

Nekrotizan Enterokolit Patogenezinde Yeni Görüşler

NEW THOUGHTS ABOUT PATHOGENESIS
OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS

Rahmi ÖRS*

*Yrd.Doç.Dr. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri ABD, ERZURUM

ÖZET

Nekrotizan enterokolit (NEC) önemli bir yenidoğan sağlığı problemidir. Bugün bu hastalığın patogenezi hala tam olarak açıklanamamıştır. Bu makalede literatür ışığında NEC'in patogenezi hakkındaki yeni yaklaşımlar özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Nekrotizan enterokolit, yenidoğan, patogenez

Türkiye Klinikleri J Med Sci 1996, 16:120-123

SUMMARY

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a significant neonatal public health problem. Pathogenesis of necrotizing enterocolitis has not yet completely been explained.

In this article, new ideas about pathogenesis of NEC were reviewed.

Key Words: Necrotizing enterocolitis, neonatal, pathogenesis

Nekrotizan enterokolit (NEC) yenidoğan döneminde özellikle prematürelde görülen tıbbi ve cerrahi bir sorundur. Yüzyılı aşkın klinik birikim ve literatürlerde modern anlamda ilk raporların yayınlandığı 1965'ten bu yana geçen yaklaşık 30 yıla rağmen hala patogenezi tam açıklanamamış, önlem tedbirleri tartışmalı, morbidite ve mortalite açısından önemli bir problemidir (1).

Bu derlemenin amacı nekrotizan enterokolit konusunda epidemiyolojik ve etiopatogenezle ilgili son bilgileri gözden geçirmektir.

Epidemiyolojik Sonuçlar: NEC insidansı zaman içinde, bölgeden bölgeye ve üniteden üniteye büyük ölçüde değişiklik gösterir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde %1-5, çok merkezli popülasyona dayalı incelemelerde 1000 canlı doğumda 0.3-2.4 (ortalama 1.3)'dür (2-5). Prematürite kuşkusuz NEC için en önemli risk faktörüdür. Hastaların %62-94'ü preterm veya çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerdir (6). NEC insidansı doğum ağırlığının ve gestasyonel yaşın azal-

ması ile ters orantılıdır (7). İnsidansında 35-36. haftadan itibaren keskin bir azalma dikkati çeker (8). Bu NEC riskinin gastrointestinal sistemin matüritesi ile belirlendiği hipotezini destekler. Çeşitli merkezler arasındaki oranlarda önemli farklılıkların olması, farklı etkilerin de rol oynadığını düşündürmektedir (2,7). Cinsiyet ve NEC arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu hem gram negatif, hem de gram pozitif neonatal sepsis ve menenjit için bildirilen erkeklerde sık görülme olayının aksinedir (9). Bazı çalışmalarda siyah ırk erkek infantlarda insidansda artış bildirilmesine rağmen, birçok kontrollü çalışmaya göre herhangi bir ırk ve cinsiyet üstünlüğü yoktur (2). Mevsimsel ve sosyo-ekonomik durumla ilişki bildirilmemiştir (2).

NEC full-term veya terme yakın infantlarda hayatın ilk birkaç gününde başlamasına rağmen, bu süre 30 haftadan önce doğanlarda 20.2 güne kadar uzamaktadır (7,8). Bu term bebeklerde NEC'in gastrointestinal sisteme (GIS) spesifik iskemik olay ve perinatal olaylarda daha sıkı ilişkisi olduğunu desteklemektedir (10-12).

Patent ductus arteriosus, exchange transfüzyon, umbilikal arter kataterizasyonu, polisitemide NEC'le sıklıkla birlikte olan ve splanknik kan akımını bozarak etkili olduğu kabul edilen diğer risk faktörleridir (13).

Geliş Tarihi: 23.3.1995

Yazışma Adresi: Dr. Rahmi ÖRS
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatri ABD,
25240, ERZURUM

Tablo 1. Prematürelde barsak konakçı savunma yetersizlikleri.

Defekt	Potansiyel
Azalmış gastrik asit sekresyonu	-Üst GİS'in aberan bakteriyel kolonizasyonu -Protein sindiriminde bozulma
Azalmış proteolitik enzim aktivitesi	-Bakteriyel toksin yıkımında bozulma -Protein sindiriminde bozulma
Zayıf barsak motilitesi	Staz, bakteriyel çoğalma
Azalmış IgA sekresyonu	Bakteriyel antijenlere karşı bozulmuş savunma
Azalmış barsak T hücreleri	İnfekte edilmiş barsak epitel hücrelerini yıkma kabiliyeti
Artmış mukozal permeabilite	Bakteri ve toksinlerin direkt barsak dokularına geçebilmesi

İmmatür GİS Konakçı Savunmasının Rolü:

NEC'in klasik triadının bir parçası olarak GİS'in bakteriyel kolonizasyonunun gerekli olduğuna inanılır (14). Preterm yenidoğanlardaki barsak immatüritesi ve savunma mekanizmalarındaki yetersizlikler bakteriyel kolonizasyonu kolaylaştırarak NEC'le sonuçlanan olayları başlatabilir (Tablo 1) (1).

İnsan barsağında immün sistem hakkındaki bilgilerin 20. hafta ile terme yakın dönemler arasında sınırlı olması, intraepitelyal lenfositler gibi çeşitli hücrelerin fonksiyonları hakkında yeterli bilgi olmayışı, hayvanlarla insan fetusu arasındaki farklılıklar gibi konular yeterli veri elde edilmesini zorlaştırmaktadır (15).

Özellikle cerrahiyle sonuçlanan NEC'li olgularda peritoneal sıvıda $2,3-47,8 \times 10^6$ /ml'de nötrofilik lökositlerin bulunması, inflamasyonun yokluğu değil, yetersiz olduğunu göstermektedir (6). Yine inflamasyon cevabının çoğunlukla hem akut hem de kronik cevabı yansıtması, olayın tekrarlayıcı ve devam eden incinme etkileşimi olduğunu düşündürür (17).

İleus NEC'in belirgin bir özelliği olduğu için barsak motor aktivitesinin anormalliği (barsak sinir sisteminin intrinsik immatüritesi) transit zamanının uzaması ve bakteriyel çoğalmaya yol açarak NEC'le sonuçlanan olayları başlattığı kabul edilebilir (18). Bu sepsis stresin bir sonucu olarak da gelişebilir.

İnfeksiyon Organları ve Bakteriyel Toksinlerin

Rolü: NEC'de meydana gelen barsak patolojisi ile özellikle belirli enterik enfeksiyonlar arasındaki benzerlikler, tıbbi personelle aynı anda oluşan epidemiler, enfeksiyöz bir süreci düşündüren epidemik salgınlar, hastalardan izole edilen mikroorganizmalar, el yıkama gibi tedbirlerle NEC insidansında azalma sağlanması gibi faktörler NEC'de enfeksiyonun yerine destekler (1,14). NEC potenezisinde bir enfeksiyon ajanının gerekli olup ol-

madığı kritik bir konudur. En azından devamlı belirli bir ajan NEC'le ilişkili bulunmamıştır. Ancak direkt grafilerde "Pneumatosis Intestinalis" olarak belirlenen bulguda intramural gazın orijini bakteriyel fermantasyondur (19). Bu nedenle, hem bakteri hem de substrat (süt) gereklidir. Bu nedenle beslenmeyen infantlarda NEC'de bu bulgu gözükmez (14).

Aslında NEC pnömoni gibi bir klinik sendromdur. Birçok etkenin pnömoniyeye neden olabilmesi gibi, birçok mikroorganizma NEC'i başlatabilir.

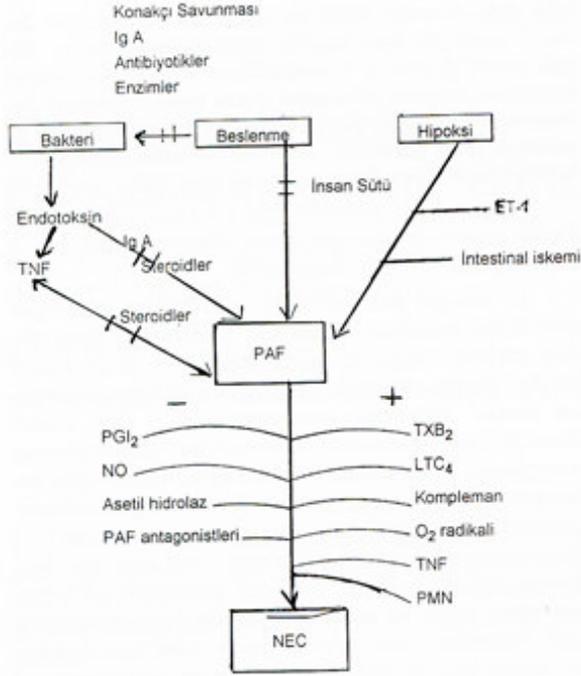
En belirgin ilişki gösterilen Clostridium perfringens type C (enterotoksin ile) ve son zamanlarda daha sıklıkla görülen Koagülaz negatif Stafillokok (delta toksini ile) tur. Ayrıca rotavirus, coronavirus gibi enteropatogenik viruslar, salmonella enterotoksijenik E. Coli, clostridium difficile, klebsilla, enterobacter, pseudomonas aeruginosa, bacteroides, clostridium butyricum gibi enteropatogen veya toksin üreten bakteriler gibi mikroorganizmalar NEC'le birlikte bulunmuştur (14). Anne sütü ile beslenmede insidansın azalması, oral immunoglobülinlerle başarılı sonuçlar, tedavide antibiyotik kullanımının yarar sağlaması enfeksiyöz etkeni desteklemektedir (20). Polimeraz zincir reaksiyonu ve diğer yeni moleküler testler NEC'in epidemiyolojisi ve patofizyolojisindeki spesifik patojenlerin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır (20,21).

İnflamatuvar Mediatörlerin Rolü:

Özellikle hayvan deneyleri NEC'in patogenezinde inflamatuvar mediatörlerin rolünü ortaya koymuştur. Endotel hücreleri, nötrofiller, makrofajlar, trombositler gibi çeşitli hücre tiplerince üretilen, özellikle endotoksin ve hipoksi gibi stimuluslarla sentezi arttırılan, güçlü birer inflamatuvar mediatör olan proinflamatuvar sitokinler (Platelet activating factor [PAF], tumor necrosis factor- α [TNF- α] veya bakteriyel liposakkarid [LPS] intravenöz verildiğinde iskemi ve nekrozla karakterize NEC'e benzer barsak incinmesine neden olur (1,22). PAF'ı stimüle eden uyarılar LPS, TNF- α , interleukin-1 interleukin-8 trombin, bradikinin, lökotrien B4, granülosit makrofaj koloni stimulating faktör, endotelin-1 gibi mediatörlerin salınımını uyarır.

PAF'ı katalize eden PAF-asetil hidrolaz ancak 1 haftada erişkin aktivitesine ulaşır (23). İnek sütünde olmayan PAF –asetil hidrolaz anne sütünde mevcuttur. Bu anne sütünün bütün bilinen özelliklerine ek koruyucu bir özelliktir (24). Steroidler (özellikle deksametazon) bu enzimin seviyesini arttırarak tedavide etkili olur (25).

İskemiye arttırıcı mediatörlerin yanında Prostaglandin E1 [PGE1], nitrik oksid endojen olarak veya ekzojen infüzyonla koruyucu rol oynar (22,26). Vinblastinle dolaşımdaki lökositlerin azalması, barsak incinmesini belirgin olarak azaltır. Bu lökositlerin önemli rolü olabileceğini gösterir (28). Antenatal verilen indometasin düşük kilolu yenidoğanlarda NEC insidansını önemli oranda arttırır (27).



Şekil 1. Neonatal NEC için ileri sürülen son ortak yol.
PGI₂: Prostasiklin, ET-1: Endotelin-1, NO: Nitrik oksid, TXB₂: Tromboxan B₂, LTC₄: Lökotrien C₄, TNF: Tümör nekrozis faktör, PMN: Polimorfonükleer lökosit, PAF: Platelet activating factor.

Ancak inflamatuvar mediatörler olmadan da kalsiyum ve kazeinin intraluminal verilmesi asidik pH'da NEC'e benzer patoloji oluşturabilir (27).

Oksijen Radikallerinin Rolü: İskemi/reperfüzyon siklusunun özellikle reperfüzyon fazında yaygın inflamasyon oluşur. Bu durumdan başlıca oksijen radikalleri sorumludur (30). Oksijen radikalleri çeşitli faktörlerin etkileşiminde son mediatörler olarak gözükür. Cueva ve Hsueh allopurinolün barsak incinmesini düzelttiğini gösterdiler ki bu oksijen radikallerinin en önemli kaynağı xanthine oxidase inhibitörüdür (31).

Beslenmenin Etkisi: %90-95'inde süt (genellikle formula) ile beslenme sonrası NEC gelişir (32). Malabsorbe karbonhidrat bakteri için substrat görevi görür (33). Kısa zincirli yağ asitleri epitele toksik olabilir. Uzun zincirli yağ asitleri (özellikle oleic asit) hemorajik nekroza neden olur (34). Prematürelde erken beslenme geçici endotoksemi, sitokinlerde artış ve NEC'e neden olabilir. Hiperosmolar formülalar direkt mukozal incinmeye neden olur. Yine multivitamin, kalsiyum, teofilin gibi oral medikasyonlar da incinme nedeni olabilir. Günde 20-30 ml/kg'ı aşan hızlı artışlar NEC'e katkıda bulunur. Zira oksijen tüketimi artmış olan barsaklarda hızlı beslenme ile enterik kan akımı ve O₂ tüketimi iyice

artmaktadır. Beslenmenin geciktirilmesinin de mukozal atrofi, mukozal permeabilite artışı, intraluminal substratın matürasyonu uyarmasının gecikmesi, barsak flora oluşumunun engellenmesi gibi dezavantajları mevcuttur (35). Bu nedenle erken "hipokalorik-minimal enteral beslenme" faydalı görülmektedir (35,37). NEC'li hastalarda gastrointestinal peptid, enteroglukagon, neurotensin düzeyleri daha düşüktür (1).

İnsan sütü içerdiği lipitlerin daha az toksik olması, glutamin, nükleotidler gibi spesifik maddelerin yararlı etkileri, insülin-like growth faktör, epidermal growth faktör ve hormonların olumlu etkisi, PAF-asetilhidrolaz enziminin bulunması gibi birçok özelliklerle NEC insidansını azaltır (15). Mama ile beslenenlerde NEC 6 kat fazla görülür (38).

Bu etyopatogenezele ilgili açıklamaların sonucunda NEC için Şekil 1'deki mekanizma ileri sürülebilir (22).

Sonuç olarak NEC muhtemelen bir seri faktörle (iskemik, immünolojik, inflamatuvar) meydana gelen mukozal zedelenme ve incinmeye konakçı cevabı (sirkulatuar, immünolojik, inflamatuvar) arasındaki kompleks bir etkileşimin sonucu gelişen klinik bir sendromdur.

KAYNAKLAR

1. MacKendrick W, Caplan M. Necrotizing enterocolitis. New thoughts about pathogenesis and potential treatments. *Pediatr Clin North America* 1993;40:1047-59.
2. Stall BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994;21:205-18.
3. Hack M, Horbar JK, Malloy MH, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network. *Pediatrics* 1991; 87:587-97.
4. Beeby PJ, Jeffery H. Risk factors for necrotizing enterocolitis. The influence of gestational age. *Arch Dis Child* 1992, 67:432-5.
5. Ryder RW, Shelton JD, Guinan ME. Committee on Necrotizing Enterocolitis. Necrotizing enterocolitis: A prospective multicenter investigation. *Am J Epidemiol* 1980;112:112-23.
6. Kliegman RM, Fanaroff AA. Neonatal necrotizing enterocolitis. A nine-year experience. I. Epidemiology and uncommon observations. *Am J Dis Child* 1981;135:603-7.
7. Vanderhoof JA, Zach TL, Adrian TE. Gastrointestinal disease. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, eds. *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*, 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Comp; 1994. p.614.
8. Uavy RO, Fanaroff AA, Korones SB, et al. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Biodemographic and clinical correlates. *J Pediatr* 1991;119:630-8.
9. Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 3rd ed. Philadelphia: WB. Saunders; 1990. p.613.

10. Wilson R, del Portillo M, Schmidt E, et al. Risk factors for necrotizing enterocolitis in infants weighing more than 2000 grams at birth: A case control study. *Pediatrics* 1983;71:19-22.
11. Wilson R, Kant WP, Mc Carthy BJ, et al. Age at onset of necrotizing enterocolitis. An epidemiologic analysis [short communication]. *Pediatr Res* 1982;16:82-5.
12. Wiswell TE, Robertson CF, Jones TA, et al. Necrotizing enterocolitis in fullterm infants. A case control study. *Am J Dis Child* 1988;142:532-5.
13. Nowicki PT, Nankervis CA. The role of the circulation in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994;21:219-34.
14. Willoughby RE Jr, Pickering LK. Necrotizing enterocolitis and infection. *Clin Perinatol* 1994;21:307-16.
15. Buescher ES. Host defense mechanisms of human milk and their relations to enteric infections and necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994;21:247-62.
16. Balcom RJ, Clark DA, Rokahr J, et al. Peritoneal neutrophilic cell response in necrotizing enterocolitis. *Am J Dis Child* 1985;139:701-4.
17. Ballance WA, Dahms BB, Shenker N, et al. Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis. A ten year experience. *J Pediatr* 1990;117:6-13.
18. Berseth CL. Gut motility and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994;21:263-70.
19. Morrison SC, Jacobson JM. The radiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994;21:347-63.
20. Kliegman RM, Walker WA, Yolken RH. Necrotizing enterocolitis. Research Agenda for a disease of unknown etiology and pathogenesis. *Clin Perinatol* 1994;21:437-56.
21. Wilde J, Yolken R, Willoughby R, et al. Improved detection of rotavirus shedding by polymerase chain reaction. *Lancet* 1992;337:323-26.
22. Caplan MS, MacKendrick W. Inflammatory mediators and intestinal injury. *Clin Perinatol* 1994;21:235-46.
23. Mac Kendrick W, Hill N, Hsueh W, Caplan M. Increase in plasma platelet activating factors levels in enterally fed preterm infants. *Biol Neonate* 1993;64:89-95.
24. Furukawa M, Frenkel RA, Johnston JM. Absorption of platelet-activating factor acetyl hydrolase by rat intestine. *Am J Physiol* 1994;266:G935-9.
25. Furukawa M, Lee EL, Johnston JM. Platelet-activating factor-induced ischemic bowel necrosis, the effect of platelet-activating factor acetyl hydrolase. *Pediatr Res* 1993;34:237-41.
26. Mac Kendrick W, Caplan M, Hsueh W. Endogenous nitric oxide protects against platelet activating factor-induced bowel injury in the rat. *Pediatr Res* 1993;34:222-8.
27. Major CA, Lewis DF, Harding JA, Porto MA, Garite TJ. Tocolysis with indomethacin increases the incidence of necrotizing enterocolitis in the low-birth-weight neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:102-6.
28. Musameche C, Caplan M, Hsueh W, et al. Experimental necrotizing enterocolitis. The role of polymorphonuclear neutrophils. *J Pediatr Surg* 1991;26:1047-9 disc (1049-50).
29. Clark DA, Miller JS. Intraluminal pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990;117: 64-7.
30. Parks D. Oxygen radicals. Mediators of gastrointestinal pathophysiology. *Gut* 1989;30:293-8.
31. Cueva JP, Hsueh W. Role of oxygen-derived free radicals in platelet activating factor induced bowel necrosis. *Gut* 1988;29:1207-12.
32. Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 1984;310:1093-103.
33. Anynley-Green A, Lucas A, Lawson GR, et al. Gut hormones and regulatory peptides in relation to enteral feeding, gastroenteritis, and necrotizing enterocolitis in infancy. *J Pediatr* 1990;117:24-32.
34. 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;21:271-306.
35. Mc Keown RE, Marsh DM, Amarnath U, Garrison CZ, et al. Role of delayed feeding and of feeding increments in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1992;121:764-70.
36. Berseth CL. Effect of early feeding on maturation of the preterm infant's small intestine. *J Pediatr* 1992;120:947-53.
37. Currao WJ, Cox C, Shapiro DL. Diluted formula for beginning the feeding of premature infants. *Am J Dis Child* 1988; 142:730-1.
38. Lawrence PB. Breast Milk: Best source of nutrition for term and preterm infants. *Pediatr Clin North America* 1994;41: 925-41.