

Nekrotizan Enterokolit ve Spontan İntestinal Perforasyon

Necrotizing Enterocolitis and Spontaneous Intestinal Perforation

Öz

Nekrotizan enterokolit (NEK) yenidoğan bebeklerde görülen en önemli gastro-intestinal acil durumlardan biridir. İntestinal mukozanın iskemik nekrozu ile karakterizedir.

Her 1000 canlı doğumda 1-3 oranında görülebilen NEK, yenidoğan yoğun bakımlara yatışların % 1-7,7'sinden sorumludur. İnsidansı, doğum ağırlığı ve gebelik yaşı arttıkça azalır. Spesifik bulgular hastalığın progresyonu ve altta yatan patojenik faktörlere göre değişiklik gösterir. Nekrotizan enterokolit patogenezi tam bilinmemektedir ancak olasılıkla mukozal hasar ile sonuçlanan çoklu faktörlerin neden olduğu heterojen bir hastalıktır. Prematürite, mikrobial fazla çoğalma, beslenme, bozuk mukozal savunma, intestinal kanalın bozulmuş dolaşımı, mukozal hasara ve mikrobiyal fazla çoğalmaya ve intestinal mukoza hasarına sebep olan ilaçlar patogeneizde rol oynar. NEK'in klinik bulguları sistemik ve abdominal bulgulardan oluşur. Nekrotizan enterokolit tanısı abdominal distansiyon, rektal aşikâr ya da gizli kanama gibi karakteristik klinik bulguların varlığı ve abdominal radyolojik bulgulara dayanır. NEK ayırıcı tanısında rektal kanama, abdominal distansiyon, gastrik retansiyon veya intestinal perforasyon yapan durumlar yer alır. Spontan intestinal perforasyon (SİP) NEK ayırıcı tanısında düşünülmelidir. İzole bir perforasyon olan SİP tipik olarak terminal ileumda görülür. Nekrotizan enterokolit ve SİP'un klinik ve laboratuvar bulguları ve tedavi yaklaşımlarında farklılıklar vardır ve ayırıcı tanının yapılması önemlidir. Tıbbi tedavi NEK'ten şüphelenildiği anda acilen başlanmalıdır. Acil yaklaşım destek tedavi, antibiyotik tedavisi ve yakın laboratuvar ve radyolojik takibi kapsar. Yenidoğan yoğun bakımındaki ilerlemeler, erken tanı ve agresif tedavi; NEK'li bebeklerde prognozu iyileştirmiştir ancak halen önemli bir morbidite nedenidir. Prematüreliliğin önlenmesi, anne sütü ile beslenme, korioamniyonit ve neonatal enfeksiyonların önlenmesi NEK için koruyucu önlemlerdir.

Abstract

Necrotizing enterocolitis (NEC) is one of the most common gastro intestinal emergencies in the newborn infant. It is a disorder characterized by ischemic necrosis of the

Uzm. Dr. Ece KOYUNCU

Doç. Dr. Ayşegül ZENCİROĞLU

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi - Babür Caddesi No:44 (06080) Altındağ ANKARA

Tel/phone: +90 0 312 305 60 00

mail: ece_koyuncu@hotmail.com

Anahtar Kelimeler:

nekrotizan enterokolit, spontan intestinal perforasyon,

Keywords:

necrotizing enterocolitis, spontaneous intestinal perforation, prematurity

Geliş Tarihi - Received

12/02/2016

Kabul Tarihi - Accepted

15/03/2016

intestinal mucosa. It occurs in 1 to 3 per 1000 live births and it is responsible of 1 to 7.7 percent of admissions to neonatal intensive care units. Incidence of NEC decreases with increasing gestational age and birth weight and is about 6 to 7 percent in very low birth weight infants. The specific findings vary on the progression of the disease and the presence of underlying pathogenic factors. The pathogenesis of NEC is still unknown, but it is probably a heterogeneous disease resulting from multiple factors that result in mucosal injury. Prematurity, microbial bowel overgrowth, feeding, impaired mucosal defense, circulatory instability of the intestinal tract, medications that cause intestinal mucosal injury or microbial overgrowth may play role in the pathogenesis. The clinical presentation of NEC consists of systemic and abdominal signs. The diagnosis of NEC depends on characteristic clinical findings such as rectal bleeding, abdominal distension and radiologic findings. The differential diagnosis of NEC includes the conditions that cause rectal bleeding, abdominal distension, gastric retention, or intestinal perforation. Spontaneous intestinal perforation (SIP) should be considered in differential diagnosis of NEC. Spontaneous intestinal perforation is an isolated perforation of the newborn, typically found at the terminal ileum. There are differences between NEC and SIP for etiology, clinical and laboratory findings and management approaches. It is important to make differential diagnosis between these two entities. Medical treatment should be initiated immediately when NEC is suspected. Medical management consists of supportive therapy, antibiotic therapy, and laboratory and radiological monitoring. The prognosis of NEC has improved by neonatal intensive care advances in early diagnosis and aggressive treatment but it has still significant morbidity. Preventive measures for NEC are preventing prematurity, breastfeeding and prevention of chorioamnionitis and neonatal infections.

Nekrotizan enterokolit (NEK) yenidoğan bebeklerde görülen en önemli gastrointestinal acil durumlardan biridir. İntestinal mukozanın iskemik nekrozu ile karakterizedir. Bu nekroz inflamasyon, enterik bakterilerin invazyonu ve barsak gazının muskuler doku ve portal venöz sisteme geçişi ile ilişkilidir (1).

Her 1000 canlı doğumda 1-3 oranında görülebilen NEK, yenidoğan yoğun bakımlara yatışların % 1-7,7'sinden sorumludur (2). İnsidansı, doğum ağırlığı ve gebelik yaşı arttıkça azalır. Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) (doğum ağırlığı <1500 gr) bebeklerde sıklık yaklaşık % 6-7 kadardır (3-5). Amerika Birleşik Devletleri Çocuk Sağ-

lığı ve İnsan Gelişim Ulusal Enstitüsü (National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)) yenidoğan iletişim ağı topluluğunun 1999-2000 arasında doğan ÇDDA bebeklerle yaptıkları çalışmada tüm gruplarda görülme oranı % 57 saptanmış ve doğum tartısı ile ters ilişkili olduğu görülmüştür (3).

Nekrotizan enterokolitli bebeklerin çoğu prematüre olmasına rağmen olguların yaklaşık %13'ü term bebeklerdir (10) ve NEK gelişen term bebeklerin çoğunda predispozan hastalık mevcuttur (6-8).

Bir çalışmada 26 term NEK'li hastanın 16'sında zemin hazırlayan durum tanımlanmıştır. Altısında konjenital kalp hastalığı, 10'unda sepsis, nöbet, hipoglisemi, ciddi intrauterin gelişme geriliği, hiperkoagulabilite, gastroşizis ve konjenital herpes enfeksiyonu saptanmıştır (7). Bir diğer çalışmada bölgesel çok merkezli bir sağlık merkezinde 2001-2006 arasında NEK tanısı almış 36 haftadan büyük 30 bebeğin predispozan hastalığı olduğu gösterilmiştir. Bu hastalıkların sıklık sırasına göre konjenital kalp hastalığı, respiratuar distress, sepsis, anoksik doğum ve polisitemi olduğu ve bu hastalardan hiçbirinin sadece anne sütü ile beslenmediği belirtilmektedir (8).

1990 - 2012 yılları arasında doğmuş gebelik yaşı 37 haftadan büyük 39 bebeğin alındığı bir olgu serisinde 15 bebekte maternal madde kullanımı, intrapartum enfeksiyon, maternal diabet, gebeliğin indüklediği hipertansiyon gibi prenatal risk faktörleri saptanmıştır (9). Olguların üçte ikisinde enfeksiyon, hipoksik durum, konjenital kalp hastalığı ve genetik bozuklukların dahil olduğu perinatal ve neonatal hastalıklar olduğu ve mortalite oranının ise %18 olduğu bildirilmektedir.

Patoloji

Nekrotizan enterokolit patolojisi intestinal infarkta bağlı gelişen değişikliklerden kaynaklanır. Spesifik bulgular hastalığın progresyonu ve altta yatan patojenik faktörlere göre değişiklik gösterir (5). Terminal ileum ve kolon olguların çoğunda tutulur ancak ciddi olgularda bütün gastrointestinal kanal etkilenir.

İlk bakışta barsaklar distandü ve hemorajik görünümündedir. Mezenterik sınır boyunca subserozal gaz görülür. Gangrenöz nekroz antimezenterik sınırdadır, perforasyon olabilir. Barsakların iyileşmesiyle barsak duvarında incelme fibrinöz adezyonlar ve stenoz görülür.

Mukozal ödem, hemoraji, transmural nekroz NEK'in ana histolojik bulgularıdır. Diğer bulgular ise akut inflamasyon, ikincil bakteriyel infiltrasyon ve gaz koleksiyonudur. Vasküler trombus nadiren görülür.

Patogenez

Nekrotizan enterokolit patogenezini tam bilinmemektedir ancak olasılıkla mukozal hasar ile sonuçlanan çoklu faktörlerin neden olduğu heterojen bir hastalıktır. Prematürite, mikrobiyal fazla çoğalma, beslenme, bozuk mukozal savunma, intestinal kanalın bozulmuş dolaşımı, mukozal hasara ve mikrobiyal fazla çoğalmaya ve intestinal mukoza hasarına sebep olan ilaçlar patogenezde rol oynar. Son epidemiyolojik çalışmalar prematürite ve beslenmenin NEK için risk faktörü olduğunu göstermiştir (10,11) (Şekil 1).

Prematürite

Gastrointestinal sistem ve immün sistemin immatüritesi preterm bebeklerde NEK için zemin hazırlar. İmmatür mukozal bariyer artmış geçirgenlikle bakteriyal translokasyona termlere göre daha fazla izin verir.

İmmatür lokal konak savunma mekanizmaları, sekretuar immünglobulin A, mukozal enzimler (pepsin ve proteaz gibi) ve diğer koruyucu ajanların (laktoferrin gibi) azalmış konsantrasyonları ve bakteriyal aşırı çoğalmaya katkıda bulunan gastrik pH artışı NEK için zemin hazırlar. Prematüre bebeklerde ince barsak motilitesi azalmıştır bu nedenle transit zamanı uzar ve bakteriyal proliferasyon ve aşırı çoğalma artar (12).

Bakteriyal aşırı çoğalma ve artmış intestinal geçirgenlik intestinal lümeninden barsak duvarına bakteri translokasyonu ve sitokinlerin aktivasyonu ile oluşan inflamatuvar yanıtta katkıda bulunan iki etmendir (12).

Glukokortikoidlere maruziyet intestinal bariyer fonksiyonunu olgunlaştırır ve prematürelde antenatal uygulanması NEK insidansının da azaltılması için önerilmektedir (13,14).

Term bebeklerde NEK daha çok altta yatan predispozan durumlarla ilişkilidir.

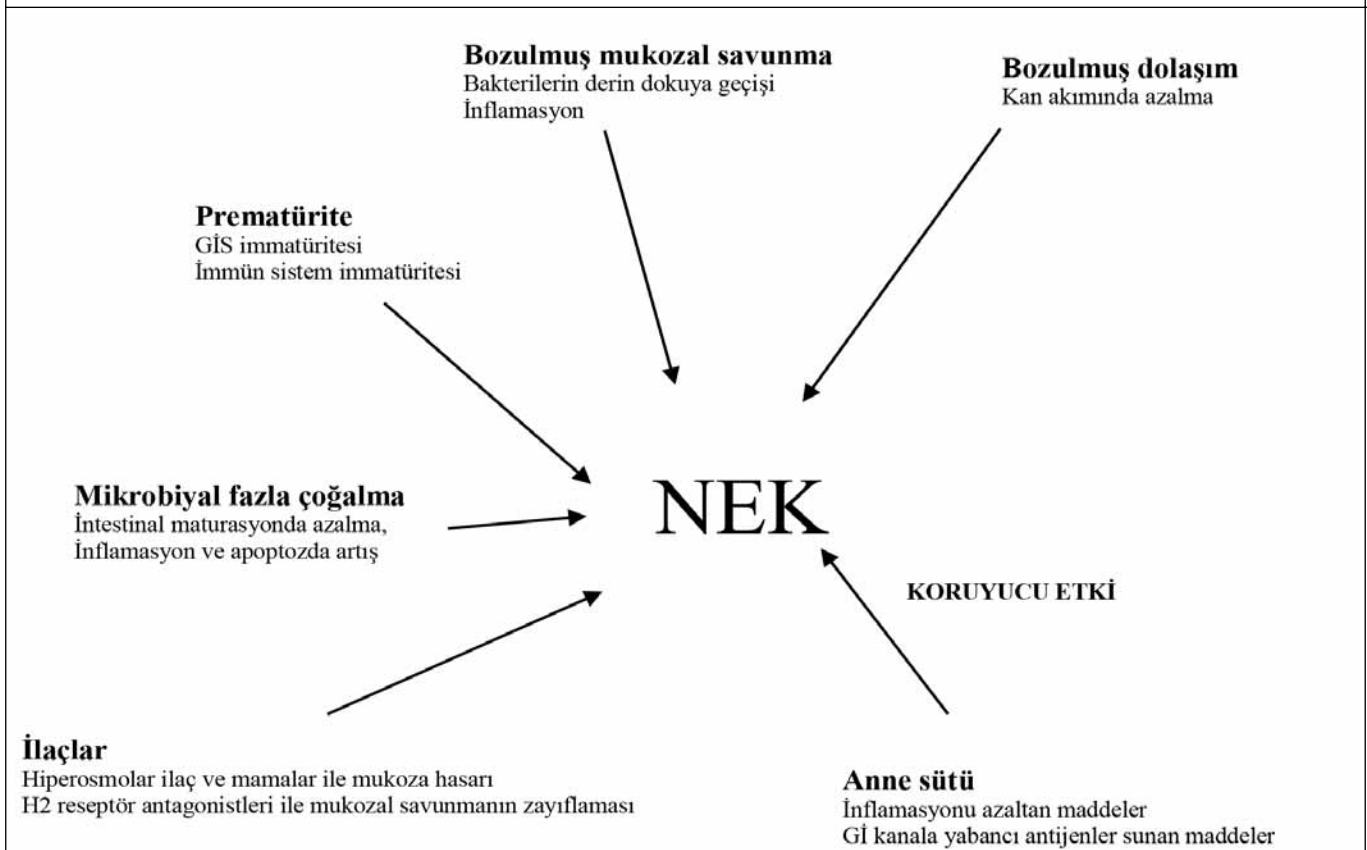
Enteral Beslenme

Nekrotizan enterokolit gelişen bebeklerin %90'ından fazlası beslenmiştir. Enteral beslenme barsakta bakteriyal proliferasyon için substrat oluşturması nedeni ile NEK patogenezine katkıda bulunuyor olabilir. Ancak hiç beslenmeyen bebeklerde de NEK görülebilir.

Yenidoğanlarda özellikle prematüre bebeklerde besinlerin sindirme ve absorpsiyon fonksiyonu tam olarak gelişmemiştir. Barsakta bulunan tam sindirilmemiş karbonhidrat ve lipidlerin bakteriyal fermentasyonu ile oluşan ürünler mukozal hasara neden olabilir, bozulmuş motiliteye bağlı gecikmiş geçiş zamanı da bu süreci şiddetlendirir.

Hayvan modelinin kullanıldığı bir çalışmada kazein, organik asitler ve düşük pH'nın hücresel elemanların in-

Şekil 1. Nekrotizan enterokolit patogenezini ve koruyucu mekanizmalar



filtrasyonları ve vazoaktif bileşikler ile mukozal hasara neden olduğu gösterilmiştir (15).

Enteral beslenme NEK ile ilişkili olmasına rağmen beslenme ilişkili faktörlerin NEK gelişimindeki önemi net değildir.

İkibin onbir yılında yayımlanan bir derlemede beslenmenin yavaş artırılmasının NEK riskini azaltmadığı ancak doğum ağırlığını geri kazanmada ve tam enteral beslenmeye geçişte gecikmeye neden olduğu belirtilmiştir (16).

Bir meta analizde enteral beslenmenin (dört günden fazla) geciktirilmesinin NEK riskini düşürmediği ve tam enteral beslenmeye geçiş zamanında gecikmeye neden olduğu gösterilmiştir (17). Minimal enteral veya trofik beslenme de NEK insidansını artırmaz (18,19). Enteral beslenmenin geciktirilmesi intestinal mukozada atrofiye ve barsak motor aktivitesinin matürasyonunu sağlayan gastrointestinal enzim konsantrasyonlarında azalmaya yol açar. Prematüre bebeklerin doğumdan itibaren az miktarda anne sütüyle enteral beslenmesi önerilmektedir. Umbilikal arter kateteri olan hastalarda bile trofik beslenmenin NEK insidansını artırmadığı gösterilmiştir.

Anne Sütü

Anne sütü formül mama ile karşılaştırıldığında prematüre bebeklerde NEK'e karşı daha koruyucudur.

Anne sütündeki inflamasyonu azaltan veya gastrointestinal kanala yabancı antijenler sunan faktörler bu koruyuculukta rol oynuyor olabilir. Anne sütü ile beslenme düşük intestinal pH sağlayarak patojen bakterilerle savaşan patojen olmayan bakterilerin çoğalmasını kolaylaştırır. İntestinal mukus örtüsü anne sütünden daha az etkilenir ve anne sütü içindeki (epidermal büyüme faktörü gibi) büyüme faktörleri bariyerdeki hasarları onarır. Anne sütü intestinal motiliteyi artırır ayrıca mukozal savunma sistemini aktive eder. Anne sütündeki koruyucu maddeler platelet aktive edici faktör, asetilhidrolaz, sekretuar immünglobulin A (Ig A) interlökin 10, interlökin 11 gibi sitokinler, epidermal büyüme faktörleri, nükleotidler, glutamin ve E vitamini, karoten, glutatyon gibi antioksidanlardır (20).

Mikrobiyal Kolonizasyon

Bakteriyal kolonizasyonun NEK gelişiminde çok önemli bir rolü olduğuna inanılmaktadır çünkü NEK anne karnında barsaklar steril iken oluşmamaktadır. Doğumdan sonra intestinal kanalın maternal rekto-vajinal flora bakterileri ile kolonizasyonu oluşur. Bu bakteriler barsak toll-like reseptörleri ile intestinal fizyolojide görevli

genlerin ekspresyonunda, postnatal maturasyon ve fonksiyonda (bariyer, sindirim, anjiyogenez ve Ig A üretimi) ve patolojik mikroorganizmalara karşı korunmada simbiyotik bir rol üstlenir (21-24). Patolojik konak-bakteri etkileşimi NF-kappa B yolağı gibi intestinal konak hücre aracılı sinyal yollarında proinflamatuvar ve proapoptotik yanıtları indükleyebilir (25,26).

Prenatal ve postnatal barsak gelişiminde bakterilerin rolü net olmamakla beraber intestinal kommensal olmayan bakterilerin özellikle koagülaz negatif stafilokokların aşırı çoğalması NEK ile ilgili gibi görünmektedir (23,24). Bu aşırı çoğalma intestinal maturasyonu etkileyerek inflamasyon ve apoptozu artırarak ve ayrıca endotoksin salgısıyla mukozal hasarı indükleyebilir. Bu durum primer enfeksiyon olmadan da görülebilir ve hastalık sürecinde bir rol oynayabilir (21). Nekrotizan enterokolitli bebeklerin yaklaşık % 20-30'unda bakteriyemi vardır ve genellikle etken koagülaz negatif stafilokoktur. Genellikle hasarlanmış intestinal mukozadan geçişten kaynaklanır (10).

Primer Enfeksiyon

Nekrotizan enterokolit patojenik enterik bakterilerin primer barsak invazyonu ile de oluşabilir. Genellikle distal gastrointestinal kanalda bulunan bazı bakteriler (*Escherichiacoli*, *Klebsiela pneumonia* ve *Clostridium difficile*) NEK'li hastaların kanında ve peritoneal kavitesinde saptanmıştır (27). Bakterilere ek olarak viral ve fungal patojenler de bazı sporadik olgularda ve epidemik salgınlarda izole edilmiştir (28).

Gebelik yaşları 34 haftadan küçük 12 prematürenin alındığı küçük bir prospektif çalışmada bebeklerin gaitası polimeraz zincir reaksiyonu ve jel elektroforezi kullanılarak incelenmiş ve bebeklerin üçünde hayatın ilk haftasında *Clostridium perfringes* saptanmış ve bu bebeklerde ilerleyen dönemde NEK gelişmiş ancak saptanmayan dokuz bebekte NEK gelişimi görülmemiştir (29).

Bozulmuş Mukozal Savunma

Bozulmuş mukozal bariyerler bakterilerin daha derin dokulara geçişine ve sonuç olarak inflamasyona neden olur. Barsaklardaki mukozal savunmanın çok sayıda bileşeni vardır, bunların bir kısmı fiziksel bir kısmı ise biyokimyasal ve immünolojik bariyer sağlar. Doğal immüniteye katkıda bulunan faktörler luminal pH, enzimler, münisin, epiteltal bariyerler, barsak motilitesi ve laktoferrin, lizozim gibi nonspefisik antimikrobiyal faktörlerdir. Prematüre bebeklerde bu faktörler term bebeklere göre

daha immatürdür ve düzeyleri daha düşüktür (10).

Sekretuar IgA majör gastrointestinal koruyucu antikordur ve doğumda barsaklarda bulunmaz.

Lizozim, fosfolipaz A2 ve antimikrobiyal peptidler salgılayan Paneth hücrelerinin sayısı prematüre bebeklerde term bebeklere göre daha azdır.

İntestinal müsin bariyeri prematüre bebeklerde immatürdür bu nedenle bakterilerin penetrasyonu ve adheransı artmıştır. Bu durum mukozal hasara sebep olabilir veya inflamasyonla sonuçlanabilir (22).

Epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi büyüme faktörleri intestinal gelişimde ve bariyer fonksiyonunun korunmasında önemlidir. Gebelik haftası 32 haftadan küçük bebeklerde yapılan bir çalışmada NEK gelişen bebeklerin tükürük EGF düzeylerinin NEK gelişmeyenlere göre daha düşük olduğu saptanmıştır ancak EGF'nin NEK'i öngörmede veya NEK'den korunmadaki rolü için yeni çalışmalara gerek vardır (30).

Dolaşım Bozukluğu

Gastrointestinal kanalın iskemik durumlarının NEK oluşumuna katkıda bulunan en önemli faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir ancak NEK'li bebeklerin çoğunda perinatal hipoksik iskemik bir durum bulunmamaktadır. Nekrotizan enterokolit gelişiminde rol oynayan dolaşım bozukluğu durumları perinatal asfiksi, rekürren apne, ciddi respiratuar distres sendromuna bağlı hipoksi, hipotansiyon, doğumsal kalp hastalığı, patent duktus arteriozus, kalp yetmezliği, umbilikal arter kateterizasyonu, anemi, polisitemi, eritrosit transfüzyonu ve kan değişimidir. Ancak bu durumların çoğu term bebeklerde görülür. Preterm bebeklerde dolaşım bozukluğunun NEK gelişimindeki rolü net değildir. Bu bulgulara dayanarak kan akımındaki hafif bir azalmanın ya da bunu takiben hipoksiye cevaben oluşan reperfüzyonun barsak hasarına sebep olabileceği hipotezi öne sürülmüştür (27,31).

Eritrosit Transfüzyonu

Birçok çalışmada eritrosit transfüzyonu ile NEK arasında ilişki olduğu bildirilmiştir.

Onbir olgu kontrol ve bir kohort çalışmasının alındığı bir çalışmada transfüzyon ilişkili NEK olduğu düşünülen hastaların transfüzyon ilişkili olmayanlara göre daha düşük doğum ağırlığına sahip olduğu ve muhtemelen daha sık patent duktus arteriozus görüldüğü ya da ventilatör desteği aldığı bildirilmektedir. Transfüzyon ilişkili NEK olduğu düşünülen bebeklerde mortalite riski daha yüksek olduğu ancak bu sonuçların NEK ve eritrosit transfüzyo-

nu arasında sebep-sonuç ilişkisini kanıtlamadığına yazarlarca dikkat çekilmektedir (32).

Benzer bulgular Kanada'da yapılan 927 NEK'li preterm bebeğin olgu grubu ve 2781 NEK olmayan preterm bebeğin kontrol grubu olarak alındığı çalışmada da saptanmıştır. Bu çalışmada geçmiş iki gün içinde transfüzyon alma oranı NEK grubunda fazla saptanmıştır. Bu çalışmada transfüzyon sonrası iki gün içinde NEK gelişen bebeklerin kontrol grubuna göre ve transfüzyonla ilişkili olmayan NEK gelişen bebeklere göre gebelik yaşının daha düşük ve hastalık skorlarının da yüksek olduğu saptanmıştır (33).

Transfüzyon sırasında beslenmenin kesilmesinin NEK riskini azaltabileceği öne sürülmüştür ancak bu uygulamanın NEK prevalansına etkileri ile ilgili veriler yeterli değildir (34).

Medikasyon

Hiperosmolar ilaçların veya mamaların kullanımı mukozal hasara ve NEK gelişimine sebep olabilir. Teofilin, multivitaminler ve fenobarbital gibi oral ilaçlar hipertetik katkıları içerir ve intestinal mukozada iritasyon yapabilir. Önerilen güçlendiriciler eklenmiş veya çoklu katkılarla konsantre edilmiş mamalardan da hayatın ilk birkaç haftasında kaçınılmalıdır. Ranitidin, simetidin gibi histamin tip 2 reseptör antagonistleri (H2 antagonisti) de NEK gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bu ilişki NICHHD Neonatal Research Network'ün açıkladığı bir çalışmada gösterilmiştir. Doğum ağırlığı 400 gr ile 1500 gr arasında değişen 11072 bebek ile yapılan çalışmada NEK'li hastalarda H2 antagonisti alma oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (31,35).

İnflamasyon

İskemi, enfeksiyöz ajanlar veya mukozal iritanlar ile indüklenen inflamatuvar sitokinler mukozal hasarı artırabilir. Tümör nekrozis faktörü (TNF), interlökinler (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 ve IL-18) ve platelet aktive edici faktör (PAF) gibi inflamatuvar sitokinler vasküler geçirgenliği artırır ve inflamatuvar hücreleri çeker. Bu sitokinlerin düzeyi NEK'li prematüre bebeklerde hastalığın ciddiyeti ile korele şekilde artmıştır. Sitokin veya serbest oksijen radikali oluşumuna etki eden ilaçlar veya durumlar da NEK gelişimine katkıda bulunuyor olabilir (31).

Koryoamniyonit

Koryoamniyonit, plasenta ve fetal membranı içeren antenatal proinflamatuvar bir süreçtir ve NEK patogenezine katkıda bulunabilir. Ancak klinik bir risk faktörü olup olmadığı ile ilgili veri net değildir (31).

İntestinal Vasküler Rezistans

Mukozal hasar ve inflamasyon endojen vazoaaktif ajanların dengesini değiştirebilir, intestinal vasküler rezistans ve mikrosirkülasyon değişikliklerine neden olarak NEK gelişimine katkıda bulunabilir. Primer vazodilatör olan nitrik oksit ve potent bir vazokonstriktör olan endotelin-1'in NEK patogenezindeki rolüyle ilgili çalışmalar mevcut olup bu ajanların rolü ile ilgili yeterli veri yoktur (31).

Klinik

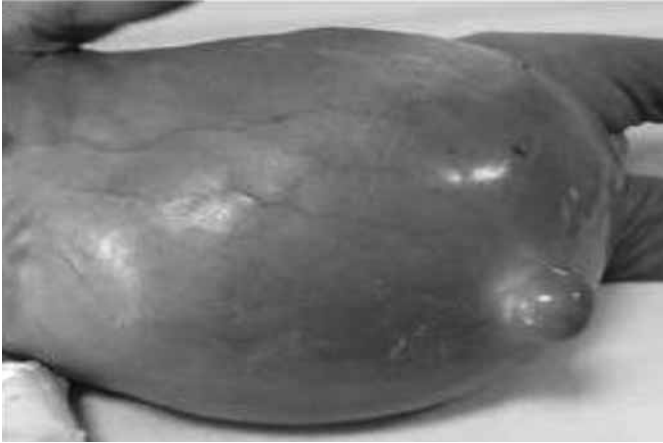
Beslenme toleransında değişiklik ile birlikte gastrik retansiyon sıklıkla görülen bir erken bulgudur. Semptomların ortaya çıkış zamanı değişkendir ve gebelik yaşı ile ters orantılıdır (36).

NEK'in klinik bulguları sistemik ve abdominal bulgulardan oluşur.

Sistemik bulgular apne, respiratuar yetmezlik, letarji, beslenmede azalma, ısı instabilitesi gibi spesifik olmayan semptomlardır. Hipotansiyon ve septik şok ciddi olguların çoğunda görülebilir. Hastaların %20-30'nda bakteriyemi vardır ve bu duruma katkıda bulunur (4).

Abdominal bulgular distansiyon (Şekil 2), gastrik retansiyon (beslenme öncesi rezidü), gerginlik, kusma, rektal kanama, enteral beslenme tüpünden safralı drenajdır (26).

Şekil 2. Nekrotizan enterokolitli hastada abdominal distansiyon (Dr. Ayşegül Zenciroğlu arşivi)



Bell Evreleme Kıstasları

Bu kıstaslar NEK için hastalığın ciddiyetine, intestinal, sistemik ve radyolojik bulgulara dayanan standart bir tanımlama sağlar (6) (Tablo 1).

Evre 1 ya da şüpheli NEK

Isı instabilitesi, apne, letarji gibi nonspesifik sistemik bulgularla karakterizedir.

Abdominal bulgulardan gastrik rezidü, abdominal distansiyon, gaitada kan görülebilir. Abdominal radyografi nor-

mal olabilir ya da barsak dilatasyonu veya hafif ileus tablosu görülebilir. Birinci evre, gaitada aşıkâr kan olup olmasına göre evre 1A ve evre 1B olarak ikiye ayrılır. Ancak uzmanlar arasında evre 1'in gerçekten nekrotizan entrokolit mi yoksa pretermilerin nonspesifik beslenme toleransı/ileusu mu olduğu konusunda fikir uyuşmazlığı vardır.

Evre 2 ya da kanıtlanmış NEK

Evre 1 bulgularına ek olarak barsak sesleri duyulmaz. Abdominal hassasiyet vardır. Bazı bebeklerde abdominal duvarda selülit ya da sağ alt kadranda kitle görülebilir.

Evre 2A'da hastalarda asidoz ve trombositopeni yokken evre 2B'de vardır.

Radyolojik bulgular intestinal dilatasyon, ileus, pnömotozis intestinalis ve asittir.

Evre 3 ya da ilerlemiş NEK

En ciddi formdur.

Evre 3A'da barsaklar intakt iken evre 3B de intestinal perforasyon vardır ve abdominal radyografide periton içinde hava görülebilir. Evre 2 bulgularına ek olarak hipotansiyon, bradikardi, ciddi apne, peritonit bulguları vardır. Laboratuar kombine respiratuar ve metabolik asidoz, nötropeni ve yaygın damar içi pıhtılaşma (YDİP) görülebilir.

Hastaların yaklaşık üçte biri şüpheli NEK (evre 1)'dir. Olguların %25-40'ında fulminant progresyon peritonit, sepsis, hızlı YDİP gelişimi ve şok görülür (evre 3).

Tanı

Nekrotizan enterokolit tanısı abdominal distansiyon rektal aşıkâr ya da gizli kanama gibi karakteristik klinik bulguların varlığı ve abdominal radyolojik bulgulara dayanır. Şüpheli olan bir bebeğin değerlendirilmesi abdominal görüntüleme, kan ve dışkı incelemeleri ve septik değerlendirmeyi içerir

Radyolojik Çalışmalar

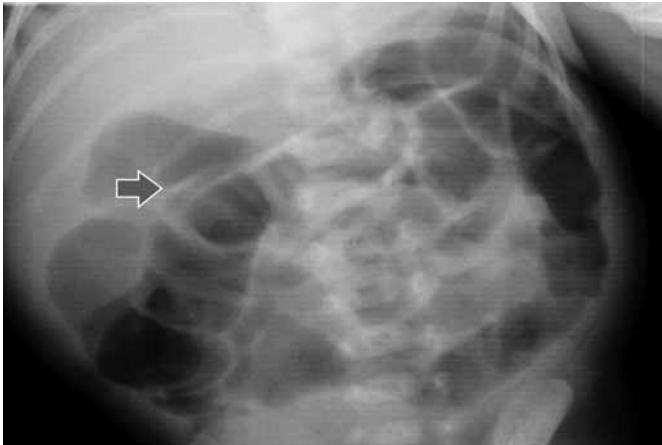
Batın Grafisi

Nekrotizan enterokolit tanısını doğrular ve progresyonu takipte kullanılır ancak tedavi kararı klinik bulgulara dayanmalıdır.

Dilate anlar ile birlikte anormal gaz paterni ileus ile uyumludur ve tipik olarak NEK'in erken evrelerinde görülür. Pnömatosis intestinalis incebarsak duvarında gaz baloncukları olarak görülür, NEK için ayırıcı bir bulgudur ve evre 2 ve 3 olan hastaların çoğunda görülür (10) (Şekil 2). Pnömoperitoneum barsak duvarı perforasyonu sonucu evre 3B NEK'li hastalarda görülür (Şekil 3). İntra-

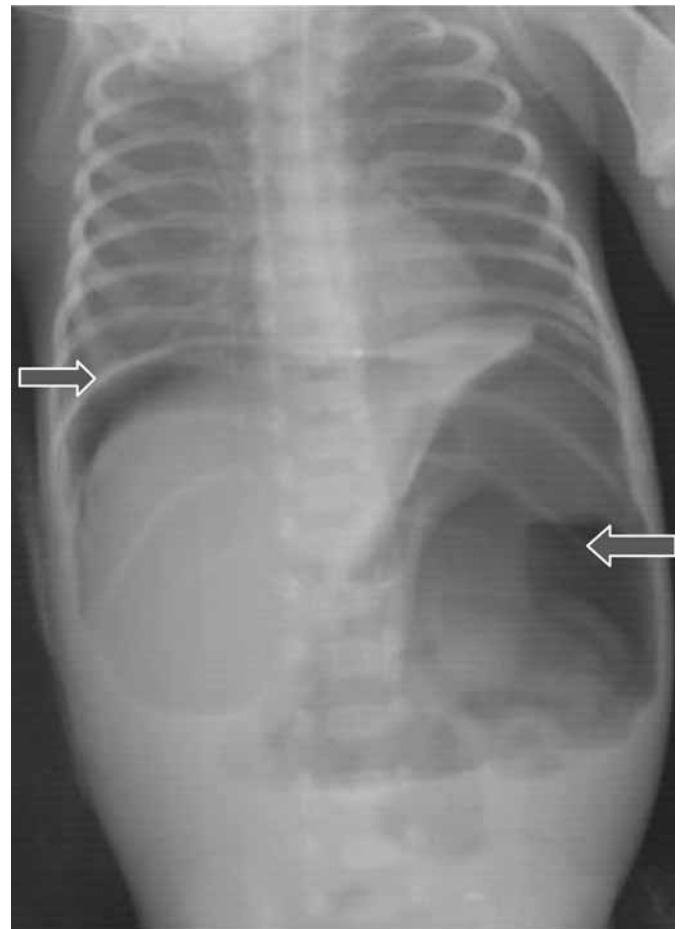
| Sınıflama/evre | Sistemik bulgular | GİS bulguları | Radyolojik bulgular |
|---------------------------------|--|---|--|
| Tablo 1. Bell evrelemesi | | | |
| Şüpheli NEK/Evre 1 | | | |
| 1A | Apne Bradikardi Isı düzensizliği | Rezidü Kusma Hafif batın distansiyonu Gaitada gizli kan + Gaitada aşkar kan | Normal veya hafif dilatasyon Hafif ileus |
| 1B | | | |
| Kanıtlanmış NEK/ Evre 2 | | | |
| 2A | | Barsak sesleri azalmış | Dilatasyon İleus Pnömotosis intestinalis Asit |
| 2B | Metabolik asidoz Trombositopeni | Abdominal hassasiyet Selülit | |
| İleri NEK/ Evre 3 | | | |
| 3A barsak intakt | Hipotansiyon Dirençli apne Metabolik asidoz Şok YDİP | Generalize peritonit Kitle | |
| 3B perforasyon | | | Pnömoperitoneum |

Şekil 3. Nekrotizan enterokolitli hastanın ayakta batın grafisinde pnömotosis intestinalis görünümü (Dr. Ayşegül Zenciroğlu arşivi)



peritoneal havanın çok miktarda olması durumunda karında orta bölgede hipolüsen bir alan ve onun etrafını falsiform ligaman ile çevrenmesiyle oluşan futbol topu belirtisi görülebilir. Sentinel loop sabit bir pozisyonda kalan barsak alanıdır. Nekrotik bir barsak alanı ya da pnömatosis intestinalis yokluğunda perforasyonu düşündürür.

Portal vende gaz varlığı kötü gidişin bir göstergesi olarak değerlendirilir ve önceleri cerrahi müdahale endikasyonu olarak değerlendirilse de yeni veriler bu varsayımları desteklememektedir. Yüz doksan dört hastanın alındığı bir prospektif çalışmada portal ven gazı olan ve olmayan hastalar arasında sağkalım açısından fark bulunmamıştır. Ayrıca portal ven gazı olan bebeklerden medikal tedavi uygulananların sağkalımı cerrahi tedavi uygulananlara göre daha yüksek saptanmıştır (37).



Şekil 4. Nekrotizan enterokolitli hastanın ayakta batın grafisinde pnömoperitoneum görünümü (Dr. Ayşegül Zenciroğlu arşivi)

Radyolojik bulgular yaşa göre değişkenlik gösterebilir. İmmatür bebeklerin çoğunda radyografi tanıya yardımcı olmayabilir. Bu nedenle özellikle bu bebeklerde tedavi kararı klinik bulgulara dayanmalıdır.

Batın Ultrasonografisi

Batın ultrasonografisi NEK tanısında gittikçe daha fazla kullanılmaktadır. Barsak duvarında santral ekojenik odak ve etrafında hipoekoik kenar (yalancı böbrek görüntüsü) görülmesi nekrotik barsak ya da olması yakın perforasyonun habercisidir. Ayrıca direkt grafide görülemeyen karaciğer parankimi ve portal ven içinde hava ultrasonografi ile saptanabilir. Serbest gaz, fokal sıvı koleksiyonları, azalmış barsak duvar kalınlığı daha ciddi NEK olgularında görülür (38). Renkli doppler ultrasonografi de barsak nekrozu ve perfüzyon değişikliklerini göstermede kullanılmaktadır (39). Çok ağrılı bir işlem olduğu ve yapılması gerekirse ağrıya yönelik önlemlerin alınması gerektiği unutulmamalıdır.

Kontrast enemalar, perforasyon ve peritona ekstrasözasyon yapabileceği için NEK şüphesinde kesinlikle kullanılmamalıdır.

Laboratuvar Değerlendirmesi

Nekrotizan enterokolitten şüphelenildiğinde değişiklikler nonspesifik olmakla beraber tam kan sayımı yapılmalıdır. Ancak düşük total nötrofil sayısı (<1500/microL) NEK'li hastalarda çoğunlukla saptanır ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Trombositopeni sık saptanan başka bir bulgudur ve kanamaya neden olabilir. Nekrotizan enterokolitin erken evrelerinde trombosit sayısında düşüş nekrotik barsak ve hastalıkta kötüleşme ile koreledir (1).

Koagülasyon testleri rutin önerilmez ancak trombositopenik ve kanamalı hastalarda bakılmalıdır, çünkü YDİP ciddi NEK'de sık bir bulgudur. Azalmış trombosit sayısı, uzamış protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı, azalmış faktör 5 ve fibrinojen konsantrasyonları ve artmış fibrin yıkım ürünleri ile YDİP doğrulanır.

Biyokimyasal tetkikler: Serum elektrolitleri, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin ve pH rutin olarak ölçülmelidir. Elektrolit bozuklukları nonspesiftir. Hiponatremi, (<130 mEq/L) hiperglisemi ve metabolik asidoz barsak nekrozu ve sepsis için anlamlıdır. Bazı klinisyenler seri laktat ölçümlerini hastalık progresyonu ve iyileşmenin göstergesi olan metabolik asidozu izlemek için kullanmaktadır.

Diğer bir nonspesifik bulgu da C-reaktif protein (CRP), lizozomal asit hidrolaz ve alfa₁asit glikoprotein düzeyinde artıştır (1,6).

Nekrotizan enterokolitten şüphelenildiğinde sepsis değerlendirilmesi (kan kültürü ve gerekli ise beyin omurilik sıvısı kültürü) yapılmalıdır. Çünkü sepsis ve NEK sıklıkla bir arada görülür. Kültür sonuçları antibiyotik tedavisini belirlemede kullanılabilir. Asiti olan bebeklerde parasetazol ile kültür ve gram boyama için örnek alınmalıdır. Örneklerden enterik bakterilerin izole edilmesi intestinal

perforasyon nedeni ile oluşan peritonit tanısını destekler ve uygun antibiyotik seçimi için yol göstericidir (6).

Nekrotizan enterokolitten şüphelenilen bir bebekte dışkıda gizli kan pozitifliği NEK şüphesini güçlendirebilir ancak hastalık için spesifik değildir, prematüre bebeklerde NEK olmaksızın da bulunabilir.

Bu hastalarda bulunan diğer nonspesifik bulgular artmış gaita alfa₁ antitripsin ve üriner D-laktat (karbonhidrat fermantasyon metaboliti) düzeyidir (6).

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanısında rektal kanama, abdominal distansiyon, gastrik retansiyon veya intestinal perforasyon yapan durumlar yer alır (39). Bu durumlardan NEK pnömotosis intestinalisin radyolojik bulguları ve abdominal distansiyon ve rektal kanama klinik bulguları ile ayrılır (6).

Enfeksiyöz enterit: Campylobacter, Clostridium difficile, Salmonella ve Shigella enfeksiyöz enterite sebep olabilir. Bu organizmalar dışkıdan kültürle izole edilebilir ancak NEK'teki nedensel rolü bilinmemektedir. Bazen viral enteritte de kanlı dışkılama, abdominal distansiyon ve sekonder sepsis görülebilir (6).

Obstrüksiyon yapan nedenler: Hirschsprung hastalığı, ileal atrezi, volvulus, mekonyum ileusu ve invajinasyon gibi anatomik ve fonksiyonel olarak intestinal obstrüksiyona neden olan durumlar enterokolitle sonuçlanabilir (6).

Anal fissür: Anal fissürde de rektal kanama görülebilir. Ancak prematüre bir bebekte gizli ya da aşikâr kan olması durumunda her zaman NEK'ten şüphelenilmelidir.

Neonatal apendisit: Nadir görülen ancak geç tanı almasından dolayı morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir durumdur. Hastalık bulguları NEK ile aynı olabilir ve ayırıcı ancak laparotomi ile yapılabilir.

Sepsis: Sepsis olan bebeklerde de erken dönem NEK bulgularından ayırt edilemeyecek şekilde ileus görülebilir.

İnek sütü protein alerjisi: Pretermelerde nadirdir ve nadiren yaşamın ilk altı haftasından önce görülür. Abdominal distansiyon, dışkılama sıklığında artış olabilir. İlerlemiş ciddi olgularda dışkıda kan, pnömotosis intestinalis görülebilir (40).

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken önemli durumlardan birisi de spontan intestinal perforasyon (SİP)'dur. Konunun ve ayırıcı tanının önemi nedeniyle SİP ilerde ayrıca tartışılacaktır.

Tedavi

Tıbbi tedavi NEK'ten şüphelenildiği anda acilen başlanmalıdır. Acil yaklaşım destek tedavi, antibiyotik tedavisi ve yakın laboratuvar ve radyolojik takibi kapsar.

Destekleyici tedavi ve antibiyotik tedavisi hastalığın

progresyonunun sınırlandırılmasını amaçlar. Cerrahi müdahale yapılacak olan hastalar dâhil tüm hastalara başlanmalıdır. Laboratuvar ve radyoloji hastalığın izleminde kullanılır ve klinik iyileşme veya progresyon olup olmadığını ya da cerrahi ihtiyacı gösterir (41) (Tablo 2).

Destekleyici Tedavi

Barsak enteral beslenmenin kesilmesi ile dinlendirilir. Nazogastrik sonda ile gastrointestinal dekompresyon yapılır. Nazogastrik sonda bebeğin klinik durumu düzeline, ileus geçene kadar ve abdominal radyografide pnömotosis bulgusu kaybolana kadar tutulur. Kliniğimizde nekrotizan enterokolit şüphesi olan hastaların klinik izlemlerinde karın çevresi takibini gündelik pratiğimizde kullanmaktayız. Özellikle ardışık izlemlerde artmasının yol gösterici olabilmesi nedeniyle kullanımını önermekteyiz.

Total parenteral beslenme santral venöz kateter ile yapılmalıdır. Enteral beslenmeye bebeğin klinik durumu izin verdiğinde tedricen arttırılarak geçilir.

Üçüncü boşluk kayıplarını yerine koymak için sıvı replasmanı yapılmalıdır.

Kardiyovasküler sistem (sıvı resüsitasyonu ve inotropik destek) ve respiratuvar sistem (oksijen desteği veya gerekirse mekanik ventilasyon) değerlendirilerek desteklenmelidir. Kritik bebeklerde hem respiratuvar hem kardiyovasküler sistem birlikte desteklenmelidir.

Hematolojik (YDİP) ve metabolik anormallikler (metabolik asidoz) düzeltilmelidir (41).

Antibiyotik Tedavisi

Geçtiğimiz 40 yıl boyunca; gözlemsel verilere dayanarak NEK'li yenidoğanların rutin tedavisinde antibiyotikler kullanılmaktadır (10,42).

Nekrotizan enterokolit olgularının %20-30'unda bakteriyeminin olması, peritoneal sıvı ve dokularda patojenik bakterilerin varlığı, NEK ile ilişkili mikrobiyal ajanların epidemik salgınları intraabdominal sepsis ve NEK'li deneysel hayvan modellerinde antibiyotiklerin etkinliği-

ni gösteren verilere dayanılarak; kültür için uygun örnekler alındıktan sonra; kanıtlanmış veya şüpheli NEK'lerde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

Yenidoğanlarda NEK'e %20-30 oranında bakteriyemi eşlik etmektedir. Bu nedenle geç başlangıçlı bakteriyemi etkenlerini kapsayacak ampirik tedavi başlanmalıdır. Eğer; intestinal perforasyonu düşündüren peritonit ve pnömoperitoneum varsa anaerobik etkinliğe sahip antibiyotikler tercih edilmelidir. Ancak bir retrospektif çok merkezli çalışmada; anaerobik antibakteriyel tedavi alan hastalarla kontrol gurubu karşılaştırıldığında ölüm veya intestinal striktür açısından fark izlenmemiştir. Cerrahi yapılan bebeklerde; anaerobik antimikrobiyal tedavi alan grupta ölüm daha az olmuştur. Ancak çalışmanın kurgusu ile ilgili ciddi kısıtlılıklar mevcuttur (29).

Spesifik tedavi için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Belirli bir fikir birliği yoktur ve yenidoğan yoğun bakım üniteleri arasındaki antibiyotik tedavisi NEK ilişkili patojenlere yönelik olarak çok farklıdır (42).

Ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavi kombinasyonları NEK için genellikle aşağıdaki gibi uygulanmakla birlikte burada yazılanlarla sınırlı değildir (43).

- Ampisilin, gentamisin (veya amikasin) ve metronidazol
- Ampisilin, gentamisin (veya amikasin) ve klindamisin
- Ampisilin, sefotaksim ve metronidazol
- Piperasilin-tazobaktam ve gentamisin (veya amikasin)
- Vankomisin, piperasilin-tazobaktam ve gentamisin
- Meropenem

Vankomisin, MRSA prevelansı yüksek olan merkezlerde veya ampisilin dirençli enterokok enfeksiyonlarında ampisilin yerine tercih edilebilmektedir. Gentamisin direnci olan merkezlerde amikasin gentamisin yerine kullanılabilir.

Ampirik tedaviler kan, peritoneal sıvı veya cerrahi örneklerin kültürü sonucuna göre tekrar gözden geçirilir. Eğer abdominal abse komplikasyonu gelişmemişse 10-14 günlük tedavi süresi genellikle yeterlidir.

Tablo 2. NEK tedavisi

| | |
|---------------------------------|---|
| Destekleyici tedavi | Gastrik dekompresyon Sıvı replasmanı Metabolik bozuklukların düzeltilmesi Parenteral beslenme Kardiyovasküler sistem ve respiratuvar sistemin desteklenmesi |
| Antibiyotik tedavisi | Geniş spektrumlu antibiyotik Perforasyon varsa anaerob etkinliği olan antibiyotik |
| Laboratuvar ve radyolojik izlem | Klinik seyrin izleminde ve tedaviyi yönlendirmek için gerekli |
| Cerrahi | Laparotomi Primer peritoneal drenaj |

Laboratuvar

Laboratuvar takibi bebeğin klinik durumu ve değerlendirilmesine dayanılarak yapılır. Hastalığın erken evresinde, tam kan sayımı, platelet sayısı, serum elektrolit ve kreatinin düzeyleri, kan üre azotu ve kan gazı her 12-24 saatte bir bakılmalıdır. Bazı merkezlerde laktat seviyesi de monitörize edilmektedir.

Özellikle, düşük platelet seviyesi, metabolik asidoz ve artmış kan glukozu kötüleşme veya persistan NEK ile ilişkilidir. Bu değerlerin normale dönmesi ise bebeğin durumundaki iyileşme ile ilişkilidir. Persistan anormal sonuçlar veya sonuçlarda kötüleşme ise hastanın kliniğinin aynı olduğunu ya da daha da kötüleştiğini gösterir. Trombositopeni gibi spesifik anormallikler tedaviye cevabı değerlendirmek için daha sık kan testi yapılmasını gerektirir (41).

Radyografi

Radyografik takip tanı ve hastalığın progresyonunu göstermede önemlidir. Hastalığın başlangıç aşamasında 6-12 saatte bir supin pozisyonda abdominal radyografi önerilir. Bebeğin sol yanı aşağıdayken çekilen lateral dekübit- grafiler karaciğer etrafında serbest hava olup olmadığını göstermektedir.

Eğer bebek iyileşirse, genellikle 2-3 gün içinde radyografi de düzelir ve daha az sıklıkla radyografik takip yapılır. Radyografik monitorizasyon pnömotosis düzeldiğinde ve barsak gaz paterni normale döndüğünde sonlandırılır (39).

Cerrahi Tedavi

Nekrotizan enterokolit tanısı konduğunda ya da şüphelenildiğinde, bebeğin değerlendirilmesi, tedavinin yönetimi açısından yardımcı olabilmesi ve cerrahi zamanlamasının yapılabilmesi amacıyla çocuk cerrahisi konsültasyonu yapılmalıdır. Bu bebeklerde, nekroz barsak duvarına yayıldığında ve perforasyon oluştuğunda cerrahi gerekmektedir. Abdominal radyografide pnömoperitoneum varlığında cerrahi kararı verilmelidir. Ancak; peritonit, ağır nekroz veya perforasyon radyografide serbest hava ile bulgu vermeyebilir. Sonuç olarak; klinik durumda giderek bozulma, abdominal kitle varlığı, asit veya intestinal obstrüksiyon gibi peritoniti destekleyen diğer bulgular değerlendirilmelidir (44).

Uygulanan cerrahi prosedürler; eksploratuvar laparomi ile etkilenmiş barsak bölgesinin rezeksiyonunu veya primer peritoneal drenajı (PPD) içerir. Laparotomi daha fazla uygulansa da hangi prosedürün daha etkili olduğunu kesin değildir. Kısıtlı verilere dayanarak peritoneal drenajın laparotomiye alternatif bir yöntem olduğu söylenebilir. Özellikle PPD, İDDA (ileri düşük doğum ağırlığı -

1000 gr altında) olan bebeklerde başlangıçta tercih edilen cerrahi prosedür olabilir. Çünkü yatak başında lokal anestezi ile yapılabilmektedir. Laparatomide ise hastanın genellikle ameliyathaneye transportu ve genel anestezi gerekmektedir. Aynı zamanda reanastomoz için ikinci bir cerrahi girişim gerektirebilir (45).

Komplikasyonlar

Akut komplikasyonlar

- Enfeksiyöz komplikasyonlar: sepsis, menenjit, peritonit ve abse formasyonu
- İntestinal ve ekstraintestinal kanamaya neden olan YDİP
- Respiratuvar ve kardiyovasküler komplikasyonlar: hipotansiyon, şok ve solunum yetmezliği
- Metabolik komplikasyonlar: Hipoglisemi ve metabolik asidoz (41)

Geç komplikasyonlar

Nekrotizan enterokolitin en sık rastlanan geç komplikasyonları intestinal daralma (ör: striktür oluşumu) ve kısa barsak sendromudur (41).

Darlık oluşumu: Bu durum cerrahi rezeksiyon endikasyonudur. İntestinal darlıklar tıbbi veya cerrahi olarak tedavi edilmiş bebeklerin %9-36'sında oluşur ve NEK şiddeti, pnömotosis intestinalis varlığı veya gebelik yaşı ile ilişkisizdir. İleum ve jejunum bile etkilenmiş olsa da darlıkların büyük kısmı kolonda oluşur. Darlıklar multipl bölgede olma eğilimindedirler ve tipik olarak akut epizottan 2-3 hafta sonra gelişmektedir ancak bazen 20 ay sonrasında da belirlenebilmektedir (41).

İntestinal darlık gelişen hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlar, kanlı dışkılama, büyüme geriliği ve barsak obstrüksiyonu bulguları olmaktadır.

Kontrastlı enemalar, NEK'in akut fazından 4-6 hafta sonra veya beslenme intoleransı geliştiğinde, enterostomi kapanması ve reanastomozdan önce intestinal daralma veya striktürleri saptamada kullanılmaktadır (41).

Kısa barsak sendromu NEK nedeniyle cerrahi uygulanmış olan bebeklerin %9'unda gelişmektedir. Ciddi malabsorpsiyon ile sonuçlanmaktadır (41).

Nekrotizan enterokolit, konjenital intestinal defektlerden sonra, yenidoğan başlangıçlı intestinal yetmezliğin en sık nedenidir. Bu bebekler sepsis, kolestaz ve TPN'nin uzun süre uygulaması nedeniyle olan karaciğer yetmezliği açısından risk altındadır. Bu komplikasyonları olan hastalarda intestinal ve hepatik transplantasyon hayat kurtarıcıdır.

Çok merkezli prospektif bir çalışmada NEK cerrahisi sonrası bebeklerde kısa barsak sendromu riskinin aşağıdaki faktörler varlığında arttığı gösterilmiştir (46).

- Nekrotizan enterokolit tanısının konulduğu gün parenteral antibiyotik tedavisi alıyor olması
- Doğum ağırlığının 750 gramdan düşük olması
- Nekrotizan enterokolit tanısının konulduğu gün mekanik ventilasyonda olması
- Nekrotizan enterokolit tanısından önce enteral beslenme yapılmış olması

Rezeke edilen kısa barsağın aktüel yüzdesi baz alındığında kısa barsak rezeksiyonunu, jejunostomi varlığını ve onun kullanım süresiyle ilgili kafa karıştırıcı sonuçlar vardır.

Nekrotizan enterokolitin nadir görülen diğer komplikasyonları enterosel, enterokolik fistül ve intraabdominal absedir.

Prognoz

Yenidoğan yoğun bakımındaki ilerlemeler, erken tanı ve agresif tedavi NEK'li bebeklerde prognozu iyileştirmiştir (30). Sonuç olarak, NEK'li bebeklerin yaklaşık %70-80'i hayatta kalabilmektedir. Cerrahi girişim gerektiren, daha şiddetli hastalığı olan bebeklerde mortalite oranı daha yüksektir.

İki veritabanı (National Inpatient Sample ve the Kids' Inpatient Database) analizinde %74'ü tıbbi, %26'sı cerrahi ile tedavi edilen NEK'li 20.822 bebek tanımlanmıştır (31). Cerrahi tedavi gereksinimi olan hastalar tıbbi tedavi alanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek mortalite oranı (%30,8'e %6,8), daha uzun yatış süresi (62'ye 36 gün) ve daha yüksek hastane masrafı bulunmuştur.

Çok düşük doğum ağırlıklı 188703 bebeği içeren daha geniş prospektif bir çalışmada %9 NEK ve %28 mortalite saptanmıştır (47). Bu çalışmada NEK'li hastaların %48'i tıbbi olarak tedavi edilmiş olup kalan %52'sine cerrahi müdahale yapılmıştır. Cerrahi tedavi yapılan hastalarda daha yüksek mortalite saptanmıştır. Çoklu regresyon analizleri, daha düşük doğum ağırlığı, laparotomi ve peritoneal drenajın mortalite için bağımsız belirleyiciler olduklarını göstermiştir.

Prematüritenin azalmasına bağlı azalan mortalite hızı Vermont Oxford Network tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada, Ocak 2005 ve Aralık 2006 tarihleri arasında doğan 71.808 prematüre bebeğin 250 gram aralıklarla 4 farklı ağırlık kategorisine ayrılmıştır. NEK riski ve mortalite doğum ağırlıkları ile ters orantılı olarak bulunmuştur (48).

- Doğum ağırlığı 501-750 gram – risk %12, NEK'te mortalite %42
- Doğum ağırlığı 751-1000 gram – risk %9, NEK'te mortalite %29
- Doğum ağırlığı 1001-1250 gram – risk %6, NEK'te mortalite %21

- Doğum ağırlığı 1251-1500 gram – risk %3, NEK'te mortalite %16

Düşük doğum ağırlığına ilaveten, daha küçük gebelik yaşı ve cerrahi girişimin, aşağıdaki çok merkezli retrospektif çalışmalarda prognozu etkileyebileceği gösterilmiştir.

İlk çok merkezli çalışmada, fulminan NEK'li (NEK başlangıcından sonraki ilk 48 saat içinde ölen) bebekler, fulminan hastalığı olmayan bebekler ile karşılaştırıldığında, radyografide portal vende daha fazla hava, 20ml/kg/gün'den daha fazla beslenme artışı, NEK gelişiminin ilk 48 saatinde anne sütü güçlendiricileri ile konsantrasyonlarının artırıldığı saptanmıştır. Ayrıca, hematokritin %22'nin altında olması, immatür/total nötrofil oranının 0,5'ten yüksek olması ve total lenfosit sayısının 4000/mikroL'den düşük olması mortalite ile ilişkili hematolojik parametreler olarak değerlendirilmiştir. Bu faktörlerin tek başına ya da kombinasyonları araştırılmamıştır. Diğer çalışmalarda ise portal venöz gaz görülmesinin kötü prognoz ile ilişkilendirilemeyeceği savunulmuştur (49).

Retrospektif çok merkezli bir çalışmada NEK'li yenidoğanlarda mortaliteyi etkileyen risk faktörleri olarak mekanik ventilasyon, vazopressör ajanlarla tedavi ve siyah ırk saptanmıştır. Ortalama ölüm zamanının tanıdan sonraki ilk bir gün içinde ve ölümlerin 2/3'ü NEK tanısından sonraki ilk 7 gün içinde olduğu bildirilmektedir (50).

Uzun Dönem Prognoz

Hayatta kalanların yaklaşık yarısında uzun dönem sekel izlenmemektedir. Bebeklerin %10'unda geç gastrointestinal morbidite olmaktadır. Örneğin, geniş rezeksiyon ishal veya sık barsak hareketleri ile sonuçlanabilir. Buna karşın geniş intestinal rezeksiyon yapılmayan bebeklerin çoğunda bir-on yaş arasında normal gastrointestinal fonksiyon mevcuttur. Diğer uzun dönem etkiler arasında büyüme geriliği ve nörogelişimsel bozukluklar yer almaktadır.

İngiltere'de yapılan prospektif çalışmada kanıtlanmış veya şüpheli NEK'li 209 çocuktan 119'unun prognozu NEK olmayan hastalarla karşılaştırılmış ve neonatal mortalite NEK'li hastalarda daha yüksek bulunmuştur (%25'e %4). Yedi yaşında, NEK'ten sağ kalan 157 hastanın 119'undan alınan verilere göre, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (n=6496) fonksiyonel bozulma oranının daha yüksek olduğu (%56'ya %40) bulunmuştur. Antenatal ve neonatal faktörler göz önünde bulundurularak yapılan analizlerde NEK'li çocukların daha fazla barsak problemleri olduğu ancak kontrol grubuna göre eğitim düzeyleri ve davranış problemleri yönünden kontrol grubundan farklı olmadıkları görülmüştür (51).

Büyüme ve Nörogelişim

Özellikle cerrahi gereksinimi olan hastalarda nörogeşimsel ve büyüme açısından prognoz daha kötüdür.

National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network tarafından yapılan geniş çok merkezli bir çalışmada; cerrahi girişime gerek duyan İDDA bebekler, NEK olmayan bebekler ile karşılaştırıldığında 18-22 aylık gözlemlerde daha fazla büyüme geriliğine ve gelişim geriliğine yatkın bulunmuştur (37). Tıbbi tedavi alan oldukça düşük doğum ağırlıklı bebekler ise NEK olmayan bebekler arasında ise büyüme ve gelişim açısından anlamlı fark bulunmamıştır (52).

Yapılan iki çalışmada; NEK'li bebeklerin yaşlıları ile karşılaştırıldığında iki kat daha fazla gelişim geriliğine yatkın oldukları bulunmuştur (38,40). Nekrotizan enterokolitli bebekler serebral palsi, kognitif ve görsel bozukluklar açısından risk altındadırlar. Cerrahi olarak tedavi edilen hastaların tıbbi tedavi gören hastalara göre nörogeşimsel prognozu daha kötüdür (41).

Korunma

Nekrotizan enterokolitin sıklığını ve şiddetini en aza indirmek için yapılan araştırmalar; risk faktörlerine maruziyeti azaltmaya ve hastalıktan korumaya yönelmiştir. Anne sütünün mama ile karşılaştırıldığında NEK riskini azalttığı gösterilmiştir. Çoğu daha az desteklenen diğer koruyucu önlemler; yenidoğan yoğun bakım ünitesinin beslenme protokolünün bulunması, enteral beslenmenin tedbirli artırılması (15-30 ml/kg/gün), hipertonic formulalardan, hipertonic ilaçlardan ve intestinal mukozaya hasar veren kontrast maddelerden uzak durma ve polisteminin hızlı tedavisini içermektedir. Bu tedbirler; yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen bebeklerde rutin olarak uygulanmaktadır (53).

Anne sütü ile beslenme: Anne sütü formulalar ile karşılaştırıldığında NEK'ten korunmada en stratejik yöntemdir. Randomize kontrollü çalışmaların değerlendirdiği bir metaanalizde formula ile beslenen bebeklerde donör anne sütü ile beslenenlere göre NEK riskinin 2,8 kez arttığı gösterilmiştir (54). "National Institute of Child Health and Human Developmental NeonatalNetwork"ün bunu izleyen çalışmasında insan sütü ile beslenmenin %10 arttırıldığı durumda NEK riskinin 0,8 birim azaldığı kanıtlanmıştır (55).

Doğum ağırlığı 500-1250 gram arasında olan 207 preterm bebekte yapılan bir çalışmada sadece anne sütü alan bebekler (annesinin sütü olmadığı durumda pastörize donör sütü verilmiş) ile anne sütüne inek sütü kaynaklı güçlendiriciler eklenmiş ya da annenin sütü olmadığı için preterm maması ile beslenen bebekler karşılaştırılmıştır. Sa-

dece anne sütü alan grupta NEK oranı düşük bulunmuştur (%6'ya %16). Sadece anne sütü alan NEK'li 8 bebekten ikisinin cerrahi ihtiyacı olurken; inek sütü ürünleri ile beslenen NEK'li 11 bebeğin yedisinin cerrahi ihtiyacı olmuştur. Bu çalışma aşırı preterm bebeklerde anne sütü kullanımının, inek sütü bazlı beslenmeyle karşılaştırıldığında önemli ölçüde yarar sağladığını göstermiştir (56).

Sadece anne sütü ile beslenme NEK oranını azaltmaktadır. Bu nedenle, birçok merkezde anne sütü yok ise; pastörize donör sütü kullanılmaktadır. Bu yaklaşım 2012 Amerikan Pediatri Akademisi beslenme politikası olarak kabul görmüştür (57). Ülkemizde de anne sütü bankacılığı konusunda çalışmalar olmakla birlikte henüz işlerlik kazanamamıştır.

İlk beslenme zamanı: Minimal enteral beslenme için en uygun zaman belirlenmemiştir ve NEK ile bağlantısı halen belirsizliğini korumaktadır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sistematik incelemelerinde elde edilen veriler postnatal ilk 96 saatte beslenmeye başlamanın yararlı veya zararlı etkileri açısından yetersizdir (24). Erken ve geç enteral beslenmeyi karşılaştıran bir diğer sistematik incelemede beslemeye geç başlamanın (postnatal dördüncü saatten sonra) NEK riskini azaltmadığını gösterilmişse de, ancak erken başlanan enteral beslenme ile karşılaştırıldığında daha uzun sürede tam enteral beslenmeye geçişe neden olduğu belirtilmiştir (21).

Probiyotikler: Probiyotikler, barsaklarda kolonize olan nonpatojenik canlı mikrobiyal ürünlerdir. Probiyotik kullanımı prematüre bebeklerde NEK'ten korunmada ümit vadeden bir yöntem gibi görünmektedir (58). Ancak probiyotik tedavinin yararlarını gösteren veriler tutarsızdır. Ayrıca standardize edilmiş bir yaklaşım bulunmamaktadır.

Kullanılan probiyotik mikroorganizmalar sıklıkla Lactobacillus, Bifidobacterium, Streptococcus salivarius ve Saccharomyces boulardii içermektedir. Yenidoğanlarda probiyotik kullanımının NEK insidansını azaltmasında rol aldığı düşünülen mekanizmalar aşağıda sıralanmıştır (59).

- Barsak bariyer fonksiyonunun onarılması
- İmmün sistem modülasyonu
- Patojenik bakteriler tarafından epitelyalinvazyon ve büyümenin engellenmesi

Randomize kontrollü çalışmalar probiyotik kullanımının NEK oranını azalttığını göstermiştir. Yeni bir çalışmada sadece Lactobacillus ve/veya Bifidobacterium kombinasyonu ile tedavi alan 37 haftanın ve 1500 gramın altındaki preterm bebeklerde yapılmış olan bir çalışmada probiyotik alan bebeklerde kontrol grubuna göre ağır NEK (evre 2 ve daha ağır) gelişimi insidansı ve mortalite hızı

daha düşük bulunmuş nozokomial sepsis oranları arasında fark bulunmamıştır (59).

Başka bir çalışmada probiyotik alan ve almayan grupta; büyüme, nörogelişimsel ve algısal gelişimde üç yıllık takiplerde fark bulunmamıştır (60,61). Ancak bir çalışmada probiyotik alan grupta artmış sepsis riskinin olduğu gösterilmiştir (61). Buna ilave olarak *Bifidobacterium longum* bakteriemisi olan iki preterm bebek olgusu yayımlanmıştır. Bu olgulardan izole edilen mikroorganizmaların genomik yapılarının hastalara NEK'ten korumak için verilen probiyotiklerle uyumlu olduğu gösterilmiştir (62).

Probiyotik tedavi NEK'te azalma sağlamasına rağmen, çeşitli ticari preparatlar arasında doz, içerik, biyolojik aktivite farkı açısından dikkatli olunmalıdır. Bir preparat ile elde edilen sonuçlar diğer preparatlara genellenmemelidir. Probiyotik tedavi yararlı bulunsa da en uygun tür ve doz belirlenmemiştir. Çünkü klinik çalışmalarda farklı probiyotikler kullanılmıştır ve çalışmalardaki probiyotik tedavinin dozu, süresi, başlanma zamanı farklıdır. Yapılan çalışmalar daha matür bebeklerde yapılmıştır. NEK için daha hassas bir popülasyon olan ÇDDA bebeklerde ise veriler sınırlıdır. Ayrıca *bifidobacteria* ve *lactobacillus* türleri, ÇDDA'lı bebeklerin sepsislerinin etiolojisini belirlemede kültüre edilemezler çünkü anaerobik metodların kullanılması gerekmektedir. Bu nedenle; bu koloniler ve sistemik enfeksiyonlar arasındaki ilişki hala netleştirilememiştir (57). Sonuç olarak; prematür bebekler için (özellikle ÇDDA'lı yenidoğanlar) en etkili ve güvenilir rejim (bakteriyel koloni, doz, zamanlama, tedavi süresi ve anne sütü ya da pastörize donör sütü ile kombinasyon gibi) bulunana kadar probiyotiklerin kullanımı sınırlıdır. Daha detaylı analizler ve yarar/zarar tespitleri preterm bebeklerde probiyotik tedavinin rutin kullanıma geçebilmesi için gerekmektedir. Aynı zamanda ürünlerin imalatı ve düzenlenmesinde sıkı kriterlerin olması gerekmektedir (57). Şu anki bilgilerimiz doğrultusunda prematüre bebeklerde NEK'ten korunma amacıyla probiyotiklerin rutin kullanımı önerilmemektedir.

İmmünglobulinler: Oral immünglobulinler proinflamatuar sitokinlerin salınımını inhibe ederek NEK olasılığını azaltabilirler (57). Ancak verilere göre NEK'i azaltmada ters yönde etkileri olduğu gösterilmiştir.

Randomize bir çalışmada; anne sütündeki miktarlara eşdeğer ölçüde oral IgA ve IgG uygulanmasının formula mama ile beslenen prematüre bebeklerde kontrol gurubuna göre NEK insidansını azalttığı gösterilmiştir (%0 ve %7) (57). Ancak bunun tersi olarak diğer veriler ise immünglobulinlerin NEK riskini azaltmadığını göstermektedir. Beş çalışmanın alındığı bir metaanalizde (yukarı bahsi geçen çalışmayı da içeren); IgG veya IgG/IgA kombinasyonunun

oral uygulanmasının kesin NEK, şüpheli NEK, cerrahi ihtiyacı ve NEK nedeniyle ölüm insidansını azaltmadığı gösterilmiştir. Günümüzdeki mevcut verilere bakıldığında; tedavinin yararını gösteren kanıtların yetersiz olması nedeniyle immünglobulin tedavisi kullanılmamalıdır (63).

Besinsel destek: Çeşitli besin takviyeleri, NEK oranını azaltıp azaltmadığını görebilmek için profilaktik olarak kullanılmıştır. Ancak veriler kısıtlıdır ve NEK'ten korunmak için bu ürünlerin kullanımını desteklememektedir.

En çok önerilen nutrisyonel destek laktoferrindir. *Laktoferrin*; bir demir bağlayıcı glikoprotein olup memelilerin enfeksiyonlara karşı doğal savunma mekanizmalarından biridir. Kolosturum, anne sütü, gözyaşı ve tükürükteki en fazla bulunan whey proteindir. Literatürde oral laktoferrin profilaksisi alan preterm bebeklerde plasebo gurubuna göre daha düşük NEK riskinin olduğu yayımlanmıştır. Oral laktoferrin ve probiyotik ajanların kombinasyonunda da yine azalmış risk söz konusudur. Yan etki rapor edilmemiştir (64). Preterm bebeklerde NEK'i azaltmak için profilaktik laktoferrin kullanımının maliyet etkin ve güvenli olup olmadığını araştırmak amacıyla geniş bir klinik çalışma başlatılmıştır (65). Çalışmaların daha başlangıç safhasında olması ve bulguların kalitesinin yetersiz olması nedeniyle; çok merkezli daha büyük çalışmalar yapılabileceği kadar NEK'i önlemede laktoferrinin rutin kullanımını önerilmemektedir.

Arginin ve Glutamin Kullanımı

Arginin: Literatürde 34 haftanın altındaki preterm bebeklerde NEK insidansını azaltmada arginin desteği ile plasebo verilen gurubun karşılaştırıldığı iki çalışmanın alındığı metaanalizde, arginin desteğinin koruyucu olduğu belirlenmiştir. Her iki grup arasında nörogelişimsel bulgularda fark olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte; veriler NEK'ten korunmak amacıyla arginin desteği önermek için yetersizdir. Buna ilave olarak total parenteral nutrisyon alan bebeklere arginin zaten verilmektedir (66).

Glutamin: Randomize çok merkezli bir çalışmada, doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan 721 preterm bebeğe parenteral olarak verilen glutamin desteğinin NEK oranını azalttığına dair bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (67).

Sonuç olarak glutamin ve arginin NEK'ten koruma amacıyla rutinde verilmemelidir. Glutamin veya argininin NEK'ten korumada etkili olduğunu kanıtlamak için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Diğer besinsel takviyeler için hayvan çalışmaları vardır.

En çok umut vadeden bileşenler insan sütündeki oligosakkaritlerdir. Hayvanlardaki NEK modellerinde,

anne sütü ve anne sütü oligosakkaritleri ile desteklenmiş formüller intestinal hasardan korunurken, sentetik oligosakkarit içeren veya içermeyen formüller intestinal hasarı önleyememektedir (68).

Poliansatüre yağ asitleri, eritropetin (EPO), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve asetilhidrolaz gibi insan sütündeki diğer bileşenler NEK'ten korunmada koruyucu rol almaktadır (57).

Diğer Stratejiler

H2 Blokörlerinin kullanımından kaçınma: Mide asidi ile oluşturulan doğal gastrointestinal bağışıklık NEK'e neden olan enfeksiyöz ve inflamatuvar kaskadın engellenmesinde önemli olabilir. Simetidin, ranitidin ve famotidin gibi H2 blokörleri gastrik asiditeyi baskılayarak NEK riskini arttırmaktadır. Bu ilişki; NICHHD yenidoğan araştırma ağı tarafından kanıtlanmıştır. Bu çalışmada 11.072 ÇDDA bebek arasında 1998-2001 yılları arasında NEK insidansının %7.1 olduğu, NEK'li bebeklerin kontrol grubuna göre daha fazla H2 antagonisti aldıkları saptanmıştır (35).

Sonuç olarak, çok düşük doğum bebeklerde H2 blokör kullanımından mümkünse kaçınılmalıdır.

Uzun süreli ampirik antibiyotik kullanımından kaçınma: Gastrointestinal kanalın bakteriyel kolonizasyonu uzamış ampirik antibiyotik tedavisi ile değiştirilebilir. Bunun sonucunda NEK riski artar. NICHHD tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada 5693 ÇDDA bebekte bu ilişki desteklenmiştir. Yenidoğanların %96'sının ampirik antibiyotik tedavisi almış olduğu ve antibiyotik tedavisinin ortalama süresi 5 gün olduğu saptanmıştır. Beş günden uzun süren ampirik antibiyotik kullanımı eğer antibiyotik başlangıç günü ilk üç gün içindeyse artmış NEK ve ölüm riski ile orantılı bulunmuştur (%61'e karşı %51). Antibiyotiğin fazladan kullanıldığı her fazladan bir gün için NEK veya ölüm riski daha da artmaktadır. Pozitif kültür saptanmamasına rağmen uzamış antibiyotik tedavisi alan hastaların gebelik yaşlarının, doğum ağırlıklarının, APGAR skorlarının daha düşük olduğu, zenci ırktan oldukları ve membran rüptüründen 24 saat sonra doğmuş oldukları görülmüştür (27).

Tek merkezde yapılan bir retrospektif olgu-kontrol çalışmasında benzer sonuçlara varılmıştır. Bu çalışmada antibiyotik maruziyet süresi ve NEK gelişimi arasında ilişki bulunmuştur. Antibiyotik tedavi süresi 10 günden uzun olduğunda NEK riskinde 3 kat artış olduğu görülmüştür (26).

Otörler steril kültür sonuçlarının, çok küçük bebeklerden kan kültürü için gerekli kan volümünün, alınmasının sağlanamayabileceğinden güvenilir olmayabileceğini kabul etmektedir. Ancak yine de bu bulgular; steril kültür sonuçları olan bebeklerde NEK ve ölüm riskini azaltmak için an-

tibiyotik tedavi süresinin kısıtlı tutulmasını önermektedir.

SPONTAN İNTESTİNAL PERFORASYON

Yenidoğanın spontan intestinal perforasyonu (SİP) izole bir perforasyondur ve tipik olarak terminal ileumda görülür. NEK ile benzer şekilde primer olarak ÇDDA ve İDDA bebeklerde görülür. Ancak NEK'ten farklı bir antitedir ve prematüre bebeklerin en ciddi gastrointestinal komplikasyonudur. Risk ÇDDA bebeklerde % 2-3'ü, İDDA bebeklerde ise yaklaşık %5'dir. Ortalama görülmeye başlama yaşı 25-27 hafta, ortalama vücut ağırlığı ise 670-973 gramdır. Erkeklerde kızlara göre daha fazla görülür (69).

Risk Faktörleri

Premaürite SİP için bilinen tek kesin risk faktörüdür. Antenatal dönemde ciddi koryoamniyonit de bir risk faktörü olarak bildirilmektedir. Onaltı prematüre bebeğin alındığı bir olgu kontrol çalışmasında SİP olan hastalarda kontrol grubuna göre daha ciddi koryoamniyonit (%40'a %12) saptanmış ve SİP olan bebeklerin annelerinin doğumdan önce daha fazla antibiyotik aldığı belirlenmiştir (70). Glukokortikoidlerin ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların antenatal kullanımının SİP riskini artırdığı varsayılsa da bu ilişkiyi gösteren yeterli veri yoktur. Postnatal dönemde glukokortikoidlere maruziyet SİP riskini artırır. Dört çalışmanın alındığı bir metaanalizde bronkopulmoner displazi profilaksisi için deksametazon verilmiş ÇDDA'lı bebeklerin kontrol grubuna göre artmış SİP riskine sahip olduğu gösterilmiştir (71).

Daha önce indometazin kullanımının SİP riskini artırdığı bildirilse de son yayınlar bu birlikteliği desteklemektedir (72,73).

Patoloji

Spontan intestinal perforasyon tipik olarak terminal ileumda görülür ancak jejunum ve kolonda da perforasyon bildirilmiştir (69). Perforasyon alanında sınırları belirgin fokal hemorajik nekroz görülür (74). Perforasyon bölgesinin proksimal ve distalindeki barsak bölümleri ise normal görünümündedir.

Patogenez

Hastalık patogenezini tam olarak bilinmemektedir. Perforasyon alanında muskularis proprianın incelenmesi veya yokluğu birçok olguda gösterilmiştir ancak patogenez ile ilişkili olup olmadığı net değildir (69,74-77). Bir hayvan çalışmasında nitrik oksit sentetazı etkisizleştirilmiş farede indometazin ve/veya deksametazon maruziyeti sonrası ileal perforasyon gösterilmiştir. Nekrotizan enterokolit ve SİP gelişmiş preterm bebeklerin serum ve barsak dokusunda immün regülatuar protein ekspresyonlarının incelendiği ça-

lışmada inflamasyon için gen ekspresyonunun, angiogenezin, doku iyileşmesinin ve apoptozun NEK ve SİP grubunda belirgin derecede farklı olduğu görülmüştür. İnterlökin 6, anjiopoetin-2, soluble interlökin-1 reseptör ve solubleü-rokinaz tip plazminojen aktivatör reseptör NEK grubunda belirgin olarak fazla ölçülmüştür. İmmün sistemdeki bu anormal upregülasyon SİP ve NEK'teki mortalite ve morbiditede görülen farklılıkları açıklayabilir (78).

Klinik

Nekrotizan enterokolit ve SİP önemli mortalite ve morbidite ile sonuçlanır. İki durumun yönetiminin farklı olması nedeni ile NEK ve SİP ayrımının yapılması önemlidir. Erken dönemde ayırıcı tanının yapılması mortalite ve morbiditeyi azaltır. Spontan intestinal perforasyon genellikle hayatın ilk haftasında prezente olurken, NEK ilk haftadan sonra bebek genellikle beslenmeye başladıktan sonra görülür. Spontan intestinal perforasyonda fizik muayenede abdominal distansiyona mavimsi renk değişikliği eşlik eder. Abdominal görüntüleme pnömoperitoneum görülebilir ancak NEK'in radyolojik bulguları olan pnömotizis intestinalis veya portal vende gaz yoktur. Bazı SİP hastalarında grafide hiç barsak gazı görülmez (69) (Tablo 3).

Spontan intestinal perforasyon gelişmiş birçok olgu serisinde perforasyonun görülme yaşı sıfır ile 15 gün arasında değişmektedir ve ortalama yedi gün olarak saptanmıştır. Pediatric Medical Group tarafından yapılan bir analizinde SİP'nun NEK'e göre daha erken dönemde prezente ol-

duğu görülmüştür (ortalama yedi güne karşı 15 gün) (79).

Spontan intestinal perforasyon gelişmiş bebekler akut abdominal distansiyon ve hipotansiyon ile belirti verirler. Abdominal distansiyon genellikle abdominal duvarda eritem, krepitasyon ve indurasyon gibi NEK'de görülen belirtiler olmaksızın ortaya çıkar. Abdominal duvarda mavimsi siyah renk değişikliği tipik olarak SİP olgularında görülmesine karşılık NEK'de görülmez. Bu renk değişikliği kasıklara ve erkek bebeklerde skrotuma yayılabilir. Birçok olguda SİP ile koagülaz negatif stafilkoklar veya Kandida albicans kaynaklı sepsis birlikteliği gösterilmiştir. Sepsis morbidite ve mortalitenin majör nedeni olabilir ancak enfeksiyonun perforasyondan önce mi olduğu yoksa perforasyonun sonucu mu olduğu net değildir (69).

Laboratuvar

Spontan intestinal perforasyonda laboratuvar testleri nonspesifiktir ve tanıya yararlı değildir. Lökositoz hastaların çoğunda vardır. Serum alkalin fosfataz ve bilirubin genellikle artmıştır. Trombosit sayısı ve hematokritte düşüş olabilir (69).

Tanı

Spontan intestinal perforasyon tanısı hayatın ilk 10 günündeki prematüre bebekte klinik bulgulara dayanır. Görüntüleme çalışmaları tanının desteklenmesinde ve NEK ile ayrımının yapılmasında faydalıdır. Spontan intestinal perforasyon tanısı operasyon sırasında izole barsak per-

Tablo 3. NEK ve SİP ayırıcı tanısı

| | NEK | SİP |
|----------------------|---|--|
| Prezentasyon | İlk Haftadan sonra | Yaşamın ilk haftası |
| Fizik muayene | Abdominal distansiyon Abdominal duvarda eritem | Abdominal distansiyon Mavimsi mor renk değişikliği Gastrik retansiyon |
| Laboratuvar | Lökositoz Trombositopeni Metabolik asidoz Elektrolit bozuklukları | Nonspesifik Lökositoz |
| Radyoloji | Dilateanslar Anormal gaz paterni (ileus) Pnömotizis intestinalis Pnömooperitoneum Portal vende hava | Pnömooperitoneum Abdomende gaz olmaması Serbest sıvı |
| Tedavi | Destek tedavi Antibiyotik tedavisi Cerrahi tedavi Barsak rezeksiyonu PPD | Destek tedavi Antibiyotik tedavisi Cerrahi tedavi Barsak rezeksiyonu PPD |

forasyonu ve bunun dışındaki barsak alanlarının histopatolojik olarak normal olduğunun gösterilmesiyle konulur. Pnömooperitoneum hastaların %30-50'sinde görülür. Abdomende gaz olmaması görülebilir ancak tipik bir bulgu değildir, bu olgularda batın ultrason faydalı olabilir ve serbest sıvıyı gösterebilir (69).

Tedavi

Nekrotizan enterokolit ile SİP ayrımının yapılması tedavi başlanması açısından da önemlidir. Spontan intestinal perforasyonun kesin tedavisi cerrahi tedavidir. Geleneksel yöntem ekspluatuar laparotomi ve barsak rezeksiyonudur, alternatif yöntem ise primer peritoneal drenajdır (PPD). Yatak başında yapılabilmesi, genel anestezi ve laparotomi gerektirmemesi PPD'in avantajlarıdır (69,72,73).

Tedavide bu iki cerrahi prosedürü karşılaştıran randomize kontrollü çalışma yoktur. Olgu sunumlarında PPD'in genellikle hem stabilize edici hem kesin tedavi olarak kullanıldığı bildirilmiştir ayrıca hastaların çoğunda başka bir cerrahi girişime ihtiyaç olmamıştır (74-76). Primer peritoneal drenaj tedavisinin NEK ve SİP olgularında karşılaştırılması ile ilgili bir derlemede iki grup arasında fayda ve mortalite açısından fark olmadığı saptanmıştır (77). Primer peritoneal drenaj tekniğinde abdomene bir dren yerleştirilerek intestinal içerik ve mekonyum drenajı izlenir. Dren bölgesinden intestinal içerik ve mekonyum drenajı olmadığında dren tamamen çıkana kadar günlük olarak izlenir. Bu işlem sonrası laparotomi gereken durumlar dren çıkarıldıktan sonra serbest havanın tekrar birikmesi ve devam eden sepsis (perfore barsak bölümünün iyileşmediğini gösterir), persistan intestinal drenaj ile birlikte olan ve birkaç hafta boyunca kapanmayan fistül, perforasyon alanında adezyon ve daha çoğunlukla striktüre bağlı oluşan barsak obstrüksiyonudur (77).

Spontan intestinal perforasyon gelişen hastaların mortalite oranları perforasyon gelişmiş ya da cerrahi olarak tedavi edilmiş NEK gelişen hastalara göre daha düşüktür, sağkalım oranları son otuz yılda %64'lerden %90'a kadar artmıştır (80-82). "National Institute of Child And Human Development" tarafından yapılan 2000-2005 yılları arasında başvuran 9507 İDDA'lı bebekten 472'si cerrahi tedavi uygulanmış NEK, 282'si ise SİP olguları olduğu bir retrospektif çalışmada taburculuk öncesi mortalite cerrahi uygulanmış NEK, SİP ve NEK veya SİP olmayan olgularda sırasıyla % 54, %39 ve %22 saptanmıştır (78). The Vermont Oxford Network tarafından ÇDDA'lı bebekler ile yapılan bir çalışmada laparotomi ile doğrulanmış SİP ve NEK mortalite oranları sırasıyla %19 ve %38 bulunmuştur. Her iki gruptaki mortalitenin

doğum ağırlığının artmasıyla azalmaktadır (69).

Spontan intestinal perforasyon ve NEK gelişen hastalar ölüm ve nörogelişimsel bozukluk için benzer risklere sahip gibi görünmektedir (69,78). National Institute of Child And Human Development çalışmasında NEK, SİP ve kontrol grubu için ölüm ve nörogelişimsel bozukluk sırasıyla %82, %79 ve %53 oranında görülmüştür. Hayatta kalan SİP ve cerrahi uygulanmış NEK'li olguların nörogelişimsel bozukluk oranlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca SİP olgularının prematüre retinopatisi ve periventriküler lökomalazi riskinin kontrol grubuna göre artmış olduğu saptanmıştır (83).

Nekrotizan enterokolit ve SİP benzer iki durum olmakla beraber etyoloji, klinik ve laboratuvar bulgular ve tedavi yaklaşımında farklılıklar mevcuttur. Mortalite ve morbiditenin artmaması için zamanında ayırıcı tanının yapılması önemlidir.

Özetle; yenidoğan bebeklerde görülen en önemli edinsel gastrointestinal sistem hastalığı olan nekrotizan enterokolit için prematürite en önemli risk faktörüdür. Erken tanı ve tedavi ile sağkalım oranlarının artmasına rağmen özellikle ÇDDA'lı bebeklerde halen önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olması nedeniyle önemini korumaktadır. Prematüreliliğin önlenmesi, anne sütü ile beslenme, korioamniyonit ve neonatal enfeksiyonların önlenmesi, trofik beslenme ve uygun antenatal uygun maternal steroid kullanımı NEK'in önlenmesi için önemli görünmektedir. Probiyotik tedavisi ile ilgili ümit verici veriler olmasına karşın doz, zamanlama, tedavi süresi, bakteriyel koloni ile ilgili yeterli veri henüz mevcut değildir. Spontan intestinal perforasyon ile nekrotizan enterokolitin ayırıcı tanısının yapılması, özellikle tedavilerinin farklılık göstermesi nedeniyle önemlidir.

Kaynaklar

1. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatr, Clin North Am* 1996; 43:409.
2. Kosloske AM. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 396:2.
3. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002; 110:143.
4. Sankaran K, Puckett B, Lee DS, et al. Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units. *J PediatrGastroenterolNutr* 2004; 39:366.
5. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996-1997. *Pediatrics* 2000; 106:1070.
6. Schanler RJ. Clinical features and diagnosis of necrotizing enterocolitis in newborns. In: *UpToDate, Abrams SA Nov 13 2015*
7. Ostlie DJ, Spilde TL, St Peter SD, et al. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. *J PediatrSurg* 2003; 38:1039.

8. Lambert DK, Christensen RD, Henry E, et al. Necrotizing enterocolitis in term neonates: data from a multihospital health-care system. *J Perinatol* 2007; 27:437.
9. Short SS, Papillon S, Berel D, et al. Late onset of necrotizing enterocolitis in the full-term infant is associated with increased mortality: results from a two-center analysis. *J Pediatr-Surg* 2014; 49:950.
10. Kliegman RM, Walker WA, Yolken RH. Necrotizing enterocolitis: research agenda for a disease of unknown etiology and pathogenesis. *Pediatr Res* 1993; 34:701.
11. Holman RC, Stoll BJ, Clarke MJ, Glass RI. The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. *Am J Public Health* 1997; 87:2026.
12. Morriss FH Jr, Moore M, Gibson T, West MS. Motility of the small intestine in preterm infants who later have necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990; 117:S20.
13. Bauer CR, Morrison JC, Poole WK, et al. A decreased incidence of necrotizing enterocolitis after prenatal glucocorticoid therapy. *Pediatrics* 1984; 73:682.
14. Halac E, Halac J, Bégué EF, et al. Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis: a controlled trial. *J Pediatr* 1990; 117:132.
15. Clark DA, Miller MJ. Intraluminal pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990; 117:S64.
16. Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD001241.
17. Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12:CD001970.
18. La Gamma EF, Browne LE. Feeding practices for infants weighing less than 1500 G at birth and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994; F:271.
19. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C, et al. Feeding strategies for premature infants: randomized trial of gastrointestinal priming and tube-feeding method. *Pediatrics* 1999; 103:434.
20. Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD000504.
21. Hunter CJ, Upperman JS, Ford HR, Camerini V. Understanding the susceptibility of the premature infant to necrotizing enterocolitis (NEC). *Pediatr Res* 2008; 63:117.
22. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001; 291:881.
23. Patel RM, Denning PW. Intestinal microbiota and its relationship with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 2015; 78:232.
24. Stewart CJ, Marrs EC, Magorrian S, et al. The preterm gut microbiota: changes associated with necrotizing enterocolitis and infection. *Acta Paediatr* 2012; 101:1121.
25. Jacquot A, Neveu D, Aujoulat F, et al. Dynamics and clinical evolution of bacterial gut microflora in extremely premature patients. *J Pediatr* 2011; 158:390.
26. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2011; 159:392.
27. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009; 123:58.
28. Stuart RL, Tan K, Mahar JE, et al. An outbreak of necrotizing enterocolitis associated with norovirus genotype GII.3. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:644.
29. Lin PW, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis. *Lancet* 2006; 368:1271.
30. Warner BB, Ryan AL, Seeger K, et al. Ontogeny of salivary epidermal growth factor and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2007; 150:358.
31. Schanler RJ. Pathology and pathogenesis of necrotizing enterocolitis in newborns. In: *UpToDate, Abrams SA Jan 18 2016*
32. Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. *Pediatrics* 2012; 129:529.
33. Stritzke AI, Smyth J, Synnes A, et al. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98:F10.
34. Keir AK, Wilkinson D. Question 1 * do feeding practices during transfusion influence the risk of developing necrotizing enterocolitis in preterm infants? *Arch Dis Child* 2013; 98:386
35. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; 117:e137.
36. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics* 2012; 129:e298.
37. Sharma R, Tepas JJ 3rd, Hudak ML, et al. Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2005; 40:371.
38. Muchantef K, Epelman M, Darge K, et al. Sonographic and radiographic imaging features of the neonate with necrotizing enterocolitis: correlating findings with outcomes. *Pediatr Radiol* 2013; 43:1444.
39. Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, et al. Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color Doppler US. *Radiology* 2005; 235:587.
40. Gordon PV, Swanson JR, Attridge JT, Clark R. Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria? *J Perinatol* 2007; 27:661.
41. Schanler RJ. Management of necrotizing enterocolitis in newborns. In: *UpToDate, Abrams SA Oct 15 2015*
42. Brook I. Microbiology and management of neonatal necrotizing enterocolitis. *Am J Perinatol* 2008; 25:111.
43. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50:133.
44. Tepas JJ 3rd, Sharma R, Leaphart CL, et al. Timing of surgical intervention in necrotizing enterocolitis can be determined by trajectory of metabolic derangement. *J Pediatr Surg* 2010; 45:310.
45. Rao SC, Basani L, Simmer K, et al. Peritoneal drainage versus laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD006182.
46. Duro D, Kalish LA, Johnston P, et al. Risk factors for intestinal failure in infants with necrotizing enterocolitis: a Glaser Pediatric Research Network study. *J Pediatr* 2010; 157:203.32.

47. Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg* 2014; 218:1148.
48. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg* 2009; 44:1072.
49. Lambert DK, Christensen RD, Baer VL, et al. Fulminant necrotizing enterocolitis in a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2012; 32:194.
50. Clark RH, Gordon P, Walker WM, et al. Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2012; 32:199.
51. Pike K, Brocklehurst P, Jones D, et al. Outcomes at 7 years for babies who developed neonatal necrotising enterocolitis: the ORACLE Children Study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97:F318.
52. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005; 115:696.
53. Karagol BSI, Zenciroglu A, Okumus N, Polin RA. Randomized controlled trial of slow vs rapid enteral feeding advancements on the clinical outcomes of preterm infants with birth weight 750-1250g. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013 Mar; 37(2):223-8.
54. Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4:CD002971.
55. Meinen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, et al. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol* 2009; 29:57.
56. Cristofalo EA, Schanler RJ, Blanco CL, et al. Exclusive human milk vs preterm formula: Randomized trial in extremely preterm infants. *Pediatr Res* 2011; 70:4.
57. Schanler RJ. Prevention of necrotizing enterocolitis in newborns. In: *UpToDate*, Abrams SA Oct 07 2015
58. Dilli D, Aydin B, Fettah ND, et al. The prope-savestudy: effects of probiotics and prebiotics alone or combined on necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2015; 166:545.
59. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4:CD005496.
60. Lin HC, Hsu CH, Chen HL, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008; 122:693.
61. Chou IC, Kuo HT, Chang JS, et al. Lack of effects of oral probiotics on growth and neurodevelopmental outcomes in preterm very low birth weight infants. *J Pediatr* 2010; 156:393.
62. Bertelli C, Pilonel T, Torregrossa A, et al. Bifidobacterium longum bacteremia in preterm infants receiving probiotics. *Clin Infect Dis* 2015; 60:924.
63. Foster J, Cole M. Oral immunoglobulin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm and low birthweight neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD001816.
64. Pammi M, Abrams SA. Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2:CD007137.
65. ELFIN Trial Investigators Group. Lactoferrin immunoprophylaxis for very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98:F2.
66. Mitchell K, Lyttle A, Amin H, et al. Arginine supplementation in prevention of necrotizing enterocolitis in the premature infant: an updated systematic review. *BMC Pediatr* 2014; 14:226.
67. Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, et al. Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2004; 113:1209.
68. Jantscher-Krenn E, Zherebtsov M, Nissan C, et al. The human milk oligosaccharide disialyllacto-N-tetraose prevents necrotizing enterocolitis in neonatal rats. *Gut* 2012; 61:1417.
69. Kim E, MD, Brandt M MD Spontaneous intestinal perforation of the newborn In: *UpToDate* Garcia-Prats J, MD
70. Ragouilliaux CJ, Keeney SE, Hawkins HK, Rowen JL. Maternal factors in extremely low birth weight infants who develop spontaneous intestinal perforation. *Pediatrics* 2007; 120:e1458.
71. Wadhawan R, Oh W, Vohr BR, et al. Spontaneous intestinal perforation in extremely low birth weight infants: association with indometacin therapy and effects on neurodevelopmental outcomes at 18-22 months corrected age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98:F127.
72. Gordon PV, Young ML, Marshall DD. Focal small bowel perforation: an adverse effect of early postnatal dexamethasone therapy in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2001; 21:156.
73. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, et al. Adverse effects of early dexamethasone in extremely-low-birth-weight infants. *National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. N Engl J Med* 2001; 344:95.
74. Gordon P, Rutledge J, Sawin R, et al. Early postnatal dexamethasone increases the risk of focal small bowel perforation in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 1999; 19:573.
75. Kelleher J, Salas AA, Bhat R, et al. Prophylactic indomethacin and intestinal perforation in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2014; 134:e1369.
76. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001; 344:1966.
77. Paquette L, Friedlich P, Ramanathan R, Seri I. Concurrent use of indomethacin and dexamethasone increases the risk of spontaneous intestinal perforation in very low birth weight neonates. *J Perinatol* 2006; 26:486.
78. Holland AJ. Comment on Kubota et al.: focal intestinal perforation in extremely-low-birth-weight neonates: etiological consideration from histological findings. *Pediatr Surg Int* 2008; 24:387.
79. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, et al. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol* 2003; 23:278.
80. Baird R, Puligandla PS, St Vil D, et al. The role of laparotomy for intestinal perforation in very low birth weight infants. *J Pediatr Surg* 2006; 41:1522.
81. Blakely ML, Gupta H, Lally KP. Surgical management of necrotizing enterocolitis and isolated intestinal perforation in premature neonates. *Semin Perinatol* 2008; 32:122.
82. Cass DL, Brandt ML, Patel DL, et al. Peritoneal drainage as definitive treatment for neonates with isolated intestinal perforation. *J Pediatr Surg* 2000; 35:1531.
83. Attridge JT, Herman AC, Gurka MJ, et al. Discharge outcomes of extremely low birth weight infants with spontaneous intestinal perforations. *J Perinatol* 2006; 26:49.