

Tekrarlayan Nekrotizan Enterokolitte Oral Saccharomyces

Ülkü Tıraş, Zahide Yalaki, Ayça Öztürk, Yıldız Dallar

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara

ÖZET

Tekrarlayan nekrotizan enterokolitte oral saccharomyces

Nekrotizan enterokolit (NEK), bağırsakların iskemisi ile karakterli bir gastrointestinal sistem hastalığıdır. Preterm yenidoğanlarda morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerindendir. Son zamanlarda probiyotikler NEK'te tedavi seçeneği olarak denenmektedir. En sık kullanılanları; Lactobacillus türleri, Bifidobacterium ve Saccharomyces boulardii'dir. Burada tekrarlayan NEK'te Saccharomyces boulardii kullanımının faydalı olduğu preterm olgu sunulmuştur.

Yirmi yedinci gestasyon haftasında 900 gr olarak dış merkezde doğan bebek, postnatal 5. gününde prematürite-sepsis-NEK ön tanıları ile hastanemize sevk edildi. Muayenesinde abdominal distansiyonu vardı, bağırsak sesleri alınamıyordu. Diğer muayene bulguları doğal idi. Laboratuvarında beyaz küre: 30.500/mm³, Hb: 16,3 gr/dl, plt: 144.000/mm³, biyokimya değerleri normal idi. Hastaya intravenöz sıvı, antibiyotik başlandı. Postnatal 10. günde nazogastrik tüp ile beslendi. Postnatal 18, 29, 45 ve 64. gün hasta oral beslenmeye başlandı ancak NEK gelişti, antibiyotik başlandı. Tekrarlayan NEK tablosu nedeni ile hastaya probiyotik başlanması düşünüldü ve oral Saccharomyces boulardii ampirik olarak başlandı. İzlemede NEK tablosu gelişmedi. Genel durumu düzelen ve oral alımı tolere eden hasta 1800 gr. olarak taburcu edildi.

Yenidoğan döneminde tekrarlayan NEK gelişen preterm hastamızda Türkiye'de bulunan S. boulardii probiyotik olarak kullanılmış olup iyi yanıt alınmıştır. Probiyotiğe bağlı komplikasyon gelişmemiş olup güvenilir olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber yenidoğan döneminde NEK tedavisinde probiyotiklerle daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Prematürite, nekrotizan enterokolit, probiyotik

ABSTRACT

Oral saccharomyces experience in recurrent necrotizing enterocolitis

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a gastrointestinal disease characterized by intestinal ischemia which is one of the major causes of mortality and morbidity in preterm neonates. Recently, probiotics have been used for management of NEC. Lactobacillus species, Bifidobacterium and Saccharomyces boulardii are the most commonly used preparations. We presented a premature infant with recurrent NEC who was treated with Saccharomyces boulardii successfully.

A premature infant with a gestational age of 27 weeks and body weight of 900 gr was diagnosed as sepsis and NEC on postnatal fifth day. Physical examination was normal except abdominal distention and there was no peristaltic activity heard by auscultation. In laboratory evaluation, white blood cell count was 30500/mm³, Hb: 16.3 g/dL, platelets: 144000/mm³. Hepatic and renal function tests were within normal limits. Appropriate intravenous (IV) antibiotics and IV hydration were given. On postnatal 10th day, the infant was allowed to be fed by nasogastric tube but this was followed by NEC. After every feeding attempt on postnatal 18, 29, 45 and 64th days, the patient developed NEC; in each episode, he was treated with antibiotics. Oral Saccharomyces boulardii was given to treat recurrent NEC.

The premature infant with recurrent NEC was managed successfully by Saccharomyces boulardii as probiotic, a preparation available in Turkey. We did not observe any complications therefore this probiotic might be considered as a safe alternative. However, further studies are needed to confirm the effectiveness of probiotics to treat NEC during neonatal period.

Key words: Premature, necrotizing enterocolitis, probiotic

Bakırköy Tıp Dergisi 2010;6:121-124

GİRİŞ

Nekrotizan enterokolit (NEK), bağırsakların kısmi ya da tam iskemisi ile karakterli önemli bir gastroin-

testinal sistem hastalığıdır (1). Özellikle preterm yenidoğanlarda (YD) morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerindendir (1,2). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YDYBÜ) görülme sıklığı %1-5 ve mortalitesi %20-50 arasında değişmektedir (3,4). Sıklıkla çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde (<1500gr ve <28 hafta) görülmektedir. Bu bebeklerde sıklığı % 5-10'dur. Hastaların %20-40'nda cerrahi müdahale gerekmektedir (2,3,4).

Etyopatogenezinde bağırsak duvarının hasarı, iske-mi ve bakteriyel invazyonu başta olmak üzere pek çok faktör rol oynar (1,3,4). Prematür YD bağırsağının imma-

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Zahide Yalaki
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
Ankara

Telefon / Phone: +90-506-407-9866

Elektronik posta adresi / E-mail address: dr_zahide@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 29 Haziran 2009 / June 29, 2009

Kabul tarihi / Date of acceptance: 13 Aralık 2009 / December 13, 2009

türitesi ve YDYBÜ'de geçirilen süreç, patojen organizmaların baskın hale gelmesine ve intestinal kolonizasyona yol açar (1,3,4,5). Probiyotikler, preterm YD'nin immün savunma mekanizmalarını ve intestinal inflamasyonunu düzenleyerek bu anormal kolonizasyonun önüne geçer (6,7). Sıklıkla kullanılan probiyotikler Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium bifidum ve Saccharomyces boulardii'dir (6,7). Literatürde NEK'in önlenmesinde probiyotik kullanımının yeri olabileceği bildirilmiştir (2,3,5,8).

Burada tekrarlayan NEK'te Saccharomyces boulardii kullanımının faydalı olduğu preterm olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yirmi yedinci gestasyon haftasında 900 gr olarak dış merkezde doğan kız bebek, postnatal 5. gününde prematürite-sepsis-nekrotizan enterokolit ön tanıları ile hastanemize sevk edildi. Fizik muayenesinde VA: 720 gr, KTA: 138/dk, SS: 50/dk, genel durumu orta, prematür görünümde idi. Abdominal distansiyonu vardı, bağırsak sesleri alınamıyordu. Diğer fizik muayene bulguları doğal idi. Laboratuvarda beyaz küre: 30.500/mm³, Hb: 16,3 gr/dl, plt: 144.000/mm³, biyokimya değerleri normal idi. Hastaya intravenöz sıvı, seftazidim, amikasin, metranidazol başlandı. Nekrotizan enterokolit tablosu olduğu için oral beslenmedi. Postnatal 10. günde nazogastrik tüp ile beslenmeye başlandı. Ancak abdominal distansiyon ve kusmaları olduğundan kesildi. Ondördüncü günde apneleri olan hasta nazal CPAP'de izlendi. Postnatal 18.gün genel durumu düzelen hasta oral beslenmeye başlandı. Seftazidim, amikasin ve metranidazol tedavileri 15 güne tamamlandı. Postnatal 26.gün apneleri tekrarladığı için oral alımı kesildi. Postnatal 29.gün tekrar oral beslenmeye başlandı ancak kusmaları ve abdominal distansiyonu tekrarladığı için oral beslenmesi yeniden kesildi, imipenem ve metranidazol başlanarak 14 güne tamamlandı. Postnatal 45. gün tekrar oral beslenmeye başlandı. Yeniden NEK tablosu ve apneleri tekrarlayan hastada sepsis-dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gelişti. Vankomisin, netilmisin, metranidazol başlanarak nazal CPAP'te (Continuous Positive Airway Pressure) izleme alındı, oral beslenmesi kesildi. Netilmisin 10 güne, vankomisin ve metranidazol 14 güne tamamlandı. Genel durumu düzelmeyen hastaya 58. gün sulperazon başlandı, 20 güne tamamlandı. Postnatal 64. gün oral beslenmeye başlandı ancak tekrar kusmaları ve abdominal distansiyonu geliştiği için kesildi. Postnatal 73.gün tek-

rar oral beslenmeye başlandı. Postnatal 78. gün yeniden sepsis tablosu gelişen hastaya teikoplanin başlanarak 24 güne tamamlandı. Postnatal 94. gün apneleri tekrarladığı için oral beslenmesi kesildi. Sepsis, DIC, NEK tablosu yineleyen hastaya amikasin, meronem ve metranidazol başlandı. Hastanın kan kültüründe candida üremesi oldu, tedaviye amfoterisin B eklendi. Tekrarlayan NEK tablosu nedeni ile 3.ayındaki hastaya probiyotik başlanması düşünüldü ve oral Saccharomyces boulardii (Reflor) ampirik olarak 2x125 mg dozunda tedaviye eklendi. Bir ay kullanıldı, izlemde hastada tekrar NEK tablosu gelişmedi. Genel durumu düzelen ve oral alımı tolere eden hastanın oral alımı kademeli olarak arttırıldı, amfoterisin B tedavisi kesildi. Postnatal 135.gün 1800 gr. vücut ağırlığına ulaşan hasta taburcu edildi. Takibimizde olan hasta şu an 1 yaşında ve herhangi bir gastrointestinal sistem problemi bulunmamaktadır.

TARTIŞMA

Nekrotizan enterokolit, abdominal distansiyon, safralı kusma, kanlı dışkı, letarji, apne ve bradikardi ile karakterize bir tablodur (1,3,7). Özellikle <1500gr prematür bebeklerde daha sık görülmektedir ve mortalitesi % 20-50 arasında değişir (3,7). Yaşamda kalabilenlerin %25'inde kısa bağırsak ve intestinal obstrüksiyon gibi sorunlar ile karşılaşılabilir (7).

Nekrotizan enterokolitin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Esas olarak iskemik mukozal hasarın sebep olduğu bir çok faktörün rol oynadığı kompleks bir tablodur. Bu tabloda 3 major faktör yer almaktadır; 1) patojen organizma, 2) enteral beslenme, 3) bozulmuş bağırsak mukozal bütünlüğü (1,3,4,9,10). Yeni yapılan çalışmalar NEK için primer faktörün prematürite olduğunu ortaya koymaktadır (4,9). Prematür bebekler hipoksi, asidoz, hipotermi, anemi, umbilikal kateterizasyon ve beslenme gibi birçok strese maruz kalmaktadırlar. Prematür bağırsak sisteminin mukozal kan akımını düzenlemede ve oksijen desteğinde yetersiz kaldığı düşünülmektedir (1,3,4,11,12).

Beslenme NEK gelişiminde önemli bir faktördür. Olguların %95'i beslenmeye başlanan hastalardır (1,3,4). Doğumdan sonra bağırsak florasında E. coli ve streptokoklar baskındır. Bebek anne sütü aldıkça E. coli, streptokoklar ve clostridiumlar azalırken Bifidobakteriler ve enterobakteriler artmaya başlar (3,7). Hazır mama ile beslenen bebeklerin bağırsağında ilk önce E. coli ve Klebsiella gibi enterokoklar kolonize olur (3). Daha sonra

beslenme farkı olmadan Bifidobakteriler koloniye hakim olmaktadır (3,7). Doğumda bebeğin bağırsağı sterildir ancak hemen sonra çevrede bulunan mikroorganizmalar kolonize olur. Bebeğin sağlık durumu, immünolojik durumu, stres, YDYBÜ'de yatışı bu çevreden alacağı mikroorganizmalar gibi faktörler kolonizasyonu etkiler. Bu durum bebeklerde normal floranın gelişimini engeller ve prematür bebeklerde enfeksiyona yatkınlık oluşturan patolojik floranın gelişimine neden olur (7).

Son zamanlarda özellikle preterm bebeklerde ciddi mortalitesi olan NEK'te yeni tedavi yaklaşımları denemektedir. Bunların başında probiyotik kullanımı gelmektedir. Probiyotikler konakçının bağırsak florasını düzenleyerek ve immün sistemini uyararak sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizma desteği olarak tanımlanır (7,13,14). Probiyotikler, intestinal permeabilityi azaltmakta, bakterilere karşı mukozal bariyeri, lokal ve sistemik immüniteyi arttırmakta, mukozayı patojenlerin kolonizasyonuna karşı korumakta, antiinflamatuvar sitokin salınımını arttırmakta, sekretuar IgA yapımını uyarmaktadır (6,14).

Probiyotik olarak en sık kullanılan mikroorganizmalar; Lactobacillus türleri, Bifidobacterium ve Saccharomyces boulardii'dir (6,7,14). Nekrotizan enterokolit gelişen bebeklerin %40'ında Clostridium perfringens izole edilmiş, laktobasillerin azalmış olduğu saptanmıştır. ÇDDA'lı YD'da normal floranın azalmış olmasının NEK gelişim riskini arttırdığını düşündürmektedir (15,16). Laktobasiller ve Bifidobakteriler gibi patojen olmayan mikroorganizmalar ile bağırsaklar kolonize olabilsen NEK gelişim riskinin azaltılabileceği bildirilmektedir (2,16,17).

Bu konuda yapılmış çalışmalar son zamanlarda artmaktadır. Bin ve ark. yaptığı başka bir çalışmada da <30 hafta ve <1500 gr bebeklere B. bifidus, B. infantis 109 CFU olarak verilmiş. Hastalarda probiyotik eklemenin NEK'in şiddetini ve insidansını azalttığını saptamışlardır (15).

Lin ve ark. ÇDDA'lı YD'da yaptıkları bir çalışmada doğumdan 7 günden sonra enteral beslenen YD'lara L. acidophilus ve B. infantis vermişler. İzlemede hastalarda NEK gelişmediği görülmüştür (16).

Kolombiya'dan yapılan bir çalışmada pretermlere L.

acidophilus ve B. infantis probiyotik olarak verilmiş ve NEK'te 1/3 oranında azalma saptanmıştır. Ayrıca NEK'e bağlı mortalitede de azalma gözlenmiştir (17).

En sık kullanılan probiyotikler L. acidophilus, B. infantis olmakla birlikte S. boulardii ile de yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bunlar diğerlerine göre daha az sayıdadır. Costalos ve ark. 28-32 haftalık YD'larda S. boulardii 109 CFU/kg dozda, taburcu olana kadar vermişler. Hastalarda NEK gelişim oranında herhangi bir değişiklik saptamamışlar (18).

Bizim olgumuzda da tekrarlayan NEK gelişim nedeni ile Türkiye'de bulunan tek preparat olan S. boulardii probiyotik olarak 2x125 mg dozunda taburcu olana kadar verildi. İzlemede hastanın tekrar NEK gelişimi olmadı. Probiyotiğe bağlı herhangi bir komplikasyon gözlenmedi. Hastanın kliniğinde düzelmeye gözlemlendi.

Çok merkezli yapılan çalışmalarda genel olarak ÇDDA'lı bebeklerde probiyotik kullanımının NEK insidansını veya NEK'e bağlı ölüm insidansını azalttığı bildirilmiştir (8, 19,20,21). Yan etkiler açısından bakıldığında probiyotik kullanımına bağlı sepsis, ishal, beslenme intoleransı, artmış enfeksiyon riski gibi durumlar gözlenmemiştir (15,16,17,19,20).

Probiyotikler güvenli olmaları, basit, non-invaziv olmaları, ÇDDA bebeklerde önemli bir morbidite ve mortaliteye neden olan NEK'i önlemede etkili olmaları nedeniyle önemlidir (15). Ancak bununla beraber optimal doz, tedavi süresi, kısa dönem, uzun dönem güvenilirlikleri, kullanılacak probiyotik ajanın tipinin belirlenmesi konusunda daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır (8,15,20).

Türkiye'de bu konuda yapılmış çalışmalar henüz bulunmamaktadır. Bizim olgumuz bu konuda ilk olması bakımından önemlidir.

Sonuç olarak yenidoğan döneminde tekrarlayan NEK gelişen preterm hastamızda ülkemizde bulunan S. boulardii probiyotik olarak kullanılmış olup iyi yanıt alınmıştır. Probiyotiğe bağlı sepsis, ishal, enfeksiyon gelişmemiş olup güvenilir olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber S. boulardii ve yakın zamanda Türkiye'ye gelmiş olan L. acidophilus ve B. bifidum preparatları ile de daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Çetinkaya M, Köksal N. Nekrotizan enterokolit. *Güncel Pediatri* 2004; 2: 146-151.
2. Embleton ND, Yates R. Probiotics and other preventative strategies for necrotizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008; 13: 35-43.
3. Kışlal FM, Dilmen U. Nekrotizan enterokolitis. *Türkiye Klinikleri J Ped* 2004; 2: 725-729.
4. Thompson AM, Bizzarro MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention and management. *Drugs* 2008; 68: 1227-1238.
5. Saiman L. Strategies for prevention of nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Pediatri* 2006; 18: 101-106.
6. Yılmaz M. Prebiyotik ve Probiyotikler. *Güncel Pediatri* 2004; 2: 142-145.
7. Coşkun T. Pro-, pre-, ve sinbiyotikler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 128-148.
8. Barclay AR, Stenson B, Simpson JH, Weaver LT, Wilson DC. Probiotics for necrotizing enterocolitis: a systematic review. *J Pediatri Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 569-576.
9. Kafetzis DA, Skevaki C, Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 349-355.
10. Kosloske AM. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 396: 2-7.
11. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatri Clin North Am* 1996; 43: 409-432.
12. Ledbetter DJ, Juul SE. Necrotizing enterocolitis and hematopoietic cytokines. *Clin Perinatol* 2000; 27: 697-716.
13. Walker WA. Mechanisms of action of probiotics. *Clin Infect Dis* 2008; 46 Suppl 2: S87-91.
14. Millar M, Wilks M, Costeloe K. Probiotics for preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88: 354-8.
15. Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatri* 2005; 147: 192-196.
16. Lin HC, Su BH, Chen AC, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005; 115: 1-4.
17. Hoyos AB. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *Int J Infect Dis* 1999; 3: 197-202.
18. Costalos C, Skouteri V, Gounaris A, et al. Enteral feeding of premature infants with *Saccharomyces boulardii*. *Early Hum Dev* 2003; 74: 89-96.
19. 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: 693-700.
20. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2007; 369: 1614-1620.
21. Samanta M, Sarkar M, Ghosh P, Ghosh J, Sinha M, Chatterjee S. Prophylactic probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in very low birth weight newborns. *J Trop Pediatri* 2009; 55: 128-131.