DR, Nicola T, Ambalavanan N, Jain SK, Murphy–Ullrich J, et al. TGF-β2 suppresses macrophage cytokine production and mucosal inflammatory responses in the developing intestine. Gastroenterology. 2011;140(1):242-53.
147. Abdullah F, Zhang Y, Camp M, Mukherjee D, Gabre-Kidan A, Colombani PM, et al. Necrotizing enterocolitis in 20 822 infants: Analysis of medical and surgical treatments. Clinical Pediatrics. 2010;49(2):166-71.
148. Rao SC, Basani L, Simmer K, Samnakay N, Deshpande G. Peritoneal drainage versus laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011(6).
149. Alganabi M, Lee C, Bindi E, Li B, Pierro A. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. F1000Research. 2019;8.
150. Sola JE, Tepas III JJ, Koniaris LG. Peritoneal drainage versus laparotomy for necrotizing enterocolitis and intestinal perforation: a meta-analysis. Journal of Surgical Research. 2010;161(1):95-100.
151. Li W, Tang J, Zhu Z, Tang W. Initial surgical treatment of necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of peritoneal drainage versus laparotomy. European Journal of Pediatrics. 2022;181(7):2593-601.

152. Choo S, Papandria D, Zhang Y, Camp M, Salazar JH, Scholz S, et al. Outcomes analysis after percutaneous abdominal drainage and exploratory laparotomy for necrotizing enterocolitis in 4,657 infants. Pediatric surgery international. 2011;27:747-53.
153. Raval MV, Hall NJ, Pierro A, Moss RL, editors. Evidence-based prevention and surgical treatment of necrotizing enterocolitis—a review of randomized controlled trials. Seminars in pediatric surgery; 2013: Elsevier.
154. Hartman GE, Drugas GT, Shochat SJ. Post-necrotizing enterocolitis strictures presenting with sepsis or perforation: risk of clinical observation. Journal of Pediatric Surgery. 1988;23(6):562-6.
155. Altobelli E, Angeletti PM, Verrotti A, Petrocelli R. The impact of human milk on necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2020;12(5):1322.
156. Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. Cochrane Database of systematic reviews. 2019(7).
157. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. The Journal of pediatrics. 2010;156(4):562-7. e1.
158. Meinzen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, Morrow A, Stoll B, Donovan E. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. Journal of Perinatology. 2009;29(1):57-62.
159. Kosloske A. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. Acta paediatrica. 1994;83:2-7.

EKLER

ÖZGEÇMİŞ

1.Kişisel Bilgiler:

Ad ve soyad: Medine Ezgi ÖCAL

Doğum Yeri ve Tarihi:

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni Hali: Bekar

İletişim Adresi ve Telefon:

Yabancı Dili: İngilizce

2.Eğitim Bilgisi:

2016- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

2009- Amasya Macit Zeren Fen Lisesi (2005-2007 Muğla Fen Lisesi)

3.Mesleki Deneyim:

2017-2019: Marmara Üniversitesi Çocuk Cerrahisi Kliniği (Asistan Doktor)

2016-2017: Niğde Çiftlik İlçe Devlet Hastanesi