

Prematüre Bebeklerde Nekrotizan Enterokolit ve Mortalite İlişkisinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Relationship of Necrotizing Enterocolitis and Mortality in Premature Babies

İbrahim Deger¹, Sabahattin Ertuğrul¹, İlyas Yolbaş²

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye.

²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Özet

Giriş: Nekrotizan enterokolit, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen ciddi gastrointestinal problemlerin başında gelmektedir. Bu çalışmada Nekrotizan enterokolit olguları ve mortalite ilişkisi değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Haziran 2019-Haziran 2021 tarihleri arasında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde evre II ve üstü Nekrotizan enterokolit tanısı ile takip ve tedavisi yapılan 157 olgu çalışmaya alındı.

Bulgular: Olguların %51(80)'i kız ve %49(77)'si erkek, doğum ağırlığı 1147±436 g, gebelik haftası 27.9±3.1 hafta, Anne yaşı 29.2±7.4 ve Anne gebelik sayısı 3.59±2.2 bulundu. Doğum ağırlığına göre dağılım, ≤1000 g %41.4 (65), 1001-1500 g %40.8 (64), 1501-2000 g %13.4 (21), 2001-2500 g %3.2 (5) ve 2501 g ve üstü %1.3(2) bulundu. Olguların gebelik haftasına göre dağılımı ≤27 hafta %42.7 (67), 28-32 hafta %49 (77), 33-36 hafta %7.6 (12) ve 37 hafta ve üstü %0.6 (1) bulundu. Cinsiyet ve anne yaşı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Doğum ağırlığı ve gestasyon haftası azaldıkça ve anne gebelik sayısı arttıkça mortalite ve nekrotizan enterokolit sıklığının istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı bulundu (p<0.05).

Sonuç: Yenidoğan dönemindeki prematüre bebeklerde, doğum ağırlığı ve gestasyon haftasının azalması, hem nekrotizan enterokolit sıklığında hem de nekrotizan enterokolite bağlı mortalite oranında ciddi artışa neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nekrotizan enterokolit; yenidoğan; mortalite

Abstract

Objective: Necrotizing enterocolitis is one of the most common serious gastrointestinal problems in neonatal intensive care units. In this study, the relationship between necrotizing enterocolitis cases and mortality was evaluated.

Material and method: This study included 157 cases of necrotizing enterocolitis of stage II and above, who were followed up and treated in Department of Pediatrics, Neonatal Intensive Care Unit between June 2019 and June 2021.

Results: 51% (80) of the cases were female and 49% (77) were male, birth weight was 1147±436 g, gestational age was 27.9±3.1 weeks, maternal age was 29.2±7.4, and maternal pregnancy number was 3.59±2.2. Distribution by birth weight, ≤1000 g 41.4%(65), 1001-1500 g 40.8%(64), 1501-2000 g 13.4%(21), 2001-2500 g 3.2%(5) and 2501 g and above 1.3% (2) found. The distribution of the cases according to the week of gestation was found to be ≤27 weeks 42.7% (67), 28-32 weeks 49% (77), 33-36 weeks 7.6% (12), and 37 weeks and above 0.6% (1). There was no statistically significant relationship between gender and maternal age and mortality. As the birth weight and gestational age decreased and the number of maternal pregnancies increased, mortality and frequency of necrotizing enterocolitis were found to increase statistically significantly (p<0.05).

Conclusion: Decreased birth weight and gestational age in premature infants in the neonatal period cause a serious increase in both the frequency of necrotizing enterocolitis and the mortality rate due to necrotizing enterocolitis.

Key Words: Necrotizing enterocolitis; newborn; mortality

Giriş

Nekrotizan enterokolit (NEK), başta prematüre bebekler olmak üzere (doğum ağırlığı < 1500 g veya <32 gebelik haftası) yenidoğan bebeklerin gastrointestinal sistemlerini tutan ve tüm dünyada yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ciddi mortalite ve morbiditeye neden olabilen yaygın bir sağlık problemidir (1,2). Nekrotizan enterokolit sonrası hayatta kalan bebeklerin, uzun dönem

komplikasyonları ve yüksek tıbbi maliyetleri vardır (1). Nekrotizan enterokolit, multifaktöriyel bir inflamatuvar bağırsak hastalığıdır (2). Nekrotizan enterokolitin patofizyolojisi, bağırsak ve bağışıklık sisteminin olgunlaşmaması dahil, özellikle mukus azlığı, immünoğlobulin A salgısının yetersizliği, enterositler arasında bağlanmanın zayıflaması, antibiyotik uygulamasına bağlı olarak değişen bağırsak bakteri çeşitliliği (disbiyoz) ve formülle

*Sorumlu Yazar: İbrahim Deger, Assist. Prof. of Dicle University School of Medicine, Department of Pediatric, Division of Neonatology, Diyarbakır, Turkey, E-mail: drdeger@gmail.com Tel: +90 505 271 01 58 Orcid: İbrahim Değer 0000-0001-8093-5583, Sabahattin Ertuğrul: 0000-0003-0903-6520, İlyas Yolbaş 0000-0001-9978-9694

beslenen bebekler gibi beslenme tipi dahil olmak üzere birçok faktörü içerir (2). Nekrotizan enterokolit bir kez geliştiğinde, destek tedavileri ile yönetilmeye çalışılmaktadır (3). Bu nedenle NEK'i önleme stratejilerine gereksinim olduğu aşıkardır(2). Stevenson ve ark. (3) yayınladıkları makalede 21 bebekte NEK'nin erken teşhisini ve cerrahi tedavisini ilk tanımlayanlar kişilerdir. Nekrotizan enterokolit sıklığı çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA) olan bebeklerde %5-9 arasında bildirilmektedir (4-7). Ancak 28 gebelik haftasından önce doğan ve aşırı düşük doğum ağırlığı(ADDA) olan bebekler için bu oran %11'e kadar çıkmaktadır (5). Günümüzde hemen hemen tüm neonatologlar ve pediatristler ilk olarak 1978'de yayınlanan ve 1986'da Walsh ve Kliegman tarafından modifiye edilen, bebeklerde klinik, sistemik ve radyografik belirtilere dayalı olarak NEK'in tanımlanmasında ve evrenmesinde modifiye Bell kriterlerini kullanarak NEK'i şiddetine göre sınıflandırmaları (8,9). Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde NEK tanısı ile takip ve tedavisi yapılan 157 hastanın ve annelerinin genel özellikleri, risk faktörleri ve mortalite ile ilişkileri değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Retrospektif kesitsel olarak planlanan bu çalışmada, Haziran 2019-Haziran 2021 tarihleri arasında, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde evre II ve üzerinde NEK tanısı ile takip ve tedavisi yapılan 157 hasta dahil edildi. Çalışmaya Walsh ve ark. (9) düzenlediği Modifiye Bell kriterlerine göre evre II ve üzerinde NEK tanısı alan olgular dahil edildi. Kritik konjenital kalp hastalığı, majör konjenital anomalileri olan ve dosyalarında bilgi eksikliği olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Olguların dosyalarından cinsiyet, doğum ağırlığı, annelerin son adet tarihi ve gebelik ultrasonografi bilgileri ile gestasyon haftası, anne yaşı, anne gebelik sayısı ve gebelik sonlanımları ile ilgili bilgiler alındı.

İstatistiksel analiz: Verilerin istatistiksel değerlendirmede IBM SPSS Statistics 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Veriler nitel veriler yüzdeler olarak verilirken nicel veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. Normal dağılıma uyan nicel verilerin karşılaştırmasında student t testi kullanılırken normal dağılıma uymayan nicel veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak alındı.

Tanımlar: Nekrotizan enterokolit klinik, laboratuvar ve radyografik özelliklerine göre üç evrede sınıflandırıldı.

Evre I: Şüpheli veya hafif bulguları içerir. Sistemik belirtilerden; ısı düzensizliği, letarji, apne, emmede azalma, rezidü, kusma, karında şişlik ve bradikardi olabilir. Dışkıda gizli kan olabilir. Radyolojik değerlendirmede hafif ileus görülebilir.

Evre II: Kanıtlanmış NEK; şüpheli NEK olan bebeklere ilaveten klasik radyolojik belirtisi olan pnömatozis intestinalis görülmesi ve trombositopeniyi içerebilir. Belirgin karın şişliği, dışkıda gizli veya açık kan olabilir. Radyolojik bulgular; pnömatozis intestinalis, hareketsiz bağırsak anısı ve portal vende gaz görülmesidir.

Evre III: İleri NEK; evre I ve II semptomlarının çoğunun veya tamamının olmasıdır. Genel durumda bozulma, septik şok veya belirgin gastrointestinal kanama görülmektedir. Evre I ve II'deki radyografik işaretlere ek olarak karın filmlerinde pnömoperitonyum mevcut olabilir (8).

Çalışmaya Dicle Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu tarafından onay alınarak başlandı (10.11.2021/443).

Bulgular

Bu çalışma NEK tanısı alan 80 kız ve 77 erkek toplam 157 olgudan oluşmaktadır. En düşük doğum ağırlığı olan olgu 560 g iken en yüksek doğum ağırlığı olan olgu 2850 g idi. En düşük gestasyon haftası 20 hafta, en yüksek gestasyon haftası 38 hafta idi. Anne yaşı en küçük 17, en yüksek 47 olarak bulundu. En yüksek gebelik sayısı 12 iken en düşük gebelik sayısı bir bulundu. Cinsiyet ve anne yaşı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmazken anne gebelik sayısı arttıkça, doğum ağırlığı ve gestasyon haftası azaldıkça NEK'e bağlı mortalitenin arttığı görüldü (Tablo 1, Şekil 1 ve Şekil 2). Olguların demografik ve genel özellikleri tablo 1'de verilmiştir.

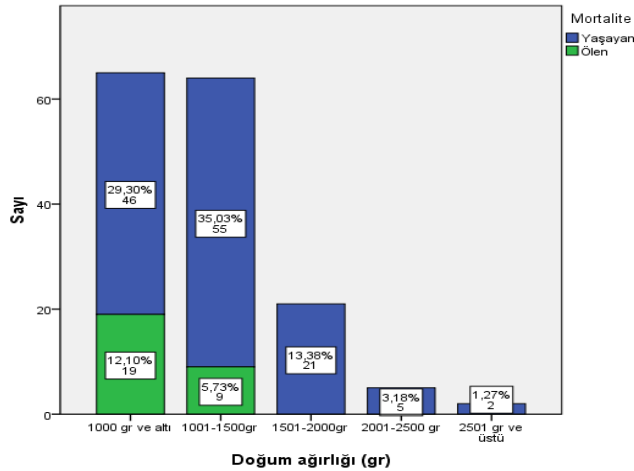
Tartışma

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yüksek kalite mekanik ventilatörlerin ve küvöz gibi teknolojik cihazların kullanımı artmaktadır (4). Bu cihazların gelişmesi ve surfaktan gibi ilaçların kullanılması ile ÇDDA bebeklerin hayatta kalma şansı artmaktadır (4,5). Bununla birlikte NEK görülme sıklığı daha da artmıştır (4,5). Fanaroff ve ark. (4) nüfus düzeyinde NEK insidansının on yıldan daha uzun süredir azalmadığını bildirmiştir. Öte yandan, Stoll ve ark. (5), ÇDDA olan bebekler arasında NEK için ortalama insidansın 2003 ve 2007 yılları

Tablo 1: Olguların demografik ve genel özellikleri ile mortalitenin değerlendirilmesi.

	Ölen (n=28)	Yaşayan (n=129)	Tümü (n=157)	P
	Ort±SS*	Ort ±SS*	Ort ±SS*	
Doğum ağırlığı (g)	889±275	1203±445	1147±436	<0.001
Gestasyon haftası	26.2±3.4	28.3±3.01	27.9±3.1	0.004
Anne yaşı	29.6±5.8	29.2±7.8	29.2±7.4	0.44
Anne gebelik sayısı	3.86±2.22	3.53±2.27	3.59±2.26	0.003
	n(%)	n(%)	n(%)	
Cinsiyet				
Kız	10(%12.5)	70 (%87.5)	80(%51)	0.096
Erkek	18(%23.4)	59 (%76.6)	77(%49)	
Doğum ağırlığı				
1000 g ve altı	19(%29.2)	46(%70.8)	65(%41.4)	0.001
1001-1500 g	9(%14.1)	55(%85.9)	64(%40.8)	
1501-2000 g	0(%0)	21(%100)	21(%13.4)	
2001-2500 g	0(%0)	5(%100)	5(%3.2)	
2501 g ve üstü	0(%0)	2(%100)	2(%1.3)	
Gestasyon haftası				
27 hafta ve altı	19(%28.4)	48(%71.6)	67(%42.7)	0.002
28-32 hafta	9(%11.7)	68(%88.3)	77(%49)	
33-36 hafta	0(%0)	12(%100)	12(%7.6)	
37 hafta ve üstü	0(%0)	1(%100)	1(%0.6)	

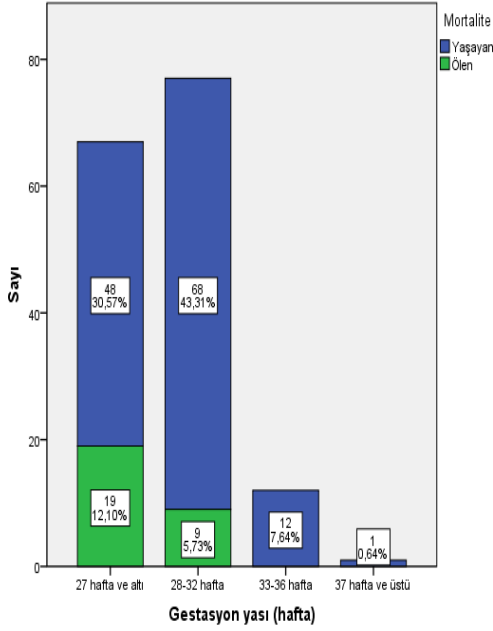
*Ortalama ± Standart Sapma

**Şekil 1.** Olguların doğum ağırlığına göre sağkalım ve mortalite dağılımı

arasında %9'dan %15'e yükseldiğini bildirmiştir. Nekrotizan enterokolite bağlı ölüm oranı, doğum haftası, nekrotize olmuş bağırsağın uzunluğu, operasyon olup olmamasına göre değişmektedir. Çok düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde bu oran %10-30 arasında, ADDA'lı yenidoğanlarda ve opere olan bebeklerde %35-50'ye kadar çıkmaktadır(10). Nekrotizan enterokolit tanısı alan bebeklerin %20-40 arasında operasyon ihtiyacı olmaktadır (11). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde prematüre bebeklerde sık görülen

NEK ile cinsiyet ve anne yaşı ile ilgili çalışmalar vardır (11, 12). Yapılan bir çalışmada NEK tanısı alan bebeklerin annelerinin %66.1'inin 32 ve altında gebelik haftasına sahip olduğu ve %53.2'sinin kız olduğu bildirilmiştir (12). Yee ve ark. (11)'nin çalışmasında olguların %55.5'inin erkek cinsiyet olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda NEK olguların %51'i kız ve %49'u erkek olgudan oluşurken mortalite ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Yine bu çalışmada anne yaşı ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmazken

gebelik sayısı fazla olan anne bebeklerinde anlamlı şekilde daha yüksek oranda mortalite olduğu görüldü.



Şekil 2. Olguların gestasyon haftasına göre sağkalım ve mortalite dağılımı

Sonuç olarak, bu verilerin ışığında, NEK gelişen olgularda mortalite sıklığı ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmadığı anlaşılmaktadır. Çalışmamızda gebelik sayısı arttıkça NEK olgularında mortalitenin arttığı bulundu. Bunun muhtemelen nedenleri arasında, sık gebeliklerin annenin beslenmesi üzerindeki olumsuz etkileri, yenidoğanın bakımı ile ilgili sorunlar yarattığını ve buna bağlı olarak NEK'e bağlı mortaliteyi arttırdığını düşünüyoruz. Yenidoğan bebeklerde, NEK sıklığı ve NEK'e bağlı mortalite oranı ile doğum ağırlığı arasındaki ters orantı farklı çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmesine rağmen hemen hemen tüm çalışmalarda ifade edilmektedir (11-13). Yapılan bir çalışmada NEK olgularının ortalama doğum ağırlığı 1142 ± 300 g bildirilirken, başka bir çalışmada NEK olgularının %91,9'u 690-1499 g doğum ağırlığına sahip bebeklerden oluştuğu bildirilmiştir (11-13). Yee ve ark. (11)'nin çalışmasında olguların ortalama doğum ağırlığı 1059 ± 384 g olarak bildirilmiştir. Hong ve ark. (14) NEK olgularında doğum ağırlığına göre mortalite oranlarını araştıran çalışmalarında 501-750 g %42, 751-1000 g %29, 1001-1250 g %21 ve 1251-1500 g %16 olarak bildirmişlerdir. Yine geniş bir çalışmada NEK'e bağlı mortalite oranları olarak 1250-1500 g arası olgular için %16 olarak bulunmuştur (15). Bizim çalışmamızda

literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde doğum ağırlığı azaldıkça NEK'e bağlı mortalitede istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulundu. Örneğin olgularımızın %82'si 1500 g altında doğum ağırlığı olan bebeklerden oluşmaktadır. Olgularımızda 1000 g altındaki bebeklerde mortalite oranı %29,2, 1001-1500 g arası bebeklerde mortalite oranı %14,1 bulunurken 1500 g üzerinde doğan NEK olgularımızın hiçbirinde ölüm görülmedi. Bu veriler ışığında, doğum ağırlığının azalması ile birlikte NEK'e bağlı daha yüksek oranlarda mortalite görüldüğü anlaşılmaktadır. Bu sonuçlarla, özellikle ÇDDA olan bebeklerin yenidoğan ileri bakımı uygulayabilen, cerrahi müdahale olanaklarına sahip merkezlerde takip edilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Günümüzde giderek daha fazla erken doğan bebek hayatta kalmakta ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde NEK kaynaklı ölüm oranları yenidoğan ölümlerinin %15-%30 gibi önemli bir kısmını oluşturmaktadır (16-19). Ozkan ve ark. (13) NEK olgularında ortalama gestasyon haftasını $29 \pm 2,2$ hafta olarak bildirirken, Yee ve ark. (11) $27,4 \pm 2,5$ hafta olarak bildirmişlerdir. Tüm dünyada gestasyon haftası <32 hafta olan erken doğmuş bebeklerde bildirilen NEK insidansı, farklı yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde %2-11 arasında değişmektedir (4-7,13,20-22). Bu çalışmada gebelik haftasına göre NEK görülme sıklığı 27 hafta ve altı (%42,7), 28-32 hafta (%49), 33-36 hafta (%7,6) ve 37 hafta ve üstü (%0,6) ve mortalite oranları ise 27 hafta ve altı (%28,4) ve 28-32 hafta (%11,7) olarak tespit edilirken 33 hafta ve üstü bebeklerde ise hiç ölüm görülmedi. Daha önceki çalışmalar ve bu çalışmanın sonuçlarına göre yenidoğan bebeklerde doğum ağırlığına benzer şekilde gebelik haftası düştükçe gerek NEK görülme sıklığı gerekse de NEK olgularında mortalite görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmaktadır. Çalışmamızın bazı kısıtlayıcı özellikleri mevcuttur. Çalışmamız NEK gelişmeyen ve NEK gelişen hastaların karşılaştırılması şeklinde yapılmamıştır. Çalışmanın retrospektif karakterinden dolayı bazı veriler eksiktir. Sonuç olarak NEK sıklığı günümüzde tüm tıbbi gelişmelere rağmen özellikle çok düşük doğum ağırlıklı ve çok düşük gebelik haftası ile doğan bebeklerde sık görülmeye devam etmekte ve ciddi oranda mortaliteye neden olmaktadır. Ayrıca yenidoğan bebeklerde NEK sıklığını ve mortaliteye karşı alınacak önlemler önemli yer tutmaktadır. Çalışmamız kısıtlı hasta sayısı ile yapıldığından daha geniş ölçekli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedir.

Etik onam: Çalışmanın etik açıdan uygunluğu Dicle Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu tarafından onaylandı (10.11.2021/443).

Finansal destek: Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki herhangi bir fon kuruluşundan özel bir hibe almadı.

Yazarların katkıları: Makaleyi İ.D ve İ.Y yazdı. İstatistiklerin yorumlanmasını İ.D, S.E ve İ.Y yaptı. İ.D makaleyi revize etti ve düzenledi. Tüm yazarlar son makaleyi okudu ve onayladı.

Kaynaklar

1. Bazaçlı, C, Neu, J. Necrotizing enterocolitis: Long term complications. *Curr. Pediatr. Rev.* 2019; 15: 115–124.
2. Bernabe-García M, Calder PC, Villegas-Silva R, Rodríguez-Cruz M, Chávez-Sánchez L, Cruz-Reynoso L, et al. Efficacy of Docosahexaenoic Acid for the Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients.* 2021; 13(2): 648.
3. Stevenson JK, Graham CB, Oliver Jr TK, Goldenberg VE. Neonatal necrotizing enterocolitis. A report of twenty-one cases with fourteen survivors. *Am J Surg.* 1969; 118: 260–272.
4. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neo-natal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(2): 1-147.
5. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010; 126: 443-456.
6. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, et al; Members of the Vermont Oxford Network. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002; 110: 143-151.
7. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Siner B, Taylor G, Schluchter M, et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. *Pediatrics* 2007; 119: 37-45.
8. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 1978; 187(1): 1-7.
9. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33(1): 179-201.
10. Carter BM, Holditch-Davis D. Risk factors for NEC in preterm infants: how race, gender and health status contribute. *Adv Neonatal Care* 2008; 8(5): 285.
11. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK; Canadian Neonatal Network. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics.* 2012; 129(2): e298-304.
12. Uludasdemir D, Küçük S, Koyuncuoğlu E, Güner Başara S. Yenidoğanda Nekrotizan Enterokolit: Klinik İzlem Notlarının Retrospektif Değerlendirmesi. *SAUHSD* 2018; 1(1): 39-51.
13. Ozkan H, Cetinkaya M, Koksall N, Ozboyacı E, Ozboyacı A, Yapıcı Ş. Nekrotizan Enterokolitli Premature Bebeklerin Değerlendirilmesi. *J Curr Pediatr* 2010; 8: 56-62.
14. 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. *J Pediatr Surg.* 2018; 53(6): 1197-1202.
15. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg.* 2009; 44(6): 1072-1075.
16. 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. *J Am Coll Surg.* 2014; 218(6): 1148-1155.
17. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol: Off J Calif Perinatal Assoc.* 2003; 23: 278–285.
18. Patel RM, Kandefor S, Walsh MC, Bell EF, Carlo WA, Laptook AR, et al. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med.* 2015; 372(4): 331–340.

19. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. Lancet 2006; 368(9543): 1271-1283.
20. Rees CM, Eaton S, Pierro A. National prospective surveillance study of necrotizing enterocolitis in neonatal intensive care units. J Pediatr Surg 2010; 45: 1391.
21. Battersby C, Santhalingam T, Costeloe K, Modi N. Incidence of neonatal necrotizing enterocolitis in high-income countries: a systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2018; 103: F182.
22. Han SM, Hong CR, Knell J, Edwards EM, Morrow KA, Soll RF, et al. Trends in incidence and outcomes of necrotizing enterocolitis over the last 12 years: A multicenter cohort analysis. J Pediatr Surg. 2020; 55(6): 998-1001.