

# Preterm Bebeklerde Nekrotizan Enterokolit için Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

## Evaluation of Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants

Cüneyt Tayman, Alparslan Tonbul,  
Nurdan Uras\*, Hasan Kahveci\*\*,  
Burhan Köseoğlu\*\*\*,  
M. Mansur Tatlı

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk  
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Neonatoloji Bilim Dalı,  
Ankara, Türkiye

\* Zekai Tahir Burak Kadın Doğum Eğitim  
ve Araştırma Hastanesi,  
Ankara, Türkiye

\*\* Erzurum Nene Hatun Devlet  
Hastanesi Neonatoloji Ünitesi,  
Erzurum, Türkiye

\*\*\* Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı,  
Ankara, Türkiye

### ÖZET

**Giriş:** Bu çalışmada nekrotizan enterokolit (NEK) gelişiminde anne, bebek ve bebek bakımı ile ilişkili faktörlerin etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Doğum haftası  $\leq 32$  ve doğum ağırlığı  $\leq 1500$  gram olan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Maternal demografik özellikler ve gebelik öyküsü, antenatal ve natal takipteki problemler, antenatal steroid tedavisi, doğum şekli (NVY, C/S), ve bebeğin doğum öyküsü kayıt edildi. NEK tanısından önce prematüre bebeğe uygulanan ventilasyon tedavisinin süresi ve transfüzyon sayıları kayıt edildi. Çalışmaya evre 2 ve evre 3 NEK olguları alındı.

**Bulgular:** Beş yüz otuz iki hastadan 61'ine (%11,4) NEK tanısı konuldu ve çalışma grubu olarak belirlendi. 60 hasta kontrol grubu olarak seçildi. Çalışma ve kontrol grubu arasında demografik özellikler, APGAR skoru, resüsitasyon gereksinimi ve antenatal steroid kullanımı açısından farklılık bulunmadı. NEK'li hastalarda ventilatörde kalım süresinin ( $p=0,037$ ) ve eritrosit süspansiyonu transfüzyon sıklığının daha fazla olduğu görüldü ( $p=0,032$ ). Antenatal steroid kullanımının evre 2 NEK'li hastalarda daha fazla olduğu ( $p=0,011$ ), evre 3 olanlarda ventilatörde kalım süresinin daha fazla olduğu bulundu ( $p=0,020$ ). NEK'li hastalarda mortalite oranı %31,1 olarak saptandı. Ölen hastaların %84'ünde evre 3 NEK olduğu, doğum ağırlığı ve haftalarının daha düşük olduğu görüldü. NEK grubunda respiratuvar distress sendromu (RDS) ( $p=0,02$ ); RDS ve patent duktus arteriosus (PDA) birlikteliği daha fazla olduğu ( $p=0,03$ ), intrakranial kanamanın (İKK) evre 3 NEK'te fazla olduğu ( $p=0,034$ ) saptandı. Evre 3 NEK'li olgularda RDS, PDA ve İKK birlikteliği daha fazla bulundu ( $p=0,006$ ). Evre 3 NEK'li hastaların anelerinde kronik hipertansiyon ( $p=0,003$ ), eklampsi ( $p=0,034$ ) ve infeksiyon ( $p=0,011$ ) sıklığının fazla olduğu görüldü.

**Sonuç:** Bu çalışmada antenatal, natal ve postnatal faktörlerin NEK gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiş olup, bu faktörlere yönelik alınacak önlemlerle hastalığın sıklığının azaltılabileceği önerilmiştir. (*Güncel Pediatri 2011; 9: 7-13*)

**Anahtar kelimeler:** Nekrotizan enterokolit, prematüre, risk faktör, yenidoğan

### SUMMARY

**Introduction:** In the present study, it was aimed to evaluate the effects of the maternal and infantile factors and factors associated with the care of the infants in the development of necrotizing enterocolitis (NEC).

**Materials and Method:** Infants with  $\leq 32$  weeks of gestational age and  $\leq 1500$  grams of birth weight were included in the study. Maternal demographic characteristics and pregnancy history, antenatal and postnatal follow-up problems, antenatal steroid treatment, modes of delivery (NVY, C/S), and the babies' birth history were recorded. The duration of ventilation treatment and the number of transfusions applied before the diagnosis of NEC in premature infants were recorded. Patients with stage II and stage III NEC were included in the study.

**Results:** Sixty one of 532 patients (11,4%) were diagnosed as NEC and allocated in the study group. Sixty patients were enrolled as the control group. There were no differences

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Cüneyt Tayman  
Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı  
ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Tel.: +90 212 357 50 72  
Faks: +90 212 231 57 81  
E-posta: ctayman22@gmail.com

**Geliş Tarihi/Received:** 03.12.2010

**Kabul Tarihi/Accepted:** 02.03.2011

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

between both groups with respect to demographic characteristics, APGAR score, need for resuscitation and antenatal steroid treatment. The duration of ventilation treatment ( $p=0.037$ ) and the frequency of red blood cell transfusion ( $p=0.032$ ) were considered to be higher in the NEC group. Antenatal steroid administration was higher in patients with stage 2 NEC ( $p=0.011$ ), but the duration of ventilation treatment was higher in those with stage 3 ( $p=0.020$ ). The mortality rate was 31.1% in the patients with NEC. It was observed that 83% of patients who died had stage 3 NEC and a lower birth weight and gestational age. Respiratory distress syndrome (RDS) ( $p=0.02$ ), togetherness of RDS and patent ductus arteriosus (PDA) were higher in the NEC group ( $p=0.03$ ), and more intracranial hemorrhage (ICH) was detected at stage 3 NEC ( $p=0.034$ ). RDS, PDA and ICH were frequently determined together in patients with stage 3 NEC ( $p=0.006$ ). Chronic hypertension ( $p=0.003$ ), eclampsia ( $p=0.034$ ), and infection ( $p=0.011$ ) were found to be more frequent in the mother of the patients with stage 3 NEC.

**Conclusion:** In the present study, antenatal, natal and postnatal factors were shown to play an important role in the development of NEC, and if proposed measures to be taken, these factors may reduce the incidence of the disease. (*Journal of Current Pediatrics 2011; 9: 7-13*)

**Key words:** Necrotizing enterocolitis, prematurity, risk factor, newborn

## Giriş

Nekrotizan enterokolit (NEK) prematüre bebeklerin en sık ve en önemli gastrointestinal acillerinden birisi olup, yenidoğan döneminde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (1). Bir asır önce tanımlanmasına rağmen hastalığın kesin etyolojisi ve patofizyolojisi halen net olarak açıklanamamaktadır (2). Prematürite NEK gelişiminde en önemli risk faktörü olarak görülmeyle birlikte antenatal ve postnatal nedenlerin eşlik ettiği multifaktöryel bir durum olduğu kabul edilmektedir (2,3). Obstetrik ve neonatal bakımdaki ilerlemeler aşırı prematüre bebeklerin (<1000 gr) ve çok düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebeklerin (<1500 g) yaşama şanslarının arttırmasına ve NEK için risk altındaki bu popülasyonun artmasına neden olmuştur (1,2,3). Prematüre bebeklerin bakımlarındaki gelişmelere rağmen NEK oranının halen sabit olduğu bildirilmektedir (1,2).

Prematüriteye ek olarak hipoksik-iskemik hasar, formüle mama ile beslenme ve patolojik bakterilerin kolonizasyonu diğer katkıda bulunan potansiyel faktörlerdir (1,2,4). Bu faktörlerin ötesinde postnatal klinik bakım, prematürite ile ilişkili hastalıklar, anneye ilişkili hastalıkların da NEK oluşumunda etkili olabileceği öne sürülmektedir (5,6,7,8,9). Anne sütü kullanımı, enteral beslenmenin yavaş arttırılması, antibiyotik profilaksisi, probiyotiklerin kullanımı gibi yenidoğanın standart bakımıyla ilişkili koruyucu önlemler NEK insidansında hafif azalma ile sonuçlanmıştır (4). Bu nedenle katkıda bulunan risk faktörlerinin daha iyi anlaşılması ve tanınması NEK gelişiminden korunmada etkili erken tanı ve tedavi stratejilerinin oluşturulmasına yardımcı olacaktır. Bu durum NEK'e bağlı mortalite ile birlikte NEK'le ilişkili istenmeyen sonuçların azaltılmasına da yardımcı olacaktır.

Bu nedenlerle bu çalışmada anneye ve bebeğe ait risk faktörleri, bebeğin bakımı ile ilişkili risk faktörleri değerlendirilmeye amaçlanmış ve bu faktörlerin NEK gelişimindeki etkileri değerlendirilmek istenmiştir.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya 01.01.2008-01.08.2010 tarihleri arasında Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi (YYBÜ) ile Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine kabul edilen doğum haftası  $\leq 32$ , doğum ağırlığı  $\leq 1500$  gram olan hastalar dâhil edildi. Hastane etik kurulundan gerekli izin alındı. Doğum haftası annenin son adet tarihi dikkate alınarak hesaplandı ve antenatal takipteki ultrasonografi kayıtları ile doğrulandı. Annenin yaşı, anneye ait tanımlı hastalıklar, kullandığı ilaçlar, annenin gebeliği süresince antibiyotik kullanmasını gerektirecek infeksiyonları (korioamnionit, üriner sistem infeksiyonu, vajinozis gibi) antenatal ve natal takipteki tıbbi problemler (hipo-hipertroidi, preeklampsi, eklampsi), antenatal steroid tedavisi kadın doğum bölümü kayıtlarından elde edildi. Bebeğin doğum şekli [normal vajinal doğum (NVY), sezeryanla doğum (C/S)], cinsiyet, vücut ağırlığı, eşlik eden hastalıklar [patent duktus arteriosus (PDA), respiratuvar distres sendromu (RDS), intrakranial kanama (İKK)] kayıt edildi (10,11). Doğum salonunda 1. ve 5. dakika APGAR skoru, resüsitasyon işlemi uygulanıp uygulanmadığı, NEK tanısı almadan önce bebeğin mekanik ventilasyon tedavisi alıp almadığı ve kaç gün tedaviye devam edildiği, hastalık öncesi kaç kez kan transfüzyonu yapıldığı, kan değişimi uygulanma öyküsü, hastalık öncesi beslenme şekli (anne sütü, formüle) kayıt edildi.

Hastalar yattığı süre boyunca takiplerinde nonspesifik klinik semptomlara (artmış apne atakları, satürasyon düşüklükleri, bradikardi, letarji, vücut ısı düzensizlikleri) ek olarak, gastrointestinal bulgular: beslenme intoleransı, kusma, gastrik rezidüde artma veya gastrik aspirat kontrolünde beslenme volümünü  $>20\%$  rezidüsü olan, safralı ya da kanlı gastrik aspirat, barsak seslerinin alınmaması veya azalması, kanlı gayta, abdominal distansiyon ve duyarlılık, karın du-

var cildinde renk değişiklik bulgularından 2 ya da daha fazlasına sahip olan prematürel laboratuvar ve radyografik olarak değerlendirildi. Abdominal grafilerde anormal bulgular (barsaklarda dilatasyon, dilate barsak luplarında fiksasyonun varlığı, intestinal duvarın kalınlaşması, asit, pnömatozis intestinalis, portal vende hava görülmesi, pnömoperitoneum, perforasyon sonrası serbest hava) açısından radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Klinik ve radyolojik bulgulara göre NEK tanısı konulduktan sonra hastalığın evrelemede Modifiye Bell kriterleri kullanıldı (12). Bu evreleme dikkate alınarak şüpheli NEK'li olgular çalışmaya dâhil edilmedi. Buna göre intestinal inflamasyon evre 2 (hafif, orta NEK), evre 3 (ileri evre NEK) olarak sınıflandırıldı. NEK tanısı alan olgular tanı anında 6 saatte bir, sonrasında da klinik ve laboratuvar bulgularına göre daha az sıklıkta abdominal radyografi ile takip edildiler.

### ***Istatistik Yöntem***

İstatistiksel analiz SPSS 15,0 vs (Chicago, IL, USA) istatistik paketi ile yapıldı. Ölçüm değerlerinin normal dağılıma uygunlukları grafiksel olarak ve Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılmayan veriler normal dağılıma dönüştürme yöntemleri ile normal dağılıma uygun hale getirilmeye çalışıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, verinin normal dağılıma uygunluğuna göre ortalama±SD ya da median (IQR) gösterimi kullanıldı. Normal dağılan parametrelerde ikili kıyaslamalarda Student t testi, üçlü karşılaştırmalarda One Way ANOVA kullanılırken normal dağılmayan gruplarda Man Whitney U testi ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Üçlü karşılaştırmalarda Bonferoni düzeltmesi uygulandı. Kategorik verilerin kıyaslanmasında bağımsız gruplarda ki kare testi kullanıldı. Bağımlı grupların kıyaslanmasında Friedman testi ve Bonferoni düzeltmeli Wilcoxon testi kullanıldı.  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.

### **Bulgular**

Çalışma süresi boyunca YYBÜ'e kabul edilen doğum haftası  $\leq 32$ , doğum ağırlığı  $\leq 1500$  gram olan 532 hastadan 61'sine (%11,4) belirtilen kriterlere uygun olarak NEK tanısı konuldu ve çalışma grubu olarak belirlendi. Geri kalan hastalar arasından basit randomizasyon yöntemiyle 60 hasta kontrol grubu olarak seçildi. Çalışma ve kontrol grubu arasında gestasyonel yaşı, doğum şekli, cinsiyet, doğum ağırlığı, gebelik haftası, 1. ve 5. dakika APGAR skoru, doğum salonunda resüsitasyon uygulanma öyküsü, antenatal steroid kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak ventilatörde kalım süresinin NEK tanısı alan hastalarda kontrol grubuna göre fazla olduğu ( $p=0,037$ ) ve bu hastalarda eritrosit süspansiyonu

(ES) transfüzyon sıklığının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görüldü ( $p=0,032$ ) (Tablo 1). Çalışma grubundaki hastaların  $17,8 \pm 2,3$  günde NEK tanısı aldıkları görüldü. NEK'li hastalardan 32'si (%52,5) evre 2 NEK, 29'u (%47,5) evre 3 NEK olarak belirlendi. Evre 2 hastaların  $17,2 \pm 3,4$  günde, evre 3 hastaların  $16,9 \pm 2,9$  günde NEK tanısı aldıkları ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ( $p=0,66$ ). Evrelere göre NEK'li hastalar değerlendirildiğinde evre 2 NEK olan hastalarda evre 3'e göre antenatal steroid kullanımının daha fazla olduğu ( $p=0,011$ ), evre 3 olan hastalarda ventilatörde kalım süresinin daha fazla olduğu bulundu ( $p=0,020$ ). Ayrıca evre 3 olan hastalarda ölüm oranı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla idi ( $p=0,002$ ). Ancak diğer bulgular açısından iki evre arasında anlamlı farklılık olmadığı saptandı (Tablo 2). Çalışma süre boyunca NEK tanısı konulan hastalardan 19'unun (%31,1) öldüğü saptandı. Ölen hastaların %84'ünde Evre 3 NEK olduğu, bu hastaların doğum ağırlığının daha düşük olduğu ( $1030 \pm 260$  gram) ve doğum haftasının çoğunlukla 24-27 hafta arasında ( $n=11$ ) olduğu görüldü.

Kontrol grubu ve NEK grubundaki bebekler eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirildi. En sık eşlik eden hastalıkların PDA, RDS, İKK olduğu görüldü. Kontrol grubunda 38 (%63,3) hastada, NEK grubunda 40 (%65,6) hastada PDA olduğu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulundu ( $p=0,89$ ). Kontrol grubunda RDS 43 (%71,6) hastada, NEK grubunda 58 (%95,1) hastada saptandı ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,02$ ). İki grup arasında İKK değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ( $p=0,88$ ). RDS ve PDA birlikteliğinin NEK grubunda anlamlı şekilde daha fazla olduğu bulundu ( $p=0,03$ ). RDS, PDA ve İKK birlikteliği açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ( $p=0,07$ ). NEK'li olan bebeklerde eşlik eden hastalıklara bakıldığında tek başına RDS sıklığı fazla olsa da PDA'nın da sıklıkla RDS'e eşlik ettiği saptandı (Tablo 1). NEK evrelerine göre bebeklerin eşlik eden hastalıkları değerlendirildi. Hiçbir evrede tek başına PDA'lı veya İKK olan hastaya rastlanmadı. İKK'nın evre 3 NEK olgularında daha fazla görüldüğü saptandı ( $p=0,034$ ). Ancak RDS ve PDA birlikteliği açısından 2 evre arasında fark olmadığı görüldü ( $p=0,71$ ). RDS, PDA ve İKK birlikteliği 2 grup arasında değerlendirildiğinde evre 3 NEK'li olgularda daha fazla olduğu bulundu ( $p=0,006$ ) (Tablo 2).

Kontrol ve NEK grubu arasında annede kronik hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, ve enfeksiyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 1). Ancak 2 grupta da kronik hipertansiyonu olan hastalarda özellikle NEK grubunda doğum ağırlığının daha düşük olduğu ( $645-1020$  gram arasında) ve doğum haftasının

24-28 hafta arasında olduğu bulundu. Evrelere göre annenin hastalıkları değerlendirildiğinde evre 3 NEK'i olan hastaların annelerinde kronik hipertansiyon ( $p=0,003$ ), eklampsi ( $p=0,034$ ), ve enfeksiyon ( $p=0,011$ ) sıklığının daha fazla olduğu; ancak preeklampsi açısından anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Annenin ilaç ve madde bağımlılığı araştırıldığında hiçbir annenin ilaç bağımlısı olmadığı, ancak kontrol grubunda 5 annenin (%8,2), NEK grubunda 6 annenin (%10) sigara kullandığı ve gruplar arasında tüm parametreler değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü ( $p<0,05$ ).

## Tartışma

Bu çalışmada preterm bebeklerde NEK gelişiminde anneye ve bebeğe ait risk faktörleri, bebeğin tedavi ve bakımı ile ilişkili risk faktörleri değerlendirildi. NEK gelişiminde bebeğe ait risk faktörleri ile birlikte antenatal dönemde anne-

ye ait faktörlerin ve postnatal dönemdeki morbiditeler ve uygulanan tedavilerin hastalık gelişimine katkıda bulunduğu saptandı. NEK insidansı bölgelere ve kayıt sisteminin güvenilirliğine göre farklılık göstermektedir (13). Ülkemizde yapılan çalışmalarla (%11,2) (14) benzer olmak üzere çalışmamızda DDA'lı bebeklerde NEK sıklığı %11,4 olduğu saptandı.

Annede var olan hipertansif hastalıkların prematüre doğuma katkıda bulunduğu (15) ve bu durumun <1500 gram doğan bebeklerde NEK gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir (5). Hipertansif hastalığa sahip annelerden doğan bebeklerde umbilikal arterde akımın olmadığı ya da ters diyastol sonu akım olduğu bilinmektedir (16). Bu anormal umbilikal akıma maruz kalan bebeklerde asidoz ve hipoksemi riskinin arttığı; kalp ve beyin gibi hayati organlara kan akımının yeniden düzenlenmesi sonucu diğer organların perfüzyonunun bozulduğu ve sonuç olarak NEK gelişiminin arttığı bildirilmiştir (1,5,16,17).

**Tablo 1. Grupların demografik verilerinin, bebeğe ve anneye ait hastalıkların, tedavi ilişkili faktörlerin karşılaştırılması**

Değişkenler		Kontrol (n=60)% Mean±SD Median (IQR)	NEK (n=61)% Mean±SD Median (IQR)	p
Cinsiyet	Erkek	31/(%51,6)	30/(%49,2)	0,687
	Kız	29/(%48,4)	31/(%50,8)	
Doğum ağırlığı (gram)		1130±350	1125±340	0,483
Gestasyonel yaşı (hafta)		28,3±0,4	28,2±0,3	0,725
Doğum şekli	NVY	28/(%46,6)	29/(%47,5)	0,637
	C/S	32/(%53,4)	32/(%52,5)	
APGAR 1. Dakika		4 (2)	5 (2)	0,42
APGAR 5. Dakika		7 (3)	7 (1)	0,29
Resusitasyon	Evet	29/(%48,3)	33/(%55,0)	0,420
Antenatal Steroid	Evet	43/(%71,6)	45/(%73,7)	0,930
Mekanik ventilasyon (gün)		8,1±2,7	11,8±6,3	0,037
Eritrosit transfüzyon sayısı		2,2±1,5	3,8±3,1	0,032
Bebeğin hastalıkları	PDA	38/(%63,3)	40/(%65,6)	0,89
	RDS	43/(%71,6)	58/(%95,1)	0,002*
	İKK	22/(%36,6)	18/(%29,5)	0,88
	PDA ve RDS	16/(%26,6)	29/(%47,5)	0,03*
	PDA, RDS ve İKK	14/(%23,3)	15/(%26,2)	0,070
Annenin hastalıkları	Kronik hipertansiyon	11/(%18,3)	13/(%21,3)	0,820
	Preeklampsi	12/(%20,0)	14/(%22,9)	0,803
	Eklampsi	7/(%11,6)	9/(%14,7)	0,528
	Enfeksiyon	21/(%35,0)	25/(%41,0)	0,763

\* $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı



Ayrıca kronik hipertansiyonun annelerde preeklampsi riskini arttırdığı, özellikle DDA'lı ve düşük doğum haftalı fetüslerde preterm doğum oranının artmasına neden olduğu rapor edilmiştir (5,6,18,19). Çalışmamızda kontrol ve NEK grubu arasında maternal kronik hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi görülme sıklığının benzer olduğu bulundu. Ancak iki grupta da kronik hipertansiyonu olan hastalarda özellikle NEK grubunda doğum ağırlığının (645-1020 gram) ve doğum haftasının daha düşük olduğu (24-28 hafta) olduğu bulundu. Ayrıca evre 3 NEK olan hastalarda maternal hipertansif hastalık sıklığının fazla olduğu görüldü. Bu bulgular literatürle uyumlu olarak hipertansiyonlu annelerin bebeklerinde preterm doğum ve doğum ağırlığının daha düşük olduğu ve NEK insidansının arttığı bilgisini desteklemektedir (5). Tüm bu veriler annede mevcut olan hipertansif hastalıkların intrauterin hayat-

ta fetüsün gelişimini etkilediğini, organların perfüzyonunu bozduğunu, preterm doğuma ve ileri evre NEK gelişimine neden olabileceğini düşündürmektedir.

Annede enfeksiyon varlığının preterm doğuma neden olduğu ve dolayısıyla NEK gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (20). Çalışmamızda annenin gebeliği süresince antibiyotik kullanmasını gerektirecek enfeksiyonların NEK gelişimi ile ilişkili olduğu, özellikle evre 3 gibi ciddi NEK olgularında annede enfeksiyon sıklığının arttığı bulundu. Preterm doğumla sonuçlanan gebeliklerin yaklaşık %25-40'ında koryoamnionit gibi intrauterin enfeksiyonların varlığı bildirilmiştir. Benzer şekilde bakteriyel vajinozisli annelerde preterm doğum riskinin arttığı raporlanmıştır (8). Annedeki bakteriyel vajinozis, koryoamnionit ve üriner sistem enfeksiyonu gibi enfeksiyonlar desidua bazaliste tromboz ve nekroza neden olmakta, abruptio plasenta riskini ve sonuçta preterm doğum riskini arttırmaktadır

**Tablo 2. Nekrotizan enterokolit hastaların evrelerine göre demografik verilerinin, bebeğe ve anneye ait hastalıkların, tedavi ilişkili faktörlerin karşılaştırılması**

Değişkenler		NEK evre2 (n=32)%52,5	NEK evre3 (n=29)%47,5	p
Cinsiyet	Erkek	14/(%43,7)	15/(%51,7)	0,314
	Kız	18/(%56,3)	14/(%48,3)	
Doğum ağırlığı (gram)		1130 (520)	1125 (330)	0,584
Gestasyonel yaşı (haftası)		28,2±2,4	28,4±2,1	0,371
Doğum şekli	NVY	15/(%46,8)	14/(%48,3)	0,361
	C/S	17/(%53,2)	15/(%51,7)	
APGAR 1. Dakika		4 (3)	4 (2)	0,679
APGAR 5. Dakika		7 (2)	6,5 (2,5)	0,252
Resusitasyon	Evet	18/(%56,2)	17/(%58,6)	0,580
Antenatal Steroid	Evet	28/(%87,5)	21/(%72,4)	0,011*
Mekanik ventilasyon (gün)		10,2±2,6	12,2±2,4	0,020*
Eritrosit transfüzyon sayısı		3,6±2,1	3,8±2,4	0,452
Bebeğin hastalıkları	RDS	24/(%75,0)	22/(%75,8)	0,07
	İKK	14/(%43,7)	18/(%62)	0,034*
	PDA ve RDS	17/(%53,1)	16/(%55,2)	0,71
	PDA, RDS ve İKK	0	12/(%44,8)	0,006*
Ölüm	Var	3/(%9,4)	16/(%55,2)	0,002*
	Yok	29/(%90,6)	13/(%44,8)	
Annenin hastalıkları	Kronik hipertansiyon	4/(%12,5)	9/(%31,0)	0,003*
	Preeklampsi	6/(%18,7)	8/(%27,6)	0,234
	Eklampsi	2/(%6,2)	7/(%24,1)	0,034*
	Enfeksiyon	9/(%28,1)	16/(%55,2)	0,011*

\*p<0,05 İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark mevcut

(7,21). Ayrıca maternal enfeksiyonlar desidua bazaliste nekroza yol açarak plasental damar yoğunluğunu azaltmakta ve fetal oksijenlenmenin azalmasına neden olmaktadır (22). Bir meta analizde bakteriyel veya viral enfeksiyona sahip olan annelerde preeklampsi ve preterm doğum sıklığının arttığı bildirilmiştir (23). Tüm bu bulgular ışığında annede enfeksiyon varlığının preterm doğum ve hipertansif hastalık riskini artırıp fetal hipoksiye neden olarak NEK gelişimine katkıda bulunduğu ön görülebilir.

Antenatal dönemde preterm doğum riski olan annelerin bebeklerinde morbidite ve mortaliteyi azaltmak için uygulanan koruyucu önlemlerden en önemlisi antenatal steroid uygulanmasıdır. Antenatal steroid kullanımının NEK gelişiminde koruyucu etkinliği çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır (4,24,25,26). Çalışmamızda NEK ve kontrol grubunda antenatal steroid kullanımının farklı olmadığı ancak evre 2 NEK olan hastalarda evre 3'e göre antenatal steroid kullanımının fazla olduğu bulundu. Bu da antenatal steroid kullanımının preterm bebeklerde hastalık sıklığını azaltmasa da, NEK şiddetini azaltmada faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Preterm bebeklerin tedavisinde kullanılan yöntemler enfeksiyon riskini artırarak, barsak immünesini ve kan akımını bozarak NEK'e neden olabilmektedir. Bu tedavi yöntemlerinden birisi olan mekanik ventilasyon tedavisi, NEK için bir risk faktörü olabilmektedir. Çalışmamızda mekanik ventilatör tedavi süresinin NEK tanısı alan hastalarda daha uzun olduğu ve süre uzadıkça hastalığın şiddetinin arttığı bulundu. Birçok araştırmacı çok düşük doğum ağırlığının ve mekanik ventilasyon tedavisinin NEK için risk faktörü olduğunu belirtmiştir. Doğum ağırlığı <1500 gram ve NEK tanısı alan bebeklerin aynı kiloda ve NEK tanısı almamış bebeklere göre daha uzun süre mekanik ventilasyon ihtiyacı gösterdiği bildirilmiştir (27). Aşırı DDA'lı bebekler solunum sıkıntısı nedeni ile doğumda entübasyon ihtiyacı gösterebilirler. Entübasyon sırasında tüpün özefagus girilmesi, özefagus mukozal bariyerinin bozulması yolu ile enfeksiyon riskini arttırabilmektedir. Özefagusun enfeksiyonunu takiben bakteriler barsaklara ilerleyerek NEK'e neden olabilmektedir. Ayrıca prematüre bebeklerde sık görülen akciğer problemleri de pulmoner rezervde azalma ve solunum yetmezliği sonucunda intestinal hasara yol açabilmektedir (9). Devam eden solunum sıkıntısının (PaO<sub>2</sub> ve saturasyonun düşmesi) NEK'in erken bulgusu olabileceği, aynı zamanda tedavi amacı ile uygulanan mekanik ventilasyonun da sepsis ve nazokomiyal enfeksiyon riskini arttırarak NEK gelişme riskini arttırdığı saptanmıştır (28). Çalışmamızın sonuçları da bu bulgular ile uyumludur.

Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yakın zamanda NEK gelişimi için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır, ancak bu konuyla ilgili çalışmalar kısıtlıdır (29,30). Çalışmamızda NEK tanısı alan hastalarda eritrosit transfüzyon sayısının daha fazla olduğu bulundu. Aşırı düşük ve çok DDA'lı

bebeklerde çeşitli sebeplerle kronik ya da akut anemi görülebilmektedir. Akut ya da kronik anemi vazokonstriksiyona, takibinde barsakta kan akımının azalmasına neden olabilmektedir (29). Bu esnada preterm bebekte kanın oksijenasyonu bozulmakta ve NEK patogenezinde önemli yer alan hipoksik iskemik barsak hasarı oluşmaktadır. Eritrosit süspansiyonu düşük seviyede nitrik oksit (NO) ihtiva etmektedir. NO'ün düz kasları gevşetme, inflamasyon ya da iskemi durumunda salınarak vazokonstriksiyona neden olan sitokinlerin etkilerini azaltmakla birlikte inflamatuvar hücreleri ve inflamatuvar sitokinleri düzenleyerek intestinal mukozada koruyucu etkisi olduğu kabul edilmektedir (17). Anemisi olan preterm bebeğe eritrosit süspansiyonu verilmesi sitokinlerin dengesini ters olarak etkileyerek ve NO seviyesinin daha da azalmasına yol açarak hipoksik olan barsakta transfüzyon sonrası reoksijenasyona ve takibinde barsak hasarının artmasına yol açarak NEK gelişimine katkıda bulunabilecektir. Çalışmamızda transfüzyonun NEK için bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Ancak bu konuyla ilgili araştırmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Prematüre bebeklerde sıklıkla prematüritenin neden olduğu RDS ve PDA gibi morbiditeler de NEK gelişimine katkıda bulunabilmektedir. Aşırı DDA'lı (<1000 gram) ve çok DDA'lı (<1500 gram) bebeklerde mekanik ventilasyon tedavisi gerektiren RDS insidansı fazladır (27). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak NEK'li hastalarımızda eşlik eden RDS sıklığının anlamlı şekilde fazla olduğu görüldü. RDS, preterm bebeklerde uzun süreli mekanik ventilasyon tedavisi gerektirebilmekte ve sürenin uzunluğu immün sistemi zayıf olan preterm bebekte enfeksiyon sıklığını arttırarak solunum sıkıntısına katkıda bulunmakta ve intestinal hipoksi sonrasında NEK gelişme riskini arttırmaktadır (9,28). Ayrıca preterm bebeklerde sıklıkla RDS'e PDA da eşlik etmektedir. Çalışmamızda NEK'li hastalarda PDA'nın sıklıkla RDS'ye eşlik ettiği ancak hastalık şiddetiyle ilişkisinin olmadığı bulundu. Doğumsal kalp defektleri ve doğum sonrası kalpte PDA varlığı barsak kan dolaşımını bozarak NEK gelişimine katkıda bulunmaktadır (4,25,31). Bu nedenle PDA ve RDS gibi barsak kanlanma ve oksijenlenmesini bozan durumların birlikteliği hastalık gelişimini kolaylaştırmakta olup, çalışmamız da bu sonucu desteklemektedir.

Nekrotizan enterokolit, özellikle ileri evre olgularda ciddi nörolojik morbiditelere (serebral palsy, görme ve işitme bozukluğu, kognitif bozukluk, psikomotor gerilik) ve mortaliteye neden olabilmektedir (32,33). Çalışmamızda İKK'nın ileri evre NEK olgularında daha fazla olduğu görüldü. Bu bulgu da ileri evre NEK olgularında nörolojik morbiditelerin artabileceği bilgisini desteklemektedir. Aynı zamanda çalışmamızda evre 3 NEK olgularında mortalite sıklığının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu da NEK gelişimi ve ilerlemesinin önlenmesinin mortaliteyi azaltmadaki önemini göstermektedir.

Çalışmamızın kısıtlılığı veri yetersizliği nedeni ile bu bebeklerde beslenme şeklini değerlendirememiş olmamızdır. Özellikle anne sütünün koruyucu olduğu ve formüle mama ile beslemenin NEK riskini artırdığı yönündeki literatür bilgilerinin değerlendirilmesi için prospektif olarak düzenlenen çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak NEK başta perinatal hipoksi, prematürite, prematüre bebekte görülen neonatal morbiditeler ve infeksiyon ile birlikte beslenme şeklinin etyopatogeneizde rol oynadığı ve esas olarak prematüre bebeklerde görülen multifaktöriyel bir gastrointestinal cerrahi hastalıktır. Çalışmamızda antenatal, natal ve postnatal faktörlerin bu kompleks hastalığın gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiş olup, bu faktörlere yönelik alınacak önlemlerle NEK sıklığının azaltılabileceği ön görülebilir.

### Kaynaklar

- Lin PW, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis. *Lancet* 2006;368:1271-83.
- Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson AB, Clandinin MT. Necrotizing enterocolitis: A multifactorial disease with no cure. *World J Gastroenterol* 2008;14:2142-61.
- Henry MC, Moss R L. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2008;17:98-109.
- Thompson AM, Bizzarro MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention and management. *Drugs* 2008;68:1227-38.
- 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.
- Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: A prospective study. *Hypertension* 2008;51:1002-9.
- Fiscella K. Racial disparity in infant and maternal mortality: Confluence of infection and microvascular dysfunction. *Matern Child Health J* 2004;8:45-54.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet* 2008;371:75-84.
- Dolgin SE, Shlasko E, Levitt MA, Hong AR, Brillhart S, Rynkowski M et al. Alterations in respiratory status: Early signs of severe necrotizing enterocolitis. *Journal of Pediatric Surgery* 1998;33:856-8.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
- Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:179-201.
- Rowe MI, Albanese CT. Necrotizing enterocolitis. In: O'Neill JA. *Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG. Pediatric Surgery Year Book Medical Publisher, St, Louis, Mosby, 1998,p.1297-320.*
- Bülbül A, Okan F, Şahin S, Nuhuğlu A. Düşük doğum ağırlıklı erken doğmuş bebeklerde erken dönem hastalık ve ölüm oranı sonuçları. *Türk Ped Arş* 2008;43:94-8.
- Catov JM, Nohr EA, Olsen J, Ness RB. Chronic hypertension related to risk for preterm and term small for gestational age births. *Obstet Gynecol* 2008;112:290-6.
- Hartung J, Kalache KD, Heyna C, Heling KS, Kuhlig M, Wauerer R, et al. Outcome of 60 neonates who had ARED flow prenatally compared with a matched control group of appropriate for gestational age preterm neonates. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:566-72.
- Henry MC, Moss RL. Current issues in the management of necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2004;28:221-33.
- Ray JG, Burrows RF, Burrows EA, Vermeulen MJ. MOS HIP: McMaster outcome study of hypertension in pregnancy. *Early Hum Dev* 2001;64:129-43.
- Roberts CL, Algert CS, Morris JM, Ford JB, Henderson-Smart DJ. Hypertensive disorders in pregnancy: a population-based study. *Med J Aust* 2005;182:332-5.
- Faye-Petersen OM. The placenta in preterm birth. *J Clin Pathol* 2008;61:1261-75.
- Goldenberg RL, Hauth JC. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342:1500-7.
- Plaisier M, Rodrigues S, Willems F, Koolwijk P, van Hinsbergh VWM, Helmerhorst FM. Different degrees of vascularization and their relationship to the expression of vascular endothelial growth factor, placental growth factor, angiopoietins and their receptors in first-trimester decidual tissues. *Fertil Steril* 2007;88:176-87.
- Rustveld LO, Kelsey SF, Sharma R. Association between maternal infections and preeclampsia: A systematic review of epidemiologic studies. *Matern Child Health J* 2008;12:223-42.
- Patole S. Prevention and treatment of necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Early Hum Dev* 2007;83:635-42.
- Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin Perinatol* 2008;32:70-82.
- Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol* 2003;8:449-59.
- Shankaran S, Johnson Y, Langer JC, Vohr BR, Fanaroff AA, Wright LL et al. Outcome of extremely low birthweight infants at highest risk: gestational age < or =24 weeks, birthweight < 750g and 1-minute Apgar < or =3. *Am J Obstet Gynecol* 2004;19:1084-91.
- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: The experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285-91.
- Kenner C, Lott JW. *Comprehensive neonatal nursing: A physiologic perspective. (3rd ed.)*. St. Louis, MO: Saunders. 2003.p.604.
- Agwu JC, Narchi H. In a preterm infant, does blood transfusion increase the risk of necrotizing enterocolitis? *Arch Dis Child* 2005;90:102-3.
- Ng S. Necrotizing enterocolitis in the full-term neonate. *J Pediatr Child Health* 2001;37:1-4.
- Schulzke SM, Deshpande GC, Patole SK. Neurodevelopmental outcomes of very low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review of observational studies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:583-90.
- Carter BM. Treatment outcomes of necrotizing enterocolitis for preterm infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2007;36:377-84.