

Nekrotizan Enterokolit

Haluk GÖKÇORA *

Nekrotizan Enterokolit (NEC), splanknik iskemi ile tetiklenen, ince ve kaım barsaklarda mukozal harabiyetinden başlayarak transmural nekroz, perforasyon ve peritonite kadar uzanabilen ağır bir yenidoğan hastalığıdır.

NEC oluşumundaki risk faktörleri ve gelişiminde rol oynayan mekanizmalar çok sayıda araştırma ile ortaya konmuştur (1, 2, 4, 5, 8).

NEC sıklığı hakkındaki istatistikler çeşitli merkezlerde büyük farklılıklar göstermektedir. Bunda en önemli etken, değişik merkezlerin tanı kriterlerini farklı yorumlamalarıdır. Literatürde belirtilen sıklıklar, 1000 canlı doğumda 0.5 ile 10.5 (% 0.05-1.05) arasında değişmektedir. Yenidoğan evresinde yoğun bakım ünitelerinde tedaviye alınan her 1000 olgunun 15 ile 75'ini (% 1.5-7.5) NEC'li bebeklerin oluşturduğu, mortalite oranının % 0-55, ortalama % 30 civarında olduğu bildirilmektedir (3,4).

ETYOPATOGENEZ

Nekrotizan Enterokolit, dolaşım stresi altındaki organizmada kan akımında gastrointestinal dizge aleyhine gelişen fizyolojik redistribüsyon (dağılımı yeniden ayarlama) olayının (Diving refleksi) yenidoğan barsak kanalı tarafından tolere edilememesi nedeniyle ortaya çıkmaktadır.

NEC gelişiminde birbirini izleyen üç evre ayırd edilebilir: Birinci evre, dolaşım stresine yol açan nedenlerin (risk faktörlerinin) bulunduğu "**hastalık öncesi dönem**", ikinci evre refleks redistribüsyon sonucu barsak kanalında ortaya çıkan iskemik değişiklikler ve mukozal harabiyetini içine alan "**subklinik dönem**", üçüncü evre ise mukozal direncinin kırılmasını takiben mikroorganizmaların barsak duvarını istila etmeleri ile karakterize klasik tablo ile beliren "**klinik dönem**" dir.

Yenidoğan evresinde homeostazın kolaylıkla bozulabilmesi nedeniyle her çeşit travma, hipoksi ve/veya hipovolemi yoluyla debi düşüklüğüne neden olabilmektedir. NEC için bildirilen en önemli risk faktörleri arasında; prematürite, perinatal asfiksi, hyalen membran hastalığı, aspirasyon pnömonisi, diyafragma hernileri, trakeo-özofagial fistül ve diğer respiratuvar distres halleri, doğuştan damar anomalileri ve aritmiler gibi kalp yetmezliğine yol açan haller, ağır enfeksiyonlar ve sepsis, genel anestezi, cerrahi girişimler, polisitemi, mekonyum tıkaçı ve ileusu, Hirschsprung hastalığı gibi parsiyel veya intermittan barsak tıkanıklıkları, hiperozmolar beslenme, umbilikal arter veya ven kateterizasyonu yer almaktadır. Umbilikal ven kateterizasyonu m/enterik (splanknik) alanda vazokonstriksiyon, mikrocemboli ve tromböslere yol açarak, barsak kan akımını direkt olarak bozmaktadır. Barsak tıkanıklıkları ve hiperozmolar enteral beslenme staz ve barsak fonksiyon bozukluğu yaparak, bakteriyel çoğalmaya yol açmakta ve üçüncü boşluğa sıvı kaybıyla da hipovolemi oluşturmaktadır. Polisitemi ve kardiorespiratuvar hastalıklar ise hipoksiye yol açarak dolaşım stresi meydana getirmektedir.

Dolaşım stresi altındaki organizmada kan akımı, ortaya çıkış nedeninden bağımsız olarak renal, mezenterik ve deri-mukoza damar yatakları aleyhine redistribüsyona uğrar. "Diving refleksi" olarak tanımlanan bu fizyolojik olay, değişik metodlarla deneysel olarak aydınlatılmıştır (6). Bilindiği gibi, serebral ve koroner damar yataklarında vazodilatör etkiden sorumlu "pV", deri, mukozal, renal ve mezenterik damar yataklarında ise vazokonstriktör etkiden sorumlu "a" reseptörleri sayıca hakimdir.

Nekrotizan enterokolit'te patolojik sürecin ikinci evresi barsak iskemisiyle başlamaktadır. İskemide barsakların intrinsek kan dağılımı da değişmektedir. Başlangıçta seroza ve müköler katların perfüzyonu mukozal perfüzyonu pahasına nisbeten korunmakta-

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Ana Bilim Dalı öğretim Üyesi

dır. Bu özelliğin klinik önemi büyüktür. Zira doku harabiyeti başlamış olmasına rağmen, henüz distansiyon ve periton irkilmesi belirtileri yoktur. Erişkinlerin mezenter damar tıkanmalarında da durum böyledir. Değişiklikler iskeminin ilk hedefi olan mukozadan başlar. Epitel, villus ucundan başlayarak stromadan ayrılır ve dejenere olur. Erken değişikliklerin iskemi başlangıcından hemen 15 dakika kadar sonra başladığı, ikinci saatte ışık mikroskobu ile saptanabilir lezyonların ortaya çıktığı gösterilmiştir (8, 9).

Üçüncü evre koruyucu mukoza bariyerinin yıkılmasıyla başlamakta, devam eden iskemi zemininde bakteriyel istila sonucu transmural barsak harabiyeti gerçekleşmektedir. NEC'de barsak florası değişiklikleri konusunda yapılan çalışmalar, spesifik bir patojen ajanın bulunmadığını ortaya koymuştur (3, 4, 5). Başta beslenme şekli olmak üzere birçok faktör florayı etkilemektedir. Şüphesiz hastane ortamı daha patojen suşların ortaya çıkmasına neden olarak riski artırmaktadır. Hastaların dışkı kültürlerinde en çok rastlanılan mikroorganizmalar; E. coli, enterokoklar, Klebsiella'dır (Tablo-1). Anaerob kültür olanaklarının yaygınlaşmasından sonra, anaerob mikroorganizmaların önemi açıkça ortaya çıkmıştır. Olguların tamamına yakın bir bölümünde Clostridium türleri ve Bacterioides fragilis izole edilmektedir (3, 5). Anaerob mikroorganizmaların varlığı, kültür yöntemleri dışında serolojik olarak da "Thomsen antijeni"ni gösterilmesiyle de kanıtlanabilmektedir (3). Tanıda patognomonik bir bulgu sayılan "pnbmotozis intestinalis"ni başlıca anaeroblar etkisi ile oluştuğu gösterilmiştir. Lümendeki gazların mukoza çatlaklarından sızması da bu lezyonların oluşmasına katkıda bulunmaktadır.

Mukoza bariyerinin yıkılmasıyla hastalık sistemik hale dönüşür. Lümende bulunan endotoksinler dolaşıma geçerler. Perforasyon oluşmuşsa yaygın peritonit ve sepsis gelişir. Bundan sonra septik şok klinik tabloya hakim olur. Bu aşamaya kadar kontrol

altına alınamayan veya cerrahi girişim uygulanmayan olguların prognozu çok kötüdür. Büyük çoğunluğu ölümlü sonuçlanır.

Anlatılan evrelerin kronolojik bir sıra izlemesi kural değildir. Başlatıcı faktör olarak sadece bakteriyel proliferasyonu sorumlu tutan araştırmacılar da vardır (5).

KLİNİK

Dışkı kıvamında yumuşama, bazen diyare ile birlikte gizli veya belirgin gastrointestinal kanama NEC'in ilk belirtileridir. Bunu diğer erken belirtiler: distansiyon ve kusma izler. Belirtiler, genellikle oral beslenmeye geçildikten sonraki ilk 72 saat içinde ortaya çıkmaktadır. Solukluk, hipoaktivite, kardiyovasküler veya respiratuvar instabilite (takikardi, bradikardi, apne nöbetleri), termal değişkenlik gibi dolaşım bozukluğu belirtileri hemen daima vardır.

Radyolojik bulgular, hastalığın patolojik gelişim evrelerine paralellik gösterir. Erken evrede yalnızca barsak segmentlerinin normalden daha fazla gaz içerdikleri gözlenir. Paralitik ileus oluşmasıyla dilate barsak ansları, gaz-sıvı seviyeleri, daha ileri evrede karakteristik pnömatozis intestinalis görünümü ortaya çıkar. Perforasyon oluşmuş olgularda karın içinde serbest hava saptanabilir. Terminal evreye ait bir radyolojik bulgu da portal ven içinde gaz görülmesidir.

İleri evrelerde gelişen endotoksemi, perforasyon, peritonit ve sepsise ait belirtiler klinik tabloya eklenir.

Tanıda en önemli kavram, yüksek risk grubundaki bebeklerin yakın takibidir. Yenidoğanın klinik seyriindeki en ufak bir gerileme NEC'i akla getirmelidir.

TEDAVİ

Tedavide ana ilke, hastalığın gelişme evrelerini belirleyen patogenetik mekanizmalara müdahale etmektir.

NEC gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin hızla ortadan kaldırılmaya çalışılması, erken ve etkin resüsitasyon esastır. Özellikle kontrollü ventilasyon ile hipoksinin önlenmesi, hipovoleminin giderilmesi, kardiyak performansın inotropik ajanlarla desteklenmesi ile "diving refleksi"nin ortaya çıkmasına engel olunabilir. "Diving refleksi" (dalma refleksi)ni önlemeye yönelik bir yaklaşım da dopamin tedavisi olabilir. Dopamin, erişkin fizyopatolojisindeki yeri açıkça belirlenmiş doğal (endojen) bir sempatikomimetiktir. Periferik etkileri doz bağımlıdır. Minimal etkin konsantrasyonda kendine özgü "D" reseptörleri üzerinden renal ve splanknik alanda vazodilatasyon yapmaktadır. Yükselen konsantrasyonlarda sırasıyla "βi" ve "α" reseptör uyarımı yapmaktadır (7). NEC'de barsak iskemisine karşı dopamin'in bu etkisinden yararlanmak akla uygun gelmektedir.

Tablo - 1

Nekrotizan Enterokoiit Olgularında Yapılan Dışkı Kültürlerinde Saptanan Mikroorganizmalar ve Bunların Yüzde Olarak Yaklaşık Görülme Oranları (Brown ve Sweet'ten (3) değiştirilerek)

İsle Edilen Bakteri	Görülme Oranı (Yaklaşık %)
Klebsiella	35
E. Coli	60
Enterobacter	10
Bacterioides	35
Clostridium	50
Staphylococcus	80
Enterococcus	80
Pseudomonas	3

Ancak bazı araştırmacılar vital organları korumaya yönelik "diving refleksi"nin bu şekilde değiştirilmesinin sakıncalı olduğu görüşündedirler (5). Dopamin kullanımı hakkında yeterli kontrollü çalışmanın bulunmaması, ilacın klinik pratiğe uygulanmasını hâzün yeterli düzeye ulaşmasını engellemektedir.

Klinik tablonun tanınmasıyla, enteral beslenme derhal kesilmeli, nazogastrik ve rektal yol ile dekompresyona bağlanmalıdır. Vakaların bir bölümü barsakların tam istirahate alınmasıyla gerileyebilmektedir. Böyle vakalarda akut atak sona erdikten sonra iki hafta süreyle enteral beslenmeye geçilmesi önerilmektedir (3, 5). Bu süre içinde total parenteral nütrisyon (intravenöz hiperalimentasyon) uygulanmalıdır.

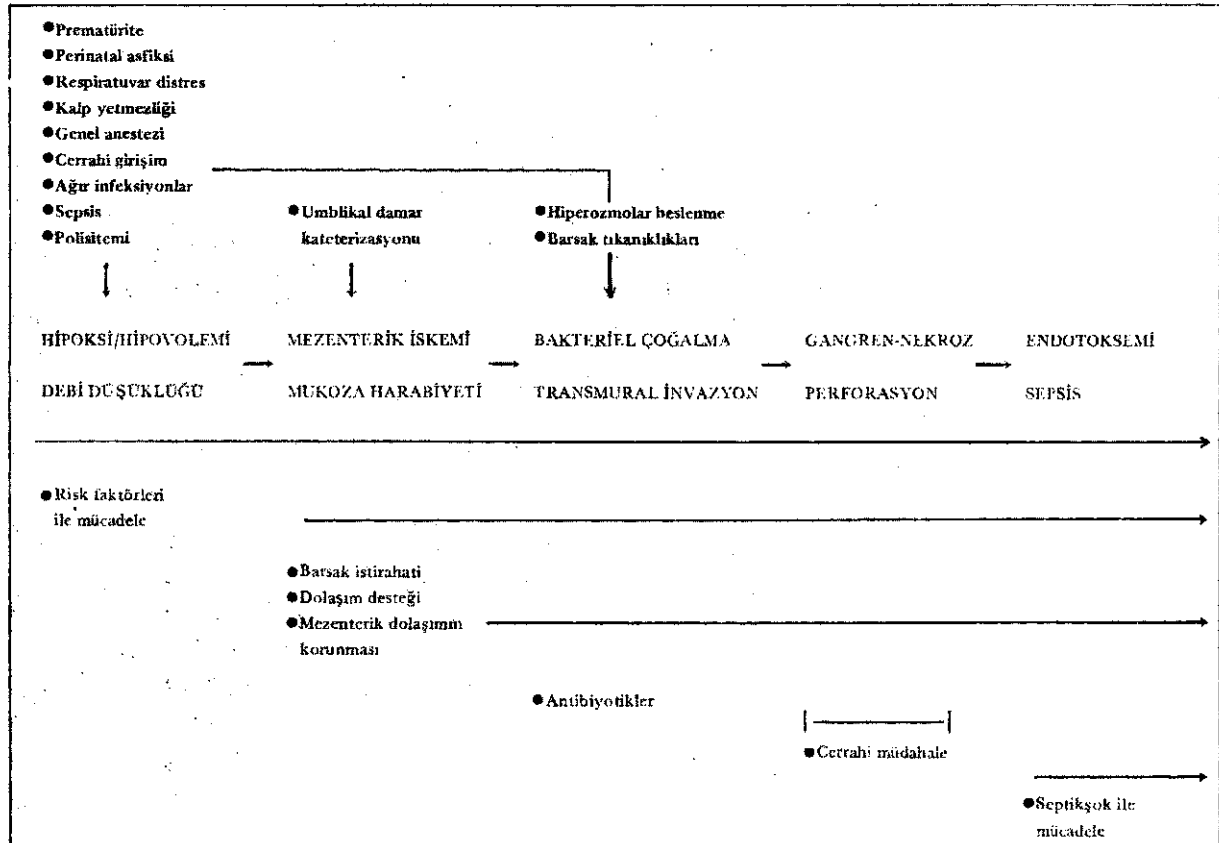
Erken antibiyotik kullanılması tedavinin en önemli basamağını oluşturmaktadır. Bu amaç için en çok yararlanan antibiyotikler aminoglikozid türevleridir. Burada bir haftaya kadar olan bebeklerde Gentamisin 10 mg/kg/gün dozda üçe bölünerek kullanılmaktadır. Daha büyük bebeklerde doz 5-7.5 mg/kg/gün olarak uygulanmaktadır. İkinci bir seçenek olarak Kolistin 10-15 mg/kg/gün dozda önerilmektedir.

Anaerobik mikroorganizmaların öneminin kavranılması sayesinde de antianaerobik ilaçlar (ör. metranidazol) gündeme gelmiştir. Önemli ölçüde oral absorpsiyonu olmayan aminoglikozid türevi antibiyotikler sistemik yolla kullanımlarına ilaveten, nazogastrik tüp aracılığıyla parenteral dozun iki katı olarak da kullanılabilirler.

NEC'de cerrahi girişimin zamanlaması en çok tartışılan konulardan biridir. Barsak tıkanıklığı hallerinde acil cerrahi girişim tartışmasıdır. Hirschsprung olgularında sürekli lavmanlarla barsak stazının önüne geçmek veya kolostomi ile barsak dekompresyonunu sağlamak NEC gerçekleşmesini engellemek için gereklidir. Cerrahi girişimin mutlak endikasyonu barsak perforasyonunun varlığıdır. Cerrahların bir kısmı tek endikasyon olarak perforasyonu görürken, gittikçe artan daha büyük bir çoğunluğu da barsak duvarının transmural nekroz belirtilerinin ortaya çıkmasını cerrahi girişim için yeterli saymaktadır. Barsaklardaki inflamatuvar olayın karın ön duvarında eritem, ödem ve sertlikle kendini göstermesi, karında kitle ele gelmesi, asid varlığı, 24 saat içinde çekilen seri direkt karın filmlerinde genişle-

Tablo - 2

Nekrotizan Enterokolitte Etiyopatogenez ve Buna Dayalı Tedavi Yaklaşımı



miş barsak arışlarının yer şekillerinde değişiklik olmaması, pnömotozis intestinalis varlığı cerrahi gerektirmektedir. Cerrahi girişim, nekrozlu barsak rezeksiyonu ve enterostomi'den ibarettir. Girişimin boyutları hastalığın yaygınlık derecesine bağlıdır. Kısa barsak sendromu'nu önleyebilmek için ilk ameliyatta rezeksiyon sınırlarını olabildiğince kısıtlı tutmak ve ikinci-bakış ameliyatı ile barsak vitalite-

sini yeniden değerlendirmek yerinde olur. Hastalık düzeldikten sonra sıvı-elektrolit dengesinin korunması için enterostominin de erken kapatılması akılcı bir yaklaşımdır.

Cerrahi girişim öncesi ve sonrası hastalığın sistemik hale geçişi ile sepsis, endotoksik şok ve dissemine intravasküler koagülasyon sorunlarıyla mücadele gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Barnard JA, Cotton RB, Lutin W: Necrotising Enterocolitis: Variables Associated with the Severity of Disease. *Am. J. Dis. Child* 139 : 375-379, 1985.
2. Bauer CR, Morrison JC, Poole WK, et al: A decreased Incidence of Necrotising Enterocolitis after Prenatal Glucocorticoid Therapy. *Pediatrics* 73 : 682-688, 1984.
3. Brown KG, Sweet AY: Neonatal Necrotising Enterocolitis. *Ped. Clin. N. Amer.* 29 : 1149-1170, 1982.
4. Hasbrough F, Priebe CJ, Palterman KW, et al: Pathogenesis of Early Necrotising Enterocolitis in the Hypoxic Neonatal Dog. *Am. J. Surg.* 145 : 169-175, 1983.
5. Kosloske AM: Pathogenesis and Prevention of Necrotising Enterocolitis: A Hypothesis Based on Personal Observation and a Review of the Literature. *Pediatrics* 74 : 1086-1092, 1984.
6. Ramenofsky ML, Connolly RJ, Keough EM, et al.: Differential Organ Perfusion in Hypovolemic Neonate: A neonatal Animal Study. *J. Ped. Surg.* 16 : 955-959, 1981.
7. Sjöval H, Redfors S, Biber B, et al.: Effect of Intravenous Dopamin —Infusion on Intramural Blood Flow Distribution and Fluid Absorption in the Feline Small Intestine. *Scand. J. Gastroenterol.* 19 : 411-416, 1984.
8. Touloukian RJ, Posch JM, Spencer R: The Pathogenesis of Ischemic Gastroenterocolitis of the Neonate: Selective Gut Mucosal Ischemia in Asphyxiated Neonatal Piglets. *J. Ped. Surg.* 7 : 194-205, 1972.
9. Wagner R, Gabbert H: Morphology and Chronology of Ischemic Mucosal Changes in the Small Intestine. *Klin. Wochenschr.* 61 : 593-599, 1983.