

## Nekrotizan Enterokolit

*Banu ANLAR \**

Nekrotizan enterokolit (N.E.K.) yenidoğan ve özellikle prematüre bakım ünitelerinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Önlenebilir ve erken tanı konduğunda tedavi edilebilir bu hastalık başlangıçta özgül belirtiler vermemekte ve yenidoğan döneminin diğer bazı hastalıklarıyla karışabilmektedir. Bu nedenle, tanı konması, hekimin N.E.K.'in belirti ve bulguları hakkında bilgi sahibi olmasına ve bu tanıyı akılda tutmasına bağlıdır. Bu yazıda yenidoğan döneminin bu önemli sorununun hatırlanmasına yardımcı olmak amacıyla N.E.K.'in epidemiyolojisi ve klinik bulguları gözden geçirildikten sonra patogenezinin ve buna yönelik tedavi ve profilaksi yöntemlerinden söz edilecektir.

### EPİDEMİYOLOJİ

Nekrotizan enterokolit (N.E.K.) daha çok prematüre bebeklerde görülen bir klinik tablodur. Olguların % 80 - 90'ı 38 haftanın altında, yine % 75 - 90'ı 2 500 gr.dan daha düşük doğum ağırlığı olan bebeklerdir. Termde doğmuş olup N.E.K. gelişen bebeklerin yaklaşık yarısı ağırlığı gebelik yaşına göre düşük (small for gestational age - SGA) olanlardır (1).

N.E.K.'in sıklığı değişik merkezlerde birbirinden farklı değerler göstermektedir. Bu değişkenlik, daha aşağıda görüleceği gibi, bebeklerin beslenmesi konusundaki uygulamaların, bakteriyel çevrenin, obstetrik uygulamaların farklılığından ileri gelebilir. Mortalite % 0 ilâ 64 arasında, genellikle % 15 - 50 civarındadır.

### KLİNİK BULGULAR

N.E.K.'li hasta tipik olarak prematür, özellikle 34 haftanın altında ve ağırlığı gebelik yaşına uygun bektir. Sıklıkla doğumda asfiksi meydana gelip resüsitasyona gerek duyulmuştur. Respiratuar distress veya apne gibi solunum problemleri görülmüş; asidoz, hipoksi, şok gelişmiş, umbilikal kateterizasyon uygulanmış olabilir. Bulgular abdominal distan-

siyon, vücut ısısında değişkenlik, midede retansiyon, kusma, dışkıda aşikâr veya gizli kan, solukluk, apne, şok tablosu olabilir. Radyolojik olarak hortal verde veya barsak duvarında gaz görünümü (pnömatozis intestinalis) gelişir. Nazogastrik sondası olmayan bebeklerin çoğunda kusma, yine respirator uygulanmakta olmayan bebeklerin çoğunda apne görülür.

Termde doğmuş bir bebek ise doğum ağırlığı düşük ve hematokrit değeri % 65'in üzerinde olma olasılığı fazladır. Termdeki bebeklerde N.E.K. tablosu beslenmeye başlandıktan sonra 72 saate kadar ortaya çıkarken çok küçük ya da çok hasta bebeklerde bu süre 96 saati bulabilir. Hastalığın başlangıcı bazen fırtınalıdır, bazen de hafif olup sadece radyolojik olarak barsak gazlarında artma şeklinde kendini gösterir, beslenmeye devam edilirse klinik tablo tam olarak gelişir.

### PATOGENEZ

N.E.K.'in patogenezinde tek bir faktörden çok birbirini izleyen olaylar sorumlu tutulmaktadır.

Dolaşım bozuklukları - Fetal asfiksi, şok, tromboembolik olaylar veya lokal vazospazm gibi nedenlerle barsakta oluşan iskeminin N.E.K. gelişmesinde en önemli faktör olduğu söylenmiştir. Hiperosmolar besinlerle beslenen bebeklerde barsak lümeninde sıvı birikmesinin hipovolemiye yol açacağı bilinmektedir, özellikle kanama veya hiyalen membran hastalığı gibi dolaşan kan volümünün azalmış olduğu hallerde beslenmeye bağlı olarak barsak içine sıvı kaybı olması hipovolemiyi daha çok artırır. İntravasküler volüm, dolayısıyla kardiyak output azaldığında splanknik organlarda iskemi, böylece barsak mukozasında zedelenme oluşur.

Patogenezinde genel olarak kabul edilen bu risk faktörlerinin N.E.K.'li hastaların buldukları yenidoğan ve prematüre yoğun bakım ünitelerinde zaten sık rastlanan olaylar olup etyolojide bunların sorumlu tutulamayacağını öne süren yazarlar da vardır.

\* Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, Samsun Doğum ve Çocuk Bakımevi

Düşük doğum ağırlıklı bebekleri kapsayan dört yıl süreli bir çalışmada N.E.K. görülen ve görülmeyen bebekler arasında maternal ve perinatal risk faktörleri bakımından önemli bir fark bulunmamıştır (2).

Barsak fonksiyon bozukluğu - Mukozal zedelenmeyi takiben barsakta peristaltizm bozulur, fonksiyonel intestinal obstrüksiyon ve buna bağlı olarak mekonyum pasajında gecikme, safralı kusma, abdominal distansiyon gözlenir.

Beslenme - Prematüre bebeklerde sıklıkla kullanılan beslenme sondası gastrointestinal motiliteyi ve barsak florasını değiştirebilir. Prematürelere görülen yağ sindirim bozukluğu, hipoksi geçiren bebeklerde oluşan karbonhidrat malabsorbsiyonu da bakterilerin çoğalmasını kolaylaştırır. Anne sütü kullanılması halinde bu problemlerin azalabileceği düşünülmüşse de anne sütü alan bebeklerde de almayanlarla aynı oranda N.E.K. görülmesi (3) ve dondurulmuş anne sütünün N.E.K.'den korumadığının gösterilmesi (4) bu düşünceden uzaklaşılmasına neden olmuştur. N.E.K.'in hemen daima önceden beslenmiş olan bebeklerde geliştiği bilinmektedir (5). Olguların çoğu beslendikten sonra ilk 72 saatte belirti vermektedir. Erken ortaya çıkan N.E.K. tablosu daha çok doğum ağırlığı daha fazla olan bebeklerde görülmektedir. Bu bebekler diğerlerinden daha erken beslenirler; beslenmeye geç başlanan küçük prematürelere ise en hafif N.E.K.'i geçirirler (6).

Endotoksemi - Barsak mukozasının zedelenmesinden sonra bakteriyel toksinler portal dolaşıma geçer, karaciğer Kupffer hücrelerinin fonksiyonlarının bozuk olması halinde sistemik dolaşıma da geçip endotoksik şok tablosu yaratabilirler. Beslenme geciktirilirse ve başladığında küçük volümler verilirse mukozanın iyileşmesine zaman bırakılmış olur; böylece endotoksinlerin dolaşıma karışması bir ölçüde önlenir.

Anaerobik bakteriler - Bebek beslenmeye başlandıktan yaklaşık 2 hafta sonra Clostridium türleri, Bacteroides fragilis gibi mikroorganizmalar barsağı kolonize ederler. İskemik ve zedelenmiş mukoza buna uygun bir ortamdır. Fazla beslenen bebeklerde gelişen staz, abdominal distansiyon da bakterilere zemin hazırlar. N.E.K.'in prematüre servislerinde zaman zaman epidemiler yapması bir enfeksiyon ajanının neden olabileceğini akla getirmektedir. Hayvan deneylerinde barsak duvarına ya da peritona enjekte edilen Clostridia'lann pnömatis intestinalis'e yol açabileceği gösterilmiştir. Antibiyotiğe bağlı psödomembranöz enterokolitin etyolojisinde Clostridium difficile toksininin gösterilmesi bu susun patojenitesine işaret etmektedir (7). Bir çalışmada N.E.K. epidemisi esnasında alınan dışkı kültürlerinde yüksek oranda Clostridium difficile üremiş, 5 hastada da

toksini gösterilmiştir (18). Bu doğrudan bir nedeni sonuç ilişkisini göstermemekle birlikte daha önceki bazı çalışmaları (9) desteklemektedir. Anaerob bakteriler (ve N.E.K.'de izole edilenlerin dışında kalan bazı aerob bakteriler) nöraminidaz enzimi sentezlerler, bu enzim mukozadan emilerek dolaşıma karışıp eritrositlerin plazma membranından N-asetil nöraminik asit'i ayırarak Thomsen antijeni'ni (T-antijen) açığa çıkarır; bunun tanıda serolojik test olarak kullanılması önerilmektedir.

Bunların yamsıra Clostridium difficile'yi asemptomatik bebeklerde ve N.E.K.'li yenidoğanlarda aynı oranda izole eden (10), N.E.K.'li hastalarda bakteriyel toksin gösterilemediğini bildiren (11, 12) araştırmacılar da vardır.

## TEDAVİ

Tedaviye, semptomlar görüldüğü anda başlanmalıdır. Enteral yolla beslenme kesilmeli, nazogastrik sonda ile mide dekomprese edilmelidir. Damar içi sıvı ve elektrolit verilmeli, 1-2 gün sonra total parenteral beslemeye geçilmelidir (65 - 75 kcal/kg). Akut dönem geçtikten bir, tercihan iki hafta sonra enteral beslemeye başlanabilir.

Sistemik olarak, Klebsiella dahil Gram ( — ) bakterilere etkili bir antibiyotik uygulanmalıdır. Beslenme kesildiğinde barsakta bakteri popülasyonu azalmaya başlar; bu azalışı enteral yolla antibiyotik vererek hızlandırmak mümkündür. Bu amaçla en sık gentamisin kullanılmaktadır; ancak etkisi konusundaki görüşler tartışmalıdır (13). Antibakteriyel etkisi ve fikse olmamış endotoksini nötralize etmesi nedeniyle kolistin tercih edilebilir. Doz gentamisin için ilk bir haftada 10 mg/kg/gün, bir haftadan sonra 15 mg/kg/gün, kolistin için 10 - 15 mg/kg/gün'dür. Nazogastrik sonda yoluyla 6 dozda uygulanır, her uygulamadan sonra bir saat süreyle dekompresyon kesilip sonda klemplenir. Bu tedaviye klinik ve radyolojik bulguların düzelmesinden 48 saat sonrasına kadar devam edilmelidir.

N.E.K.'li hastaların 2/3 Ünde kan kültürü pozitifdir. Yenidoğanların serumunda kompleman ve lökosit fagositoz ve öldürme fonksiyonları için gerekli humoral faktörler yetersiz olduğundan taze plazma verilmesi önerilir. Ayrıca N.E.K.'in sık görülen bir komplikasyonu olan yaygın damar içi pıhtılaşma ve şok tedavisinde de taze plazma yararlıdır. N.E.K.'de görülen şokun endotoksemiye bağlı olduğu varsayımı ile 35 - 50 mg/kg hidrokortizon 10 -15 dakika içinde damar içine verilir. 30 dakikadan az olmayan aralarla 4 defaya kadar tekrarlanabilir. Dolaşımı desteklemek amacıyla izoproterenol infüzyonu yapılabilir. Endotoksinin hipofizi stimüle etmesi sonucu 1/3 -endorfin

salınımı meydana gelir; bu madde opiyatlar gibi hipotansiyona yol açar. Bu nedenle Naloxon verilebilir.

N.E.K. tablosu düzeldikten sonra beslenmeye çok küçük miktarlarla başlanıp çok yavaş arttırılmaktadır. Her beslemeden önce midede bir önceki öğüne ait besin kalıp kalmadığı kontrol edilir; kalmışsa beslenme azaltılır ya da kesilir. Enteral besleme oranında intravenöz sıvı azaltılır. Tamamen enteral beslemeye geçiş 2-3 hafta sürebilir.

N.E.K.'de erken tanı ve tedavi, cerrahi girişim ihtiyacını azaltmıştır. Bazı merkezlerde tek cerrahi endikasyon barsak perforasyonudur. Bazılarında ise peritonit bulguları (asit, abdominal kitle, kann duvarında ödem veya eritem, palpasyonla lokal rezistans) ya da barsak cidannın tam kalınlıkta mekrozu (ki radyolojik olarak 24 saatten fazla süreyle değişmeyen, dilate barsak lupu görünümü verir) cerrahi endikasyondur.

#### SEKELLER

Sekellerin sıklığı merkezlere göre % 0-25 arasında değişmektedir. En sık olanı barsak striktürüdür. Bunların % 75'i kolonda oluşur, 1/3Ü de birden fazla sayıdadır. Birçoğu akut hastalık geçtikten sonraki 6 ay içinde bulgu verir. Multipl striktürler varsa hepsi aynı anda bulgu vermeyebileceğinden cerrahi girişim problemi sona erdirmeyebilir. Bazı striktürler ise bulgu vermez ve kolan grafisi ile tanınırlar. Diğer skeller iki striktür arasında enterokist oluşumu, abseler ve çok nadir olarak enterokolik fistüllerdir.

#### ÖNLEME

N.E.K.'i başlatan intestinal iskemiye yol açan olayların çoğu pediatristlerin kontrolü dışındadır. Manipüle edilebilecek tek patogenetik faktör bakteriyel flora olup beslenmeden etkilenmektedir. N.E.K. riski taşıyan bebekler seçilerek özel beslenme programı uygulanırsa hastalık büyük ölçüde önlenir (Tablo 1). Bu bebekler bir hafta süreyle ağızdan beslenmeyip periferik bir damardan perianteral beslenmelidirler. Problemleri düzeldikten bir hafta sonra nazogastrik yolla 2 x 2 ml. gibi çok az miktarlarda beslenmeye başlanır. Midede retansiyon oluyorsa ara verilir ve bir önceki miktardan daha azı ile yeniden başlanır. Retansiyon devam ederse bir hafta kadar ara verilmelidir. Enteral beslenmeden sonra dışkı, redüktan madde yönünden incelenir; pozitif bulunması barsağın henüz iyileşmediğini gösterir. Bu durumda beslenmeyi azaltmalı, bu bulgu devam ederse birkaç gün kesmelidir.

N.E.K.'in önlenmesinde enteral yolla Kanamisin, Gentamisin gibi antibiyotikler denenmiş, çeşitli sonuçlar elde edilmiştir (14 -16). Anne ya da banka sütünün de önemli bir koruyucu etkisi saptanamamıştır (3, 4). Anne sütündeki IgA'nın bebeği N.E.K.'ten koruması için annenin de aynı patojenle karşılaşmış olması gerekir; buna karşılık prematüre servisinde anne ve bebeğin ayrı oluşları bu olasılığı azaltmaktadır. Diğer bir açıklama da buzdolabında depolanan sütteki lökosit fonksiyonlarının azalabileceğidir.

Bugünkü bilgilere göre N.E.K.'i önlemede etkili tedbirler perinatal anoksik, iskemik olayların önlenmesine çalışmak ve yukarıda belirtilen riskleri taşıyan prematüre bebekleri bir hafta kadar ağızdan beslememektir.

**Tablo 1**

#### *N.E.K. İçin Risk Faktörleri*

Fötal bradikardi
Doğum sonrası canlandırma işlemleri uygulaması
Hidrops fötalis
Şok
Kalp yezmezliği
Apne nöbetleri
Ağır enfeksiyon
Hiyalen membran hastalığı
Kalp kateterizasyonu yapılması
Genel anestezi uygulanması
Akut kan kaybı — doğum sırasında — doğum sonrasında.

## KAYNAKLAR

1. Brown EG, Sweet AY : Neonatal necrotizing enterocolitis, *Pediatr. Clin., Noth Am.*, 29: 1 149, 1982.
2. Kliegman RM, Hack M, Jones P, Fanaroff A A : Epidemiologic study of necrotizing enterocolitis among lowbirth weigh infants, *J. Pediatr.*, 100: 440, 1982.
3. Kliegman RM, Pittard WB, Fanaroff A A : Necrotizing enterocolitis in neonates fed human milk, *J. Pediatr.*, 93: 857, 1978.
4. Moriarty RR, Finer NN, Cox SF et al. : Necrotizing enterocolitis and human milk, *J. Pediatr.*, 94: 295, 1979.
5. Engel RR, Vemig NL, Hunt LE, Levitt MD: Origin of mural gas in necrotizing enterocolitis, *Pediatr. Res.*, 7: 292, 1973.
6. Le Guennec JC, Teasdale F, Bard H, Doray B: Necrotizing enterocolitis: the relationship of age of onset and prognosis, *Pediatr. Res.*, 13: 499, 1979.
7. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M et al.: Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing Clostridia, *N. Engl. J. Med.*, 298: 531, 1978.
8. Cashore WJ, Peter G, Lauermann M et al. : Clostridium colonization and clostridial toxin in neonatal necrotizing enterocolitis, *J. Pediatr.*, 98: 308, 1981.
9. Kliegman RM, Fanaroff A A, Izant R, Speck WT : Clostridia as pathogens in neonatal necrotizing enterocolitis, *J. Pediatr.*, 95: 287, 1979.
10. Sherertz RJ, Sarubbi FA: The prevalence of Clostridium difficile and toxin in a nursery population: a comparison between patients with necrotizing enterocolitis and an asymptomatic group, *J. Pediatr.*, 100: 435, 1982.
11. Stoll BJ, Nahmias AJ, Wickliffe C et al. : Bacterial toxin and neonatal necrotizing enterocolitis, *J. Pediatr.*, 96: 114, 1980.
12. Chang T, Aresan P: Neonatal necrotizing enterocolitis: absence of enteric bacterial toxins, *N. Engl. J. Med.*, 299: 424, 1978.
13. Hansen TM, Ritter DA, Speer ME, et al. : A randomized, controlled study of oral gentamicin in the treatment of neonatal necrotizing enterocolitis, *J. Pediatr.*, 97: 836, 1980.
14. Egan EA, Mantilla G, Nelson RM, Eitzman DU: A prospective controlled trial of oral kanamycin in the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis, *J. Pediatr.*, 89: 467, 1976.
15. Boyle R, Nelson JS, Stonestreet BS et al.: Alteration in stool flora resulting from oral kanamycin prophylaxis of necrotizing enterocolitis, *J. Pediatr.*, 93: 857, 1978.
16. Rowly MP, Dahlenburg GW: Gentamicin in prophylaxis of neonatal necrotizing enterocolitis, *Lancet*, 2: 532, 1975.