

Nekrotizan Enterokolit: Patogenez, Tanı, Tedavi ve Yeni Görüşler

Abdullah Ceylan, Şükrü Arslan, Ercan Kırımı, A.Faik Öner

Özet: Neonatal nekrotizan enterokolit (NEK) başlıca prematüre yenidoğanları etkileyen ve sebebi bilinmeyen ciddi bir gastrointestinal hastalıktır. NEK sıklığı, yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki hastaların %1-5'i kadardır. Düşük gestasyonel yaştaki yenidoğanlarda, sıklık belirgin derecede artar. NEK'in patogenezinde en önemli faktör olarak uzun yıllardan beri mezenterik iskemi suçlanmaktadır. Bunun yanında enteral besleme de önemli bir rol oynamaktadır, çünkü NEK gelişen vakaların %90-95'i enteral beslenen bebeklerdir. NEK patogenezinde bakteriyel proliferasyon da bir diğer faktördür, fakat bakterilerin hastalığı başlatıcı rolleri olup olmadıkları bilinmemektedir.

NEK'in erken bulguları neonatal sepsisten ayırdedilemez. Bulgu ve semptomlar beslenme intoleransından sepsis, şok ve peritonitle birlikte ağır, hızlı gidişli intaabdömal hastalığa kadar değişme gösterir. Hastalar Bell ve ark. tarafından düzenlenmiş bir klinik evreleme sistemine göre sınıflandırılmalıdır. NEK şüphesi olduğunda veya teşhis edildiğinde erkenden ve agresif tedavi başlanmalıdır. Bunlar; yoğun sıvı tedavisi, hematokrit ve trombosit değerlerinin düzeltilmesi, nazogastrik dekompresyonla barsakların dinlendirilmesi ve antibiyotik tedavisidir.

Anahtar kelimeler: Nekrotizan enterokolit

Neonatal nekrotizan enterokolit (NEK) yenidoğan döneminin sebebi bilinmeyen ciddi bir gastrointestinal sistem hastalığıdır. Vakaların %62-94'ünü prematüre bebekler oluşturur. Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı düşüğe hastalığa yakalanma oranı artmaktadır. NEK sıklığı yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde %1-5 arasında değişmektedir. Hastalığın başlangıç zamanı genellikle 3-10. günler arasında olmakla birlikte, 24. saatte veya 3.ayda bildirilen NEK vakaları bulunmaktadır. NEK her iki cinste de eşit oranlarda görülür. Halbuki gram pozitif ve gram negatif neonatal sepsis oranı erkek yenidoğanlarda daha fazla olduğu bildirilmektedir. NEK hastalığı için yöresel ve sosyoekonomik farklılığın önemi gösterilememiştir.

NEK'in patogenez

NEK gelişimi için başlıca üç faktör öne sürülmektedir; gastrointestinal iskemi, mama ile enteral besleme ve bakteriyel invazyon (şekil 1). Gastrointestinal sistemde ilk mukozal hasarın intestinal iskemi sırasında oluştuğu ve bunun da bakteriyel invazyonu kolaylaştırdığı bilinmektedir. Mamaların ise bakteriyel çoğalmada bir besiyeri gibi rol oynadığı ve NEK'in oluşumunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Fakat son yıllarda hiç mama verilmemiş ve hatta belirgin iskemik problemlere

maruz kalmamış prematürelere de NEK izlenmesi acaba patogenezde değişmesi gereken özellikler mi var konusunu gündeme getirmiştir. Yeni epidemiyolojik çalışmalar NEK için primer faktörün prematürite olduğunu ortaya koymaktadır.

Hipoksik-iskemik hasar: Prematüre bebekler yaşamlarının ilk günlerinde hipotansiyon, hipotermi, hipoksi, anemi, umbilikal kateterizasyon ve beslenme gibi bir çok strese maruz kalmaktadırlar. Bu stresler esnasında yaşamsal organların (beyin ve kalp) kan akımları korunabilmesine rağmen diğer organlarda ve bu arada mezenter alanda iskemi meydana gelmektedir. Prematüre barsak mukozası bu kan akım ve oksijen değişimlerine oldukça duyarlı olduğundan kolayca mukozal hasar meydana çıkabilmektedir. Son yıllarda serbest oksijen radikallerinin de bu mukozal hasarı artırdığı gösterilmiştir.

Enteral besleme: Mama ile beslenen prematürelere yeterince sindirilemeyen artıkların bakteriyel çoğalma için bir substrat rolü oynadığı eskiden beri bilinmektedir. Enteral besleme ayrıca mukozal oksijen tüketimini artırmakta ve mukozal hipoksiye de yolaçmaktadır. Hipertonik mama kullanıldığında, fazla miktarda ve hızlı besleme yapıldığında bu zararlı etkiler daha şiddetli ortaya çıkmaktadır (Tablo I). Bu etkileri düşünülmesine karşın enteral beslemenin NEK patogenezindeki rolü son yıllarda sorgulanmaya başlanmıştır. Çünkü enteral beslenen prematürelere çoğunda NEK oluşmamaktadır. Ayrıca parenteral beslemenin sepsis, hiperglisemi, kolestazis, rikets gibi enteral

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Van

Yazışma adresi: Doç. Dr. Abdullah CEYLAN

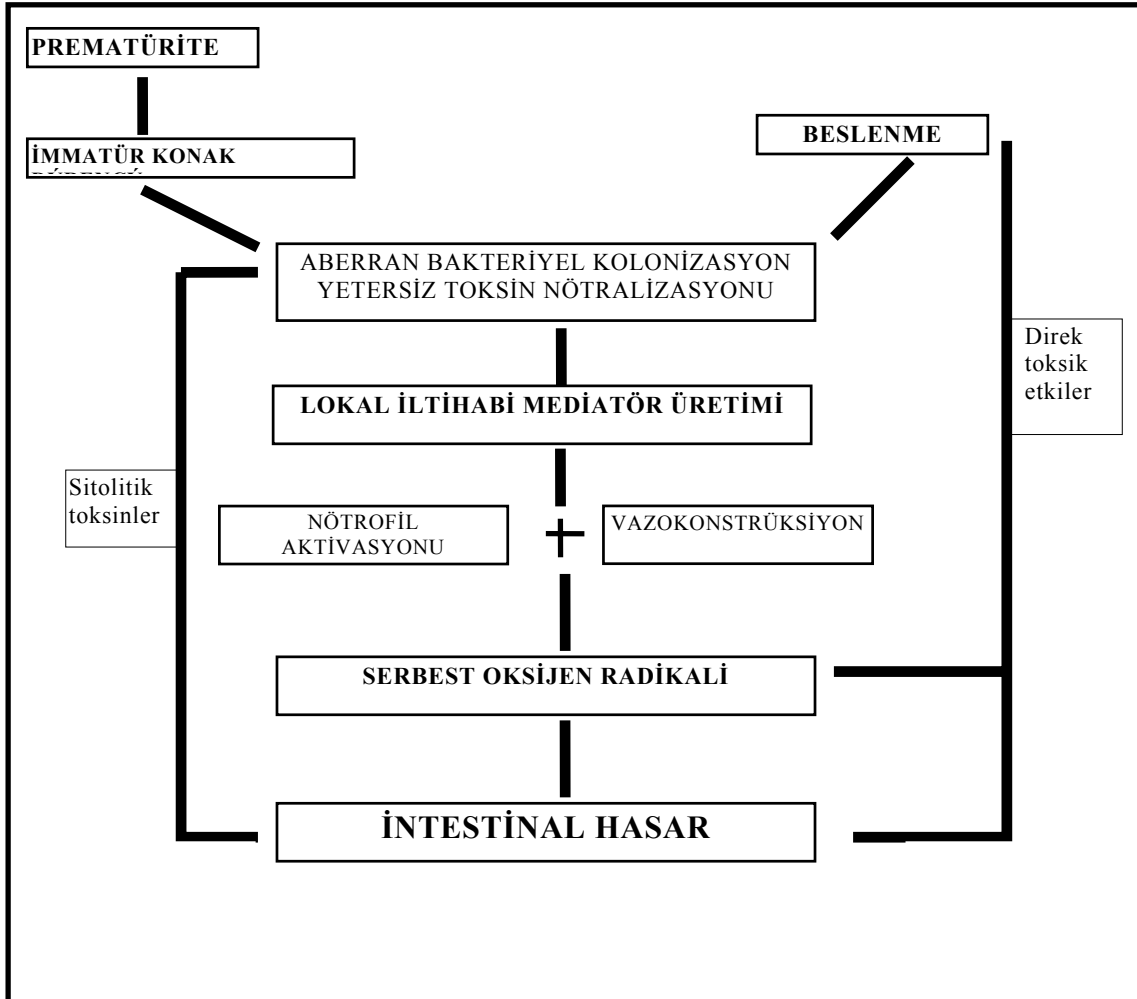
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Van

beslenmede olmayan birçok dezavantajları olmaktadır. Uygun miktar ve aralıklarla enteral beslemenin barsak mukozasının yenilenmesini kolaylaştırdığı da bilinmektedir. Bu yüzden NEK şüphesi olduğunda enteral beslenmenin kesilip kesilmeyeceği dikkatle tartılmalıdır. Anne sütünün NEK gelişimini engellediği son yıllarda açıkça ortaya konmuştur. Anne sütünde NEK gelişimini engelleyen laktobasillus büyüme faktörü, antistafilokok ajan, immunglobulinler, kompleman faktörleri, lizozim, laktoperoksidaz, laktoferrin, makrofajlar ve lenfositler gibi birçok yararlı maddeler bulunmaktadır.

Enfeksiyon: NEK'in patogeneğinde bakteriyel çoğalmanın rol oynadığı bilinmesine rağmen ana sebeplerden biri olduğu tartışmalıdır. Birçok bakteri ve virus gösterilmesine rağmen asıl ilgi

çok güçlü ekzotoksin üretebildiklerinden dolayı klostridialar üzerine yoğunlaşmıştır. Barsakta bakterilerin bulunmasından çok ürettikleri ekzotoksinlerin miktarları daha önemlidir. Çünkü bu sayede mukozal hasar meydana gelmektedir. Bu yüzden toksinleri nötralize etmede immunglobulinlerin rolü üzerinde durulmaktadır.

Patogeneşte yeralan diğer faktörler: Parenteral veya enteral E vitamini uygulanması NEK oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Prematürelde safra tuzu havuzunun da az olması NEK gelişmesine yardım etmektedir. Çünkü safra tuzları toksinleri nötralize edebilmektedir. Antenatal steroid uygulamasının bebekte hem safra tuzu havuzunu hem de intestinal olgunlaşmayı artırdığından NEK insidansını azalttığı bildirilmektedir.



Şekil 1. NEK'in patogeneğinde rol oynayan faktörler.

Tablo 1. NEK için risk faktörleri

Prematürite

Respiratuar distress sendromu

Umbilikal kateterizasyon

Hipotermi

Şok
Hipoksi
Patent duktus arteriosus
Siyanotik konjenital kalp hastalığı
Polisitemi
Trombositoz
Anemi
Konjenital gastrointestinal anomaliler
Kronik diyare
Mama ile besleme
Nazo-jejunal besleme
Hipertonik mama
Fazla miktarda ve hızlı besleme
Kan değişimi

Tablo II. NEK'in gastrointestinal ve sistemik bulguları.

Gastrointestinal	Sistemik
Abdominal distansiyon	Apne/solunum sıkıntısı
Beslenmeyi tolere edememe	Isı dengesizliği
Mide boşalımının gecikmesi	Halsiz görünüm
Kusma	Asidoz (metabolik/solunumsal)
Gizli ve açık gaitada kan görülmesi	Glikoz dengesizliği
Gaita şeklinin değişmesi (diyare)	Yetersiz perfüzyon/Şok
Abdominal kitle	DIC
Karın duvarında eritem	Pozitif kan kültürü

Klinik bulgular

NEK'in erken bulguları neonatal sepsisten ayırdedilemez. Bulgular hafif beslenme intoleransından ağır peritonit ve şoka kadar gidebilen bulgularla karşımıza çıkabilir. Genellikle rastlanan bulgular; abdominal distansiyon, mide boşalımının gecikmesi, safralı kusma ve kanlı ishaldir. Muayenede karında hassasiyet, defans ve karın duvarında eritem göze çarpar. Abdominal kitlenin palpe edilmesi lokalize perforasyonu veya ilerleyici peitoneal irritasyonu gösterir. Bu gastrointestinal bulgulardan başka NEK'in klinik görünümünde ağır sistemik bulgular da bulunmaktadır. Solunum sıkıntısı ve apne, ısı dengesizliği,

asidoz, hipoglisemi veya hiperglisemi, DIC ve şok başlıca izlenen klinik bulgular içerisinde yer alır (Tablo II).

NEK'in başlangıcı ani veya sinsi olabilir. Ani başlangıçlı NEK vakaları ağır seyreder ve sepsis sendromundan ayırtılamazlar. Sistemik bulgular daha ön plandadır. Bulgular solunum sıkıntısı veya apne, hipotansiyon ve asidozla başlar ve hızla 24 saat içerisinde gastrointestinal bulgular da gelişir. Sinsi başlangıçlı NEK ise daha çok küçük prematürelde izlenir. Bulgular 2-3 gün içerisinde yavaş yavaş yerleşir. İlk bulgu genellikle beslenmeyi tolere edememdir, ardından batın distansiyonu ve diğer bulgular gelişir.

Tedavi

NEK şüphesi veya tanısı konulduğunda erkenden ve agresif biçimde tedaviye başlanmalıdır. Başlıca yapılması gerekenler; yoğun sıvı tedavisi (200 cc/kg/gün), nazogastrik dekompresyonla barsakların rahatlatılması, anemi ve trombositopeninin düzeltilmesidir. Ayakta direk batın grafileri her 6-12 saatte bir tekrarlanmalıdır. Solunum yetmezliğinde hasta ventilatöre bağlanmalı ve hipotansiyonu inotropik ajanlarla regüle edilmelidir. Bu amaçla düşük dozda dopamin 3-5 µgr/kg/dk ve dobutamin kullanılabilir. Metabolik asidozlar kan gazı takipleri ile yakından izlenmeli ve düzeltilmelidir. Antibiyotik tedavisi ampirik olarak başlanmalı ve en az 10-14 gün süreyle devam ettirilmelidir. Antibiyotik olarak geniş spektrumlu sultamisilin, amikasin kombinasyonu seçilmeli ve antianaerobik olarak da klindamisin veya metronidazol uygulanmalıdır.

Hasta gastrointestinal fonksiyon, abdominal muayene ve film bulguları düzeldikten en az beş gün sonrasına kadar enteral beslenmemeli, total parenteral beslenme uygulanmalıdır. Enteral beslenme tercihan anne sütü ile başlanmalı, bu yoksa hipotpnik konsantrasyonda mamalar ile beslenmelidir. Beslenme zamanı uzun tutulmalı ve küçük miktarlardan başlanmalıdır.

Evre III vakaları için cerrahi konsültasyon istenmelidir. NEK'de başlıca cerrahi tedavi endikasyonları; pnömoperitoneum, pozitif parasentez, direk filmlerde fikse loop izlenmesi, abdominal duvarda eritem, abdominal kitle, portal vende gaz izlenmesidir.

Tablo III. NEK'in klinik evrelemesi (Modifiye Bell kriterleri)

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

Necrotizing Enterocolitis: Pathogenesis, diagnosis, treatment and new aspects.

Abstract: Neonatal necrotizing enterocolitis (NEC) is a serious gastrointestinal disease of unknown cause that predominately affects premature infants. The overall incidence of NEC is between 1% and 5% of all neonatal intensive care units admissions. The incidence is markedly increased in infants at lower gestational ages. Mesenteric ischemia has been postulated for many years to be the common denominator in the pathogenesis of NEC. Also, enteral alimentation is thought to play a major role since 90% to 95% of all infants who develop NEC have been enterally fed. Bacterial proliferation is undoubtedly another factor in the pathogenesis of NEC, but whether bacteria are primary initiators of the disease is unknown.

Early signs of NEC are indistinguishable from sepsis neonatorum. The signs and symptoms are quite variable, ranging from feeding intolerance to evidence of a fulminant intraabdominal catastrophe with sepsis, shock and peritonitis. Patients should be staged using a clinical staging system for NEC was devised by Bell et al. Upon recognition or suspicion of NEC early and aggressive treatment should be started. This should include vigorous intravenous fluid resuscitation, correction of hematocrit and thrombocyt, bowel rest with nasogastric decompression, and antibiotic therapy.

Key words: Necrotizing enterocolitis

Kaynaklar

1. Rowe MI; Reblock KK; Kurkchubasche AG; Healey PJ Necrotizing enterocolitis in the

- extremely low birth weight infant. *J Pediatr Surg.* Aug; 29(8): 987-90, 1994.
2. Marcy SM, Overturf GD. Focal bacterial infections. In: *Infectious diseases of the fetus and newborn infant.* Edited by Remington JS. WB Saunders Co, London. 1995, pp:948-53.
 3. Vanderhoof JA, Zach TL, Adrian TE. Gastrointestinal disease. In: *Neonatology, pathophysiology and management of the newborn.* Edited by Avery GB, Fletcher MA, Donald MG. JB Lippincott Co, Philadelphia. 1994, pp:614-8.
 4. Örs R. Nekrotizan enterokolit: Klinik tanım, tanı, tedavi ve önlemler. *Klinik bilimler.* 7(2):133-6, 1996.
 5. Kendrick W, Caplan M. Necrotizing enterocolitis: New thoughts about pathogenesis and potential treatments. *Pediatr Clin North Am.* 40(5): 1047-60, 1993.
 6. Robertson NRC. *Textbook of neonatology.* 3rd edition, WB Saunders Co, London. 1993.
 7. Avanoğlu A, Erdener A. A new approach to the mechanism of necrotizing enterocolitis: Bacterial translocation. *J Neonatol,* 1(4): 7-11, 1994.
 8. Neu J Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatr Clin North Am.* Apr; 43(2): 409-32 1996.
 9. Rand T; Weninger M; Kohlhauser C; Bischof S; Heinz Peer G; Trattinig S; Popow C; Salzer HR Effects of umbilical arterial catheterization on mesenteric hemodynamics. *Pediatr Radiol.* 1996 Jul; 26(7): 435-8
 10. Bhatia AM; Feddersen RM; Musemeche CA The role of luminal nutrients in intestinal injury from mesenteric reperfusion and platelet-activating factor in the developing rat. *J Surg Res.* Jun; 63(1): 152-6, 1996.
 11. Caplan MS; Hedlund E; Adler L; Hsueh W Role of asphyxia and feeding in a neonatal rat model of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Pathol.* Nov-Dec; 14(6): 1017-28, 1994.
 12. Crissinger KD Regulation of hemodynamics and oxygenation in developing intestine: insight into the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl.* 396: 8-10, 1994.
 13. Carver JD; Barness LA Trophic factors for the gastrointestinal tract. *Clin Perinatol.* Jun; 23(2): 265-85, 1996.
 14. Schanler RJ Suitability of human milk for the low birthweight infant. *Clin Perinatol.* Mar; 22(1): 207-22, 1995.
 15. Buescher ES Host defense mechanisms of human milk and their relations to enteric infections and necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* Jun; 21(2): 247-62, 1994.
 16. el-Mohandes AE; Keiser JF; Refat M; Jackson BJ Prevalence and toxigenicity of *Clostridium difficile* isolates in fecal microflora of preterm infants in the intensive care nursery. *Biol Neonate.* 63(4): 225-9, 1993.
 17. Gupta S; Morris JG Jr; Panigrahi P; Nataro JP; Glass RI; Gewolb IH Endemic necrotizing enterocolitis: lack of association with a specific infectious agent. *Pediatr Infect Dis J.* Aug; 13(8): 728-34, 1994.
 18. Panigrahi P; Gupta S; Gewolb IH; Morris JG Jr Occurrence of necrotizing enterocolitis may be dependent on patterns of bacterial adherence and intestinal colonization: studies in Caco-2 tissue culture and weanling rabbit models. *Pediatr Res.* Jul; 36(1 Pt 1): 115-21, 1994.
 19. Deitch EA Role of bacterial translocation in necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl.* 1994; 396: 33-6
 20. Israel EJ Neonatal necrotizing enterocolitis, a disease of the immature intestinal mucosal barrier. *Acta Paediatr Suppl.* 396: 27-32, 1994.
 21. Moise AA; Wearden ME; Kozinetz CA; Gest AL; Wely SE; Hansen TN Antenatal steroids are associated with less need for blood pressure support in extremely premature infants. *Pediatrics.* Jun; 95(6): 845-50, 1995.
 22. Schober PH; Nassiri J Risk factors and severity indices in necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl.* 396: 49-52, 1994.
 23. Militello L; Lim L Patient assessment skills: assessing early cues of necrotizing enterocolitis. *J Perinat Neonatal Nurs.* Sep; 9(2): 42-52, 1995.
 24. Kabeer A; Gunnlaugsson S; Coren C Neonatal necrotizing enterocolitis. A 12-year review at a county hospital. *Dis Colon Rectum.* Aug; 38(8): 866-72, 1995.
 25. Narang A; Rao R; Bhakoo ON Neonatal necrotizing enterocolitis: a clinical study. *Indian Pediatr.* Dec; 30(12): 1417-22, 1993.
 26. Kanto WP Jr; Hunter JE; Stoll BJ Recognition and medical management of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* Jun; 21(2): 335-46, 1994.
 27. Caplan MS, Sun XM, Hsueh W, Hageman JR. Role of platelet activating factor and tumor necrosis factor alpha in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatrics.* 116(6):960-4, 1990
 28. Zamora SA, Amin HJ, Millan DD, Kubes P, Fick GH, Butzner JD, Scott RB. Plasma L-arginine concentrations in premature infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatrics.* 131(2):226-32, 1997
 29. Brook I Bacteremia due to anaerobic bacteria in newborns. *J Perinatol.* Dec; 10(4): 351-6, 1990.
 30. La-Gamma EF; Browne LE Feeding practices for infants weighing less than 1500 G at birth and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* Jun; 21(2): 271-306, 1994.
 31. Berseth CL Gut motility and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* Jun; 21(2): 263-70, 1994.
 32. Gupta SK; Burke G; Herson VC Necrotizing enterocolitis: laboratory indicators of surgical disease. *J Pediatr Surg.* Nov; 29(11): 1472-5, 1994.

33. Parigi GB; Bragheri R; Minniti S; Verga G
Surgical treatment of necrotizing enterocolitis: when? how? Acta Paediatr Suppl. 396: 58-61, 1994.