



# Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Nekrotizan Enterokolit Sıklığı ve Özelliklerinin Değerlendirilmesi

## Evaluation of Incidence and Characteristics of Necrotizing Enterocolitis in Neonatal Intensive Care Unit

Betül Siyah Bilgin<sup>1</sup>, Demet Terek<sup>2</sup>, Özge Altun Köroğlu<sup>2</sup>, Mehmet Yalaz<sup>2</sup>, Mete Akısü<sup>2</sup>, Ahmet Çelik<sup>3</sup>, Orkan Ergün<sup>3</sup>, Nilgün Kültürsay<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji - Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışma nekrotizan enterokolit (NEK) tanısı ile izlenen olgularda hastalığın risk faktörleri, karakteristik özellikleri, klinik, laboratuvar bulguları ve mortalite oranının değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 2010-2011 yıllarında kliniğimizde izlenen 488 hasta yenidoğan içinde NEK tanısı alan 37 bebek dahil edilmiştir.

**Bulgular:** NEK sıklığı tüm yatan hasta popülasyonunda %7,5 olarak bulundu. NEK olgularında ortalama gebelik yaşı, 27,5±2,5 hafta, ortalama doğum ağırlığı, 1044±485 gram idi ve NEK'li olguların %90'ı <1500 gr ve 30 hafta altında doğmuştu. Yirmi dört olgu evre 1, 13 olgu evre 2-3 olarak sınıflandırıldı. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde evre 2-3 NEK %9,8 sıklıkla görüldü. Bebeklerin ortalama gebelik haftası, doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli, Apgar skorları, patent duktus arteriosus varlığı ve tedavisi, intrauterin büyüme kısıtlılığı, prematüre retinopatisi, Respiratuvar distres sendromu, intrakraniyal kanama varlığı ile NEK evreleri arasında fark bulunmadı. Evre 2-3 olgularının altısında gastrointestinal perforasyon gelişti. Evre 2-3 NEK olguları evre 1 NEK olguları ile karşılaştırıldığında; trombosit ve hematokrit değerlerinin anlamlı olarak daha düşük ( $p<0,01$  ve  $p=0,02$ ), mortalitenin daha yüksek olduğu görüldü ( $p=0,02$ ).

**Sonuç:** NEK gelişen olgularda çok düşük doğum ağırlığı ve gebelik haftası olduğu ve anemi, lökopeni, lökositoz, trombositopeni ve C-reaktif protein yüksekliği gibi laboratuvar bulgularının hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu gözlemlendi. İleri evre, cerrahi gerektiren olgularda ve özellikle de küçük bebeklerde mortalite riski yüksektir.

**Anahtar Kelimeler:** Yenidoğan, prematüre, nekrotizan enterokolit, sıklık, mortalite

### ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study was to evaluate the risk factors, characteristic features, clinical and laboratory findings and mortality rates of necrotizing enterocolitis (NEC) patients.

**Materials and Methods:** Thirty seven patients diagnosed with NEC among the 488 cases followed up in our clinic between 2010-2011 were included into this study.

**Results:** The incidence of NEC was found as 7.5% among the total patient population. Mean gestational age and birth weight of NEC patients were 27.5±2.5 weeks and 1044±485 grams. Ninety percent of NEC patients were born under 1500 grams and 30 weeks. Twenty-four cases were classified as stage 1, and 13 cases were classified as stage 2-3. Stage 2-3 NEC was diagnosed in 9.8% of very low birth weight infants. The mean gestational age, birth weight, gender, delivery type, Apgar scores and the incidence of intrauterine growth restriction, diagnosis and/or treatment of patent ductus arteriosus, retinopathy of prematurity, respiratory distress syndrome, intracranial hemorrhage were similar between patients with different stages of NEC. Gastrointestinal perforation developed in six of the stage 2-3 cases. Platelet count and hematocrit levels were lower ( $p<0.01$  and  $p=0.02$ ); mortality rate was higher ( $p=0.02$ ) in stage 2-3 patients when compared to stage 1 patients.

**Conclusion:** NEC is more common in newborns with low birth weight and low gestational age. The severity of the illness is closely associated with laboratory abnormalities such as anemia, leucopenia, leukocytosis, thrombocytopenia and elevated C-reactive protein levels. Mortality risk is higher in advanced stages of the disease requiring surgery, and especially small babies.

**Keywords:** Newborn, prematurity, necrotizing enterocolitis, incidence, mortality

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Betül Siyah Bilgin, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji - Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye  
Tel.: +90 312 596 96 00 E-posta: betulsiyah@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 16.05.2016 Kabul tarihi/Accepted: 08.09.2016

©Telif Hakkı 2016 Galenos Yayınevi

The Journal of Pediatric Research Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

## Giriş

Nekrotizan enterokolit (NEK) yenidoğanlarda en sık görülen ve ciddi gastrointestinal sistem (GIS) hastalığıdır. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki gelişmelere karşın NEK ve NEK ile ilişkili mortalite ve morbidite sıklığında beklenen azalma olmamıştır. Bunun nedeni olarak yaşatılan küçük bebek sayısındaki artış gösterilmiştir (1). Amerika ve Kanada'da yapılan çok merkezli çalışmalarda 500-1500 gram arasında doğan bebeklerde ortalama NEK sıklığı %7, cerrahi gerektiren NEK'li olgularda ortalama ölüm oranı %20-30 arasında bulunmuştur (1). NEK nedeni ile cerrahi geçiren bebeklerde de yara açılması, karın içi abse, barsak striktürü, kısa barsak sendromu, serebral palsy, görme kaybı, işitme kaybı, kötü nöro-gelişimsel sonuç gibi uzun ve kısa dönem çok sayıda komplikasyonlar gelişebilmektedir (2).

NEK patogenezi kesin bilinmemekle birlikte, bilinen en önemli risk faktörü prematüredir. Prematüriteye bağlı immatür barsak sisteminin, patojen mikroorganizmalar ile kolonizasyonu, barsak kan akımının bozulması, enteral beslenme ve genetik nedenlerin birbirleriyle etkileşimi sonucu NEK başlamaktadır (3). NEK beslenme intoleransı, karın şişliği, kanlı gaita ve pnömatozis intestinalis ile karakterize ince barsağın ciddi bir enflamasyonudur. Hastalığın ileri evrelerinde trombositopeni, sepsis ve pnömoperitoneum eşlik edebilir. Histolojik olarak değişik derecelerde epiteliyal soyulma, submukozal ödem, nötrofil infiltrasyonu ve villus yapısında bozulma mevcuttur (4).

NEK'nin özgün bir tedavisi yoktur. Medikal tedavide enteral beslenme kesilip parenteral beslenmeye geçilmeli, barsak dinlendirilmeli ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Cerrahi tedavi dren yerleştirme veya nekroze barsak dokusunun çıkartılması şeklinde uygulanır. Anne sütü ile enteral beslenmenin hastalığı önlemede etkinliği kanıtlanmış ve güvenilirliği gösterilmiştir. Antisitokin ve büyüme faktörlerinin NEK'i önlemede hayvan deneylerinde etkinliği gösterilmiştir (1,5).

Bu çalışma NEK tanısı ile izlenen olguların risk faktörleri, karakteristik özellikleri klinik ve laboratuvar bulguları ile mortalite oranının değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 2010-2011 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen 488 olgu arasından, NEK tanısı alan 37 hasta dahil edildi. Doğumsal anomalisi olan hastalar dışlandı. Gebelik haftası prenatal ultrasonografi (USG) ve son adet tarihine göre, bunlar bilinmiyorsa yeni Ballard skoruna göre hesaplandı. Olgulara minimal enteral beslenme başlandıktan sonra günlük beslenme 10 mL/kg artırıldı. NEK tanısı klinik ve radyolojik bulgular ile konuldu. Modifiye Bell kriterlerine göre üç evreye ayrıldı (6). Beslenme intoleransı, abdominal distansiyon, gastrik rezidü, safralı gelen kusma, kanlı gaita NEK ile ilişkili klinik bulgular olarak kabul edildi. NEK şüphesi

olan olgular 12 saat arayla seri olarak çekilen ayakta direkt karın radyografileriyle takip edildi.

Patent duktus arteriozus (PDA) tanısı ilk 24-72 saat içinde yapılan ekokardiyografide hemodinamik anlamlı PDA olması (sol atrium/aort kökü  $\geq 1,5$  ve duktus çapı  $\geq 1,5$  mm) ve klinik bulguların varlığı ile konuldu (7). PDA kapatma tedavisinde intravenöz ibuprofen kullanıldı. Prematüre retinopatisi (ROP) tanısı Uluslararası Prematüre Retinopati Sınıflandırması'na göre konuldu (8). İntrakraniyal kanama Papile Tanı Kriterleri'ne göre değerlendirildi (9).

Tüm olguların gebelik haftası, doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, çoğul gebelik durumu, antenatal steroid uygulaması, anne yaşı, gebelikte hastalık, erken membran rüptürü (EMR) koryoamniyonit varlığı, beslenmeye başlangıç zamanı ve NEK başlangıç yaşı kaydedildi.

Laboratuvar incelemelerinde NEK tanısı konulduğu andaki lökosit, trombosit, hemoglobin, hematokrit, C-reaktif protein (CRP), gaitada gizli kan, kan kültürü sonuçları kaydedildi. Lökosit sayısı  $>25,000/\text{mm}^3$  ise lökositoz ve  $<5000$  olması lökopeni olarak kabul edildi. Trombosit sayısı  $<150,000/\text{mm}^3$  ise trombositopeni ve CRP  $>0,3$  mg/dL ise yüksek CRP olarak tanımlandı.

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) yazılımı kullanıldı. Gruplararası karşılaştırmada kategorik veriler için ki-kare testi ve normal dağılıma uymayan sayısal verilerde non-parametrik test olarak Mann Whitney U testi kullanıldı.  $P<0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmada NEK tanılı 37 bebeğin verileri değerlendirildi. Yoğun bakım ünitesinde izlenen tüm hastalarda NEK görülme sıklığı %7,5 (37/488) olarak bulundu. Modifiye Bell klinik sınıflamasına göre 24 olgu evre 1 NEK, yedi olgu evre 2 ve altı olgu evre 3 NEK tanısı aldı. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde evre 2-3 NEK sıklığı %9,8 (12/122) bulundu. Haftalara göre evre 2-3 NEK sıklığı; 26≤ hafta %44,2 (7/27), 27-28 hafta %10,5 (4/38), 29-30 hafta %2,6 (1/38), 35-36 hafta %1,3 (1/72) idi ve 31-34 hafta arasında doğan 118 olguda NEK görülmedi. NEK sıklığı 28 hafta altında doğan bebeklerde %16,9 iken, 34 hafta altında doğanlarda %5,4 bulundu.

Çalışma popülasyonunun ortalama gebelik haftası, doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli, intrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK), 1. dakika Apgar skoru, 5. dakika Apgar skoru, PDA, ibuprofen kullanımı, ROP, Respiratuvar distres sendromu (RDS), intrakraniyal kanama sıklığı evre 1 ve evre 2-3 NEK grupları karşılaştırılarak Tablo 1'de özetlendi. NEK gelişen hastaların ortalama gebelik haftası  $27,5\pm 2,5$  hafta, ortalama doğum ağırlığı  $1044\pm 485$  gram olarak bulundu. Evre 2-3 NEK tanısı alanlarda gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı, evre 1 NEK tanısı alanlardan daha düşük olmakla beraber, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değerleri sırasıyla 0,07 ve 0,09). Cinsiyet, doğum şekli, İUBK bulunması ve Apgar skorları NEK evreleri arasında farklılık göstermedi. Evre 1 NEK'li

hastalar, evre 2-3 NEK tanısı alanlarla karşılaştırıldığında diğer prematürte morbiditelerinin görülme sıklıkları benzerdi. NEK gelişen olguların 24'ü (%62,1) sadece anne sütü, bir olgu (%2,7) formula ve üç olgu (%8,1) anne sütü ve formula ile beslenmekteydi. Dokuz olguda (%24,3) ise daha önce hiç beslenmeden NEK gelişti. Beslenmeden NEK gelişen bu olguların ortalama NEK başlangıcı 3,7 gündü. Beslenmeden NEK gelişen ve gelişmeyen grup karşılaştırıldığında, beslenmeyen grubun ortalama gestasyonel haftası: 26,1±1,2 hafta, doğum ağırlığı: 712,2±113 gr, beslenen grubun ortalama gestasyonel haftası: 28±2,6 hafta, doğum ağırlığı: 1150±511 gr ve aralarındaki fark anlamlı bulundu (p değerleri sırasıyla <0,01 ve 0,03). Beslenmeden NEK gelişen dokuz (%100) olgunun hepsi kaybedilirken, beslenen olgulardan sadece ikisi (%18,2) kaybedildi ve aralarındaki fark anlamlı bulundu (p<0,01).

Çalışmaya dahil edilen yenidoğanların antenatal özellikleri Tablo II'de özetlendi. Anne yaşının ileri evre NEK hastalarında daha yüksek olması dışında EMR, koryoamniyonit, antenatal steroid, çoğul gebelik, *in vitro* fertilizasyon, anormal doppler USG, preeklampsi gibi antenatal faktörler arasında fark saptanmadı.

Evre 1 ve evre 2-3 NEK'li olguların tanı anında laboratuvar ve klinik bulgularının karşılaştırılması Tablo III'te gösterildi. Evre 2-3 NEK'li olgular evre 1 NEK'li olgular ile karşılaştırıldıklarında, NEK evre 2-3 olguların hematokrit yüzdeleri, trombosit sayıları daha düşük bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla <0,01 ve 0,02). Evre 2-3 NEK'li olguların %84,6'sında (11 olgu), trombosit sayısı 150,000/mm<sup>3</sup>'ün altında bulundu.

GIS perforasyonu gelişen altı hastanın ortalama hemoglobin düzeyi 10,3±2,94 gr/dL, hematokrit değeri

%26,7±7,5; lökosit sayısı 16,278±15,807/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 102,766±50,914/mm<sup>3</sup>, CRP 118±0,9 mg/dL, NEK başlangıç günü 6±1,78 gün bulundu. Bu olguların hepsinde karın distansiyonu ve mideden safralı gelen, üçünde gaitada gizli kan (%50), beşinde karında renk değişikliği (%83,3) vardı ve dört olgu kaybedildi (%66,7). NEK gelişen olguların ayakta direkt karın grafilerinde; üç olguda (%8,1) gaz dağılımında artış, 12'sinde (%32,4) sabit barsak ansı, 12'sinde (32,4) dilate barsak ansı, sekizinde (%21,6) gazsız abdomen ve altısında (%16,2) diyafram altında serbest hava vardı.

NEK'li beş olguya kolon rezeksiyonu yapıldı ve iki olguda kısa barsak sendromu gelişti. Altı olguya penröz dren uygulandı. Olguların ortalama NEK başlangıç zamanı 6,97±5,82 gündü, en erken ikinci günde ve en geç 29. günde NEK görüldü. NEK'li 37 olgudan 11'i (%29,7) kaybedildi (Tablo III). Evre 2-3 NEK'li olgularda karında renk değişikliği (%46,2) ve GIS perforasyonu (%46,2) görülmesine karşın, evre 1 NEK'li olgularda bu bulgular görülmedi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo III). Evre 1 NEK'li olgularda mortalite %16,7 iken evre 2-3 NEK'li olgularda %53,8 bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo III).

## Tartışma

Çalışmamızda NEK sıklığı tüm yenidoğan yoğun bakım hastalarında %7,5; 34 hafta altında %5,4 bulunurken 28 hafta altında ise %16,9 olarak gözlemlendi. Doğum ağırlığı 1500 gramın altında olanlarda NEK %9,8 sıklıkla görüldü. Tüm olguların %90'ı <1500 gr ve 30 hafta altında doğan bebeklerdi. Amerika'da yapılan çok merkezli Neonatal Research Network çalışmasında 28 hafta altında doğan, 8515 bebek arasında NEK sıklığı %11 (4-19) olarak bildirilirken (10); Fanaroff ve ark. (11) 500-1500

**Tablo I.** Nekrotizan enterokolit tanılı olguların karakteristik özelliklerinin tüm çalışma popülasyonunda ve farklı evreler arasında değerlendirilmesi

	NEK (n=37)	Evre 1 NEK (n=24)	Evre 2-3 NEK (n=13)	p
Gebelik haftası, ortalama ± SD, (hafta)	27,5±2,5	27,96±2,3	26,8±2,8	0,07
Doğum ağırlığı, ortalama ± SD, (gram)	1044±485	1112±490	916±450	0,09
Erkek cinsiyet, n (%)	22 (59,5)	14 (58,3)	8 (61,3)	0,85
Sezaryen doğum, n (%)	28 (75,7)	18 (75)	10 (76,9)	0,89
İUBK, n (%)	11 (29,7)	6 (25)	5 (38,5)	0,46
Apgar 1 dakika, ortalama ± SD	4,1±2,1	4,1±2,0	4,0±2,3	0,61
Apgar 5 dakika, ortalama ± SD	6,7±1,5	6,7±1,4	6,6±1,6	0,97
PDA, n (%)	26 (70,3)	17 (70,8)	9 (69,2)	1,00
İbuprofen tedavisi, n (%)	20 (54)	13 (54,1)	7 (53,8)	1,00
ROP, n (%)	14 (37,8)	10 (41,7)	4 (30,8)	0,72
RDS, n (%)	26 (70,3)	16 (66,7)	10 (76,9)	0,71
İntrakraniyal kanama, n (%)	14 (37,8)	7 (29,2)	7 (53,8)	0,17
Beslenmeye başlangıç günü, ortalama ± SD	5,0±2,5	4,9±2,53	5,2±2,56	0,70
Anne sütü, n (%)	23 (62,1)	16 (66,6)	7 (53,8)	0,22
Anne sütü + formula, n (%)	3 (8,1)	3 (12,5)	0	<0,01
Formula, n (%)	1 (2,7)	1 (4,1)	0	<0,01

İUBK: İntrauterin büyüme kısıtlılığı, PDA: Patent duktus arteriozus, ROP: Prematüre retinopatisi, RDS: Respiratuvar distres sendromu, SD: Standart deviasyon, NEK: Nekrotizan enterokolit

gram arasında doğan prematüre bebeklerde NEK sıklığını %7 saptamıştır. Yee ve ark.'nın (12) NEK sıklığı ve semptomların başlangıç zamanını araştırdıkları popülasyon tabanlı kohort çalışmada, 33 haftanın altında doğan 16,669 bebek arasında NEK sıklığı %5,1'dir. Çalışmamızda 34 hafta altında NEK sıklığı literatür ile benzer bulunurken, gebelik haftası küçüldükçe NEK sıklığının literatürden daha yüksek olduğu görüldü.

Çalışmamızda saptanan 34 NEK'li olgunun ortalama gebelik haftası 27,5±2,5 hafta, doğum ağırlığı 1044±485 gr olup, olguların %59,5'i erkekti. Evrelerine göre gebelik haftası, doğum ağırlığı ve cinsiyet karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmadı. Ülkemizde Özkan ve ark. (13) dört yıllık geriye dönük 50 NEK'li olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında, olguların ortalama gebelik yaşı 29±2,2 hafta, doğum ağırlığı 1142±300 gr ve %52'sinin cinsiyeti erkekti, evrelere göre değerlendirildiğinde aralarında fark yoktu. Yee ve ark.'nın (12) çalışmasında olguların çalışmamıza benzer şekilde ortalama doğum ağırlığı 1059±384 gr, gebelik yaşı 27,4±2,5 hafta ve %55,5 oranında erkek cinsiyet olduğu gösterildi. March ve ark. (14) NEK'li olgularda maternal risk faktörlerini

araştırdıkları yeni bir çalışmada, NEK'li olguların ortalama doğum ağırlığını 970 gram buldular. Miner ve ark. (15) ciddi NEK'ye etki eden faktörleri araştırdıkları çalışmalarında, ciddi NEK ile cinsiyet arasında korelasyon saptamadılar. Çalışmalar cinsiyetin NEK'de bir risk faktörü olmadığını göstermektedir (12,13,15). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde NEK'li olguların gebelik haftası, doğum ağırlığı düşük ve cinsiyetleri açısından evreler arasında fark bulunmadı.

Çalışmamızda NEK olgularının ortalama 1. dakika Apgar skoru 4,1±2,1 ve 5. dakika Apgar skoru 6,7±1,5 olarak bulundu. Evrelere göre bakıldığında Apgar skorları arasında fark yoktu. Redistribüsyona bağlı intestinal iskemiye yol açan doğum asfiksisi çok küçük bebeklerden daha çok, daha büyük bebeklerde görülen NEK olgularında açıklayıcı olmaktadır. March ve ark.'nın (14) çalışmasında Apgar skorları NEK'li olan ve olmayan grup arasında farklı değildi. Buna karşın Yee ve ark.'nın (12) çalışmasında NEK'li olgularda olmayanlara göre Apgar skorları arasında anlamlı fark vardı. Miner ve ark.'nın (15) çalışmasında evre 3 NEK'de 5. dakika Apgar skoru, evre 2'den daha düşük bulundu. Çalışmamızda NEK'li olguların 1.

**Tablo II.** Nekrotizan enterokolit tanılı olguların maternal ve prenatal özellikleri

	Toplam (n=37)	Evre 1 NEK (n=24)	Evre 2-3 NEK (n=13)	p
Anne yaşı, ortalama ± SD	30±5,3	28,6±5,1	32,7±4,8	<b>0,03</b>
EMR, n (%)	8 (21,6)	4 (16,7)	4 (30,8)	0,32
Koryoamniyonit, n (%)	5 (13,5)	3 (12,5)	2 (15,4)	0,80
Antenatal steroid, n (%)	28 (75,7)	16 (66,7)	12 (92,3)	0,08
Çoğul gebelik, n (%)	6 (16,2)	4 (16,6)	2 (15,3)	0,92
İVF, n (%)	8 (21,6)	4 (16,6)	4 (30,7)	0,32
Anormal doppler USG, n (%)	8 (21,6)	4 (16,7)	4 (30,8)	0,41
Preeklampsi, n (%)	15 (40,5)	12 (50)	3 (26)	0,11

EMR: Erken membran rüptürü, İVF: *in vitro* fertilizasyon, NEK: Nekrotizan enterokolit, SD: Standart deviasyon, USG: Ultrasonografi

**Tablo III.** Evrelerine göre nekrotizan enterokolit tanılı olguların laboratuvar ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi

	Toplam NEK (n=37)	Evre 1 NEK (n=24)	Evre 2-3 NEK (n=13)	p
Hemoglobin (gr/dL), ortalama ± SD	12,2±2,3	12,9±1,9	11,1±2,8	<b>0,05</b>
Hematokrit (%), ortalama ± SD	34,6±7,0	36,8±5,9	30,5±7,4	<b>&lt;0,01</b>
Lökosit sayısı (mm <sup>3</sup> ), ortalama ± SD	12,6±11,4	12012,1±9645	13573±14391	0,86
Trombosit sayısı (mm <sup>3</sup> ), ortalama ± SD	139740±97855	160416±103099	101569±76944	<b>0,02</b>
C-reaktif protein (mg/dL), ortalama ± SD	2,5±3,2	1,9±1,8	3,6±4,8	0,44
Gaitada gizli kan, n (%)	19 (51,4)	11 (45,8)	8 (61,5)	0,36
NEK başlangıç gün, ortalama ± SD	6,9±5,8	6,3±3,9	8,2±8,4	0,89
Karın distansiyonu, n (%)	37 (100)	24 (100)	13 (100)	1,00
Gastrik rezidü, n (%)	11 (29,7)	6 (25)	5 (38,5)	0,46
Apne, n (%)	6 (16,2)	4 (16,7)	2 (15,4)	1,00
Karında renk değişikliği, n (%)	6 (16,2)	0	6 (46,2)	<b>&lt;0,01</b>
Safıralı gelen, n (%)	37 (100)	24 (100)	13 (100)	1,00
GIS perforasyon, n (%)	6 (16,2)	0	6 (46,2)	<b>&lt;0,01</b>
Mortalite, n (%)	11 (29,7)	4 (16,7)	7 (53,8)	<b>0,02</b>

GIS: Gastrointestinal sistem, SD: Standart deviasyon, NEK: Nekrotizan enterokolit

ve 5. dakika Apgar skorları düşük bulunmakla beraber, NEK evreleri arasında fark yoktu.

Çalışmamızda NEK'li olgularda İUBK sıklığı %29,7, fetal dönemde anormal doppler USG bulguları %21,6 ve annede preeklampsi varlığı %40 oranında bulundu. Evreler arasında İUBK, anormal doppler ve annede preeklampsi varlığı istatistiksel olarak farklı değildi. March ve ark. (14) NEK'li olgularda maternal risk faktörlerini araştırdıkları çalışmalarında İUBK %32 ve benzer yaş grubunda NEK olmayan kontrol grubunda ise %6,2 oranında idi. Çalışmalarda İUBK'nın intrauterin kronik hipoksi nedeniyle NEK için bir risk faktörü olduğu gösterildi (16,17). Preeklampsi ile NEK arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir. Preeklampsinin intrauterin hipoksiye ikincil olarak barsaklarda vazokonstriksiyon ve kan akımı azalması ile NEK'ye eğilim yarattığı düşünülmektedir (14,17,18). Bazı çalışmalar preeklampsinin NEK gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermesine karşın, başka çalışmalarda preeklampsi ile NEK arasında ilişki gösterilememiştir (18-20). Benzer şekilde anormal plasental ve fetal doppler USG bulgularının NEK riskini arttırdığını gösteren çalışmalar olduğu gibi, NEK ilişkisinin saptanmadığı çalışmalar da mevcuttur (21-23). Çalışmamızda İUBK, anormal doppler USG bulguları ve annede preeklampsi NEK'li olgularda literatüre benzer oranda yüksek sıklıkta gözlenmiştir.

Olgularımızda PDA görülme sıklığı %70,3 olarak saptanırken tedavi amacıyla ibuprofen kullanım sıklığı %54 idi. Evreler arasında PDA sıklığı ve ibuprofen kullanımı arasında fark bulunmadı. March ve ark.'nın (14) çalışmasında PDA sıklığı %35,7 olarak saptanmış; PDA ve tedavi amaçlı indometazin kullanım sıklığı NEK olmayan kontrol grubu ile benzer olarak bildirilmiştir. Yee ve ark. (12) ise NEK'li olgularda indometazin kullanım oranını %32,9 olarak bulmuş ve PDA nedeni ile indometazin kullanımının NEK için düşük risk faktörü (Odds oranı 0,98, p=0,84) olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda NEK'li olgularda RDS sıklığı %70,3 oranında iken, Yee ve ark.'nın (12) çalışmasında %75,8 oranında ve NEK olmayan gruba göre artmış oranda bulunmuştur. Buna karşın March ve ark. (14) RDS sıklığını %75 oranında ve kontrol grubu ile benzer bulmuştur. Bu verilere göre NEK'li olgularda PDA sıklığı ve kapatma tedavisi için intravenöz ibuprofen kullanım oranımız literatürden yüksek ve RDS oranı literatüre benzer bulundu.

Çalışmamızda NEK tanısı alanlarda ortalama hemogloblin düzeyi 12,25±2,5 gr/dL ve hematokrit düzeyi %34,58±7 olarak bulundu. Evrelerine göre hematokrit yüzdesi evre 2-3 NEK tanısı alan grupta, evre 1'den daha düşük bulundu. Singh ve ark. (24) düşük hematokrit düzeylerinde NEK riskinin arttığını gösterdi. Aneminin hangi mekanizmalarla NEK'ye neden olduğu tam olarak bilinmese de, splanknik kanlanmanın azalmasında ikincil hipoksik iskemik hasar ve NEK geliştiği düşünülmektedir (25).

Çalışmamızda olguların %27'sinde lökositoz veya lökopeni vardı. Literatürde de ciddi NEK'de nötrofil ve lenfosit sayısının azaldığını gösteren çalışmalar vardır (26,27). Hallstrom ve ark. (28) 30,000/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde lenfosit sayısının, NEK'li olgularda intestinal perforasyonu predikte ettiğini göstermişlerdir. Çalışmamızda GIS perforasyonu gelişen

NEK'li olgularda ortalama lökosit sayısı, perfore olmayan olgulardan daha yüksek, ileri evre NEK'li olgularda benzer şekilde trombositopeni sık gözlemlendi. Lökositoz, lökopeni ve nötrofeni NEK'te tam olarak bilinmeyen mekanizmalarla enflamatuvar yanıtla ilgili olarak değişmektedir. Çalışmamızda evre 1 NEK'de trombosit sayısı normal olmasına karşın, evre 2-3'te trombositopeni vardı, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ve evre 2-3 NEK'li olguların %84,6'sında trombosit sayısı 150,000/mm<sup>3</sup>'ün altında bulundu. Ciddi NEK'de hastalığın başlangıcından sonra 24-72 saat içinde, hastaların çoğunda trombositopeni gelişir ve Bell evrelemesiyle trombositopeninin derecesi koreledir (29). Ververidis ve ark. (30) evre  $\geq 2$  NEK'li olguların %93'ünde trombosit sayısını 150,000/mm<sup>3</sup>'ün altında buldular. Trombositopeninin artmış trombosit yıkımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Trombositopeninin oluşum mekanizması ile ilgili yeterli klinik çalışma yoktur, ancak hayvan deneylerinde platelet aktive faktör ve dolaşımdaki bakteriyel ürünlerin örneğin; lipopolisakkaritin rolü olduğu gösterilmiştir (25).

Çalışmamızda olguların ortalama CRP düzeyi 2,51±3,22 mg/dL ölçüldü. Evre 1 ve 2-3 karşılaştırıldığında, evre 2-3'te CRP düzeyi daha yüksekti, ancak aralarında istatistiksel fark yoktu. Literatürde de NEK'li olgularda yüksek CRP değeri olduğu ve NEK evreleri ilerledikçe CRP değerlerinin arttığı bildirilmektedir (15,31). Bu durumda NEK tanısında ve izleminde CRP klinik ve radyografik bulgularla birlikte doğru ve güvenilir bir belirteç olarak kullanılabilir.

Klinik olarak NEK'li olgularımızın hepsinde karın distansiyonu ve mideden safralı gelen varlığı yanı sıra, %29,7'sinde gastrik rezidü, %16,2'sinde apne ve %51,4'ünde gaitada gizli kan olduğu gösterildi. Klasik NEK'nin prematürede en tipik başlangıç belirtisi ve bulguları, yaşamının 8-10. günleri arasında olan beslenme intoleransı, karın distansiyonu ve kanlı gaitadır. Hastalığın semptomları hematokezya, artmış gastrik rezidü, karın distansiyonu, apne, karında renk değişikliği, bradikardi, taşikardi ve ciddi NEK'de şoka kadar çok geniş yelpazededir (32). Hastalığı destekleyen klinik bulgular diğer enflamatuvar hastalıkların bulguları ile benzerlik gösterdiği için NEK tanısı atlanabilir. Ayrıca ilerlemiş NEK'nin cerrahiye gidip gitmeyeceğini de gösteren güvenilir bir klinik bulgu yoktur (33). Gaitada gizli kan varlığı orogastrik sonda ile beslenen olguların %60-75'inde pozitif olduğundan, NEK tanısında bu bulgu yanıltıcı olabilmektedir ve tek başına tanıyı desteklemez (34). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada Tanriverdi ve ark. (35) seri ölçümlerle izlenerek artmış intravezikal basınç varlığının cerrahi NEK olgularını predikte edebileceğini göstermişlerdir.

Bu çalışmada evre 2-3 NEK'li olgularımızın NEK başlangıç zamanı ortalama 8,23±8,36 gündü ve 13 olgudan sadece bir tanesi 35. gestasyonel haftada diğerleri 30. gestasyonel haftanın altında doğdu. Hastalığın başlangıcı bir gün ile üç ay arasında değişir. Prematüre bebeklerde matür bebeklerden daha geç görülür. Neu ve Walker (1) klasik NEK'nin yaşamın 8-10. günleri arasında görüldüğünü belirtmişlerdir. Stoll ve ark. (36) 30 haftanın altında 20,2 günde NEK geliştiği, buna karşın 34 hafta üzerinde ortalama 5,4 günde NEK geliştiği bildirdi. Yee ve ark. (12) NEK'li olguların %40'ını erken

başlangıçlı (ortalama 7,6±3,1 gün) buldu. NEK başlangıç yaşı çalışmamızda literatüre göre daha erkendi.

Evre 2-3 NEK'li olgularımızın %46'sında GIS perforasyonu gelişti. Linder ve ark. (37) %20 ve Vermont-Oxford Network'de %37 oranında evre 2-3 NEK'li olgularda GIS perforasyonu bildirdiler (38). Yu ve ark. (39) barsak perforasyonu gelişen NEK'li prematüre bebeklerin risk faktörleri ve sonuçlarını araştırdıkları çalışmada düşük gestasyonel hafta, düşük doğum ağırlığı, apne ve sepsis gibi birçok risk faktörünün barsak perforasyonuna eşlik ettiğini gösterildi. NEK'li bebeklerde karın distansiyonunda hızlı artış ve erken dönemde NEK tanısı alma, GIS perforasyonu için risk faktörleridir (37). Çalışmamızda perforasyon gelişen olguların NEK tanısı alması ortalama 6 gündü ve olguların hepsinde karın distansiyonu vardı. Erken dönemde NEK tanısı alan olguların perforasyon açısından yakın izlenmesi gerektiği sonucuna varıldı.

Çalışmamızda NEK gelişen olguların %62,1 sadece anne sütü, %8,1 anne sütü ve formula, %2,7'si formula almaktaydı. Olguların %24,3'ünde NEK başlangıç yaşı çok erken olduğundan, daha önce hiç beslenmeden NEK gelişmişti. Daha önce beslenmeden NEK gelişen olguların doğum ağırlıkları ve gestasyonel haftaları beslenen bebeklerden daha az, mortalitesi daha yüksek bulundu. Özkan ve ark.'nın (13) çalışmasında NEK'li olguların %54'ü anne sütü ile beslenmekteydi. Moss ve ark.'nın (40) çalışmasında olguların %11'inde hiç beslenmeden NEK geliştiği ve bu olgularda NEK'nin enteral beslenen gruba göre daha ciddi olduğu gösterildi. Anne sütü laktoferrin, sekretuar immünoglobulin A, anti-enflamatuvar sitokinler, oligosakkaritler ve antioksidan mekanizmalar içerdiğinden NEK'den koruyucudur (4). Çalışmalar anne sütü ile erken beslenmenin NEK sıklığı ve ciddiyetini azalttığını göstermektedir (15,41-43). Çalışmamız, literatür ile karşılaştırıldığında NEK'li olguların anne sütü ile beslenme oranı yüksek, formula ile beslenme oranı daha düşük idi. Ancak önceden enteral beslenme olmaksızın NEK gelişimi daha yüksek oranda ve minimal enteral beslenmeye başlangıç daha geç bulundu. Çalışmamızda ileri evre NEK'li hastaların sayısının az olması ve bu bebekler formula ile beslenmediği için anne sütünün koruyucu etkisini gösteren karşılaştırma yapılamadı, bu da çalışmamızın kısıtlayıcı yönüydü. Beslenmeye başlamakta gecikmenin NEK sıklığını artıracığı konusundaki yeni görüşler ışığında, bu veriler minimal enteral beslenmenin daha erken başlatılması gerektiğini düşündürdü (44).

NEK olgularımızda mortalite tüm evrelerde %29,7 ve evre 2-3'te %53,8 oranında bulundu. Yee ve ark. (12) 33 haftanın altında doğan 16,669 bebekle yaptıkları popülasyon tabanlı kohort çalışmada, evre 2 ve üzerindeki 858 olguda NEK ile ilişkili mortalite oranı %25 bulunmuştur. Miner ve ark. (15) evre 3 NEK'de total mortalite oranını %41,2 buldu. NEK ile ilişkili mortalite oranı ortalama %20-30 arasında değişmekte ve cerrahi gerektiren olgularda daha fazla görülmektedir (1). Çalışmamızda da özellikle cerrahi geçiren, doğum ağırlığı ve gebelik haftası düşük olguların kaybedildiği belirlendi.

## Sonuç

NEK yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde prematüre bebekler için mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Doğum ağırlığı ve gebelik haftası düşük olgularda NEK daha sık görülür. Bu olgularda karın distansiyonu, beslenme intoleransı ve safralı gelen varlığı gibi NEK'nin erken klinik bulgularına karşı dikkatli olunmalıdır. Anemi, lökopeni, lökositoz, trombositopeni ve CRP yüksekliği gibi laboratuvar bulguları hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir. Erken dönemde NEK tanısı alan olgular perforasyon açısından yakın izlenmelidir. Anne sütü kullanımının erken başlanarak uygun şekilde artırılması en önemli koruyucu önlemdir. İleri evre, cerrahi gerektiren olgularda ve özellikle de küçük bebeklerde mortalite riski yüksektir.

## Etik

Etik Kurul Onayı: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan alınmıştır. Onay no: 11-12.2/4.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve Editörler kurulu dışındaki kişilerce değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Betül Siyah Bilgin, Orkan Ergün, Ahmet Çelik, Konsept: Mehmet Yalaz, Dizayn: Mehmet Yalaz, Özge Altun Köroğlu, Nilgün Kültürsay, Veri Toplama veya İşleme: Demet Terek, Betül Siyah Bilgin, Analiz veya Yorumlama: Betül Siyah Bilgin, Mete Akisü, Literatür Arama: Betül Siyah Bilgin, Yazan: Betül Siyah Bilgin.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. N Engl J Med 2011;364:255-64.
2. Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. Semin Perinatol 2008;32:70-82.
3. Hsueh W, Caplan MS, Qu XW, Tan XD, De Plaen IG, Gonzalez-Crussi F. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenetic concepts. Pediatr Dev Pathol 2003;6:6-23.
4. Lim JC, Golden JM, Ford HR. Pathogenesis of neonatal necrotizing enterocolitis. Pediatr Surg Int 2015;31:509-18.
5. Akisu M, Baka M, Huseyinov A, Kultursay N. The role of dietary supplementation with L-glutamine in inflammatory mediator release and intestinal injury in hypoxia/reoxygenation-induced experimental necrotizing enterocolitis. Ann Nutr Metab 2003;47:262-6.
6. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. Pediatr Clin North Am 1986;33:179-201.
7. Erdeve O, Yurttutan S, Altug N, et al. Oral versus intravenous ibuprofen for patent ductus arteriosus closure: a randomised controlled trial in extremely low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012;97:279-83.

8. International Committee for the Classification of Retinopathy of P. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-9.
9. Papile LA, Munsick-Bruno G, Schaefer A. Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. *J Pediatr* 1983;103:273-7.
10. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126:443-56.
11. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:147.
12. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics* 2012;129:298-304.
13. Özkan H, Çetinkaya M, Köksal N, Özboyacı E, Özboyacı A, Yapıcı Ş. Nekrotizan Enterookolitli Prematüre Bebeklerin Değerlendirilmesi. *J Curr Pediatr* 2010;8:56-62.
14. March MI, Gupta M, Modest AM, et al. Maternal risk factors for neonatal necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;1-6.
15. Miner CA, Fullmer S, Eggett DL, Christensen RD. Factors affecting the severity of necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:1715-9.
16. Manogura AC, Turan O, Kush ML, et al. Predictors of necrotizing enterocolitis in preterm growth-restricted neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:638.
17. Engineer N, Kumar S. Perinatal variables and neonatal outcomes in severely growth restricted preterm fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:1174-81.
18. Çetinkaya M, Ozkan H, Köksal N. Maternal preeclampsia is associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Early Hum Dev* 2012;88:893-8.
19. 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 Diagn Ther* 2003;18:404-7.
20. Ersch J, Baenziger O, Bernet V, Bucher HU. Feeding problems in preterm infants of preeclamptic mothers. *J Paediatr Child Health* 2008;44:651-5.
21. Ozyuncu O, Saygan-Karamursel B, Armançil D, et al. Fetal arterial and venous Doppler in growth restricted fetuses for the prediction of perinatal complications. *Turk J Pediatr* 2010;52:384-92.
22. Kamoji VM, Dorling JS, Manktelow B, Draper ES, Field DJ. Antenatal umbilical Doppler abnormalities: an independent risk factor for early onset neonatal necrotizing enterocolitis in premature infants. *Acta Paediatr* 2008;97:327-31.
23. Kirsten GF, van Zyl N, Smith M, Odendaal H. Necrotizing enterocolitis in infants born to women with severe early preeclampsia and absent end-diastolic umbilical artery doppler flow velocity waveforms. *Am J Perinatol* 1999;16:309-14.
24. Singh R, Visintainer PF, Frantz ID, et al. Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants. *J Perinatol* 2011;31:176-82.
25. Maheshwari A. Immunologic and Hematological Abnormalities in Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol* 2015;42:567-85.
26. Ragazzi S, Pierro A, Peters M, Fasoli L, Eaton S. Early full blood count and severity of disease in neonates with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int* 2003;19:376-9.
27. Lambert DK, Christensen RD, Baer VL, et al. Fulminant necrotizing enterocolitis in a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2012;32:194-8.
28. Hallstrom M, Koivisto AM, Janas M, Tammela O. Laboratory parameters predictive of developing necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation. *J Pediatr Surg* 2006;41:792-8.
29. Kenton AB, O'Donovan D, Cass DL, et al. Severe thrombocytopenia predicts outcome in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2005;25:14-20.
30. Ververidis M, Kiely EM, Spitz L, Drake DP, Eaton S, Pierro A. The clinical significance of thrombocytopenia in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2001;36:799-803.
31. Çetinkaya M, Ozkan H, Köksal N, Akaci O, Ozgur T. Comparison of the efficacy of serum amyloid A, C-reactive protein, and procalcitonin in the diagnosis and follow-up of necrotizing enterocolitis in premature infants. *J Pediatr Surg* 2011;46:1482-9.
32. Caplan MS. Neonatal necrotizing enterocolitis: Clinical observations, pathophysiology and prevention. In: Martin JM, Fanaroff AA (eds). *Neonatal-Perinatal Medicine*, 9th ed. Missouri, Elsevier Mosby, 2011. p. 1431-42.
33. Ji J, Ling XB, Zhao Y, et al. A data-driven algorithm integrating clinical and laboratory features for the diagnosis and prognosis of necrotizing enterocolitis. *PLoS One* 2014;9:e89860.
34. Çetinkaya M, Köksal N. Nekrotizan Enterookolit. *J Curr Pediatr* 2004;2:146-51.
35. Tanriverdi S, Koroglu O, Uygur O, et al. Serial intravesical pressure measurements can predict the presence and the severity of necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg* 2013;23:243-8.
36. Stoll BJ, Kanto WP, Jr, Glass RI, Nahmias AJ, Brann AW Jr. Epidemiology of necrotizing enterocolitis: a case control study. *J Pediatr* 1980;96:447-51.
37. Linder N, Hammel N, Hernandez A, et al. Intestinal perforation in very-low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2013;48:562-7.
38. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002;110:143-51.
39. Yu L, Tian J, Zhao X, et al. Bowel Perforation in Premature Infants with Necrotizing Enterocolitis: Risk Factors and Outcomes. *Gastroenterol Res Pract* 2016;2016:6134187.
40. Moss RL, Kalish LA, Duggan C, et al. Clinical parameters do not adequately predict outcome in necrotizing enterocolitis: a multi-institutional study. *J Perinatol* 2008;28:665-74.
41. Gonzalez-Rivera R, Culverhouse RC, Hamvas A, Tarr PI, Warner BB. The age of necrotizing enterocolitis onset: an application of Sartwell's incubation period model. *J Perinatol* 2011;31:519-23.
42. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet* 1990;336:1519-23.
43. Kimak KS, de Castro Antunes MM, Braga TD, Brandt KG, de Carvalho Lima M. Influence of Enteral Nutrition on Occurrences of Necrotizing Enterocolitis in Very-Low-Birth-Weight Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:445-50.
44. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi 2014. *Türk Neonatoloji Derneği. Hastanede Yatan Prematüre Bebeğin Enteral Beslenmesi, Türk Neonatoloji Derneği Bülteni* 2014:24-29.