

T1205

T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL NEKROTİZAN ENTEROKOLİT
MODELİNDE PENTOKSİFİLİN KULLANIMININ
ETKİLERİ**

T1205/1-1

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa İNAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mustafa MELİKOĞLU

“Tezimden kaynakça gösterilerek yararlanılabilir”

Antalya, 1997

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphanesi**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitiminde ve tezimin hazırlanmasında değerli katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mustafa MELİKOĞLU, Sayın Yrd. Doç. Dr. GÜngör KARAGÜZEL, Sayın Yrd. Doç. Dr. Akın YEŐİLKAYA, Sayın Yrd. Doç. Dr. Tekinalp GELEN, Sayın Yrd. Doç. Dr. Nimet İZGÜT ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ve Őükranlarımı sunarım.

Dr. Mustafa İNAN

Antalya, 1997

İçindekiler

Sayfa No:

Giriş ve Amaç	_____	1 - 2
Genel Bilgiler	_____	3 - 18
Gereç ve Yöntem	_____	19 - 23
Bulgular	_____	24 - 29
Tartışma	_____	30 - 34
Sonuçlar	_____	35 - 36
Özet	_____	37 - 38
Kaynaklar	_____	39 - 46

GİRİŞ VE AMAÇ

Nekrotizan enterokolit (NEK) yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde gittikçe daha sık karşılaşılan ve hem morbidite hem de mortalite açısından ciddi sorun oluşturan bir hastalıktır.

Asfiksi, hipotansiyon ya da enfeksiyon gibi mezenterik alanda iskemiye yol açan her türlü stres NEK'in oluşmasında rol oynayabilir. İntestinal iskemi sonucu barsağın koruyucu mukozal bariyerinin bozulması bakteriyel invazyon ve translokasyona neden olur (1-3). Bu olayın sonucunda barsak duvarında ortaya çıkan mikroskobik değişiklikler ise iskemi, mukozal ödem, kanama ve transmural nekrozdur (1, 4-7). İntestinal iskeminin üzerine bakteriyel invazyon ve hücre hasarı eklendiğinde, ortaya çıkmış olan bu intestinal nekrotik süreç lizozomal enzimler ve enflamatuar reaksiyonların katkısıyla ilerleme gösterir. Sonuçta oluşan hücre ve doku hasarı morbidite ve mortaliteyi arttırır.

NEK'te ortaya çıkan hücre ve doku hasarını önlemek ya da mezenterik iskemiye düzeltmek amacıyla çeşitli klinik ve deneysel araştırmalar yapılmaktadır. Pentoksifilin (POF), bu araştırmalarda NEK etyopatogenezi için suçlanan aktive olmuş nötrofillerin endotelial yüzeylere yapışmasını, lizozomlardan prostoglandin ve tümör nekrozis faktör salgılanmasını inhibe eder. Ayrıca nötrofil kemotaksisini arttırır, trombositlerin agregasyonunu azaltır ve kapiller dilatasyon yapar (5, 8-14).

POF'in belirtilen özelliklerinden dolayı NEK'li olguların tedavisinde veya NEK gelişiminin engellenmesinde potansiyel bir rolü olabileceği düşünülmüştür. Ancak yapılan literatür taramasında bu konuyu aydınlayabilecek bir bilgi bulunamamıştır. Bu çalışmada NEK'te POF verilmesinin hastalığın tedavisinde yararlı olup olmayacağı koyalarda oluşturulan deneysel bir NEK modeli kullanılarak incelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

NEKROTİZAN ENTEROKOLİT

Tarihçe

Nekrotizan enterokolit (NEK) ilk kez 1888'de barsağın bütün tabakalarını tutan nekroz ve multipl perforasyonları olan 3 infantta tanımlanmış, daha sonra 1939'da intestinal perforasyonu olan 69 bebeğin yeniden incelenmesi sonucunda bunların bazılarında NEK olduğu tespit edilmiştir (6). 1964'ten başlayarak New York'taki bebek hastanelerinin serilerinde NEK'in klinik ve radyolojik karakteristikleri tanımlanmış ve dünyanın her yerinden büyük seriler rapor edilmeye başlanmıştır (15, 16).

İnsidans

NEK dünyada insidansı yılda toplam olarak 25000 olan, 1000 canlı doğumda 2,4 oranında görülen ve mortalitesi %10 ile %70 arasında değişen, prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekler başta olmak üzere özellikle yenidoğanları etkileyen en ciddi gastrointestinal bozukluklardan birisidir (6, 17, 18).

Etyopatogenez

NEK patogenezi tam olarak aydınlatılamayan bir hastalıktır ve bu konuda pek çok teori ileri sürülmüştür (19, 20). Bunlar arasında asfiktik doğum, umbilikal arter kateterizasyonu, patent duktus arteriosus, hyalen membran hastalığı ve exchange transfüzyonlara bağlı olarak ortaya çıkan intestinal kan akımında azalma sonucu oluşan iskemik ve hipoksik olaylar ve enfeksiyonlar bulunmaktadır (6, 21-25). Intestinal kan akımında azalmaya yol açan durumlarda oluşan mukozal harabiyetin, intestinal sistemdeki bakteriler için bir giriş kapısı oluşturduğu ileri sürülmüştür (6). Ancak perinatal stres veya hipoksiye maruz kalmayan yenidoğanlarda da NEK ortaya çıkması bu teorinin yetersizliğini ortaya çıkarmıştır. Daha sonraki klinik ve deneysel çalışmalar sonucu patogeneizde iki ana faktörün etkili olduğu ileri sürülmüştür. Bunlardan ilki bir başlatıcı ajan (genellikle bakteriler), ikincisi ise predispozan bir hastadır (genellikle prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekler). NEK'in epizodik ve epidemik dalgalar halinde görülmesi ve enfeksiyon kontrol önlemleri ile bu epidemilerin önlenmesi, hastalık yaygın olarak görüldüğünde hastalar ve hastane

personelinde sık olarak aynı mikroorganizmaların identifiye edilmesi bakterilerin önemini destekleyen bulgulardır. Bakterilerin önemini destekleyen diğer bulgular ise şunlardır: NEK genellikle gastrointestinal sistemin bakterilerle kolonize olduğu postnatal 7-10. günlerde gelişmektedir. Prematüre infantlara yüksek doz E vitamini verilmesi NEK insidansını arttırmakta ve burada E vitamininin bakterileri öldüren lökositlerle interferansa girmesi suçlanmaktadır (6). Bazı clostridium türleri NEK benzeri tabloya yol açmakta, enflamasyonda oluşan hücresel ürünler, tümör nekrozis faktör, trombosit aktivatör faktör ve bakteriyel endotoksinlerle deneysel olarak NEK meydana getirilebilmektedir (19, 20, 26-30). Anne sütü verilmesi deneysel olarak oluşturulan NEK'i önlemekte, hazır mamalarla beslenen bebeklerde anne sütüyle beslenenlere kıyasla NEK 6 kat daha fazla görülmektedir. Yüksek riskli gebeliğe sahip annelere kortikosteroid verilmesinin NEK insidansını azalttığı saptanmış ve bunun nedeni olarak steroide bağlı mukozal hücre matürasyonunun hızlanması ve barsak bariyer fonksiyonunun artması düşünülmüştür (20, 31-36).

Bu teorileri takiben NEK patogenezi için bir birleştirici hipotez ileri sürülmüştür. Buna göre yeni doğmuş prematüre bir infantın barsak bariyeri immatür olduğundan kolayca yaralanabilir. Eğer bu infant anne sütüyle de beslenmiyorsa oligosakkarid, laktoferrin, epidermal growth faktör, immün hücreler ve sekretuar Ig A gibi anne sütünde önemli miktarlarda bulunan maddeleri temin edemez. Bu hastalarda mukozal hücrelerin matürasyonu yeterli olmayıp, gastrik, pankreatik ve intestinal sekresyonlar normalden daha azdır. Tedavi için yenidoğan bakım

ünitelerine yatırıldıklarında patojenik yoğun bakım bakterileriyle karşılaşılır ve verilen antibiyotiklerde floranın normal yapısını ortadan kaldırır. Formül diyetle besleme ve gastrointestinal sistemde ortaya çıkan staz, patojen bakterilerin çoğalması için substrat temin eder (4, 6).

Mikroorganizmaların miktar ve virülansına bağlı olarak bakteriler transmukozal olarak barsak duvarına geçer ya da oluşan mukozal hasar boyunca direkt olarak yayılır. Bu hastaların spesifik ve nonspesifik immun savunma sistemleri yetersiz olduğundan bakteriler yok edilemez. Makrofaj, bakteri ve bakteri ürünlerinden oluşan enflamatuar reaksiyon trombosit aktivatör faktör, tümör nekrozis faktör ve endotoksin salınımına yol açar. Bu ajanlarda mukoza ve barsak duvarında daha fazla hasara neden olur. Bunun sonucunda da daha fazla bakteri barsak duvarında yayılarak sırasıyla progressif barsak hasarı, tam tabaka nekroz ve perforasyona yol açar (4, 6).

Patoloji

NEK'te en sık tutulan bölge terminal ileumdur. Bunu kolon ve ince barsaklar izler. Hastalık tek ya da birden fazla barsak segmentini tutabilir. Hastalığın fulminan formu olan panknekroz barsakların yaklaşık %75'inin tutulumuyla karakterizedir. Bütün NEK olguları içinde %19 sıklıkta ortaya çıkmaktadır ve mortalitesi genellikle %100 dür (6).

NEK'teki makroskopik bulgular sıklıkla subserozal gaz toplanmasıyla birlikte barsağın belirgin distansiyonunu içerir. Barsak duvarı incelir ve rengi kırmızıdan griye doğru değişir. Arada normal

görünümüne sahip alanlar vardır. Barsağın serozal yüzeyinde fibrin eksüda birikimi mevcuttur. Mukoza geniş alanlarda ülserasyona uğrar ve nekrotiktir. Peritonda nekroza bağlı olarak kahverengi ve bulanık görünümde serbest sıvı veya hemorajik görünüm vardır (6, 19, 20, 37).

Mikroskopik olarak rastlanan en sık lezyon süperfisyal mukozanın yumuşaması ve koagülasyon nekrozudur. Hücresel ayrıntılar kaybolmuştur. Submukozadaki ödem ve hemorajiyi mukozal nekroz ve ülserasyon takip eder. Pnömatosis ilk önce submukozada ortaya çıkar, daha sonra musküler tabaka ve subserozal alanda görülür. Pnömatosisle birlikte barsak duvarında genellikle bakterilerde bulunur. Bakterilerin varlığına rağmen enflamasyon minimaldir ve bu daha çok iyileşme döneminde göze çarpar. Sık olarak birkaç gün süreyle görülen ve süpüratif proçesi destekleyen epitelyal rejenerasyon, granülasyon ve erken fibrozis görülür. Aşırı granülasyon ve fibrozis oluşumu ise geç dönemde striktüre yol açabilir (6).

Klinik

En sık (%70-90) saptanan fizik muayene bulgusu abdominal distansiyondur. Abdomen başlangıçta yumuşaktır, fakat hastalık ilerledikçe sert ve duyarlı olabilir. Muayenede barsak loopları saptanabilir ve krepitasyon hissedilebilir. Vakaların yaklaşık %4'ünde görülen abdominal duvarda ödem ve eritem varlığı altta yatan peritoniti destekleyen bir bulgudur. Bazen mobil ya da fikse bir kitle saptanabilir. Sık olarak (%70-80) gastrik retansiyon ve kusma bulunur. Gastrik sıvı kötü kokulu olabilir ve olguların yaklaşık %32'sinde safralıdır. Rektal

kanama, olguların %79-%86'sında görülür. Nadiren masif kanama şeklindedir ve sıklıkla gaitada gizli kan bakılarak saptanır. Diyare NEK'te en az karşılaşılan bulgulardan birisidir (6).

Hastalığın nonspesifik klinik bulguları ise ortaya çıkan fizyolojik instabiliteye bağlıdır. Bunlar letarji, ısı dengesizliği, tekrarlayan apne, bradikardi ve şok bulgularını içerir (6).

Laboratuar Bulguları

Hastalığın beraberinde gram(-) septisemi varsa lökosit sayısı genellikle $6000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşer. Hastaların %80'inden fazlasında trombosit sayısı $150000/\text{mm}^3$ 'ün altındadır. Trombositopeni, NEK'e spesifik yanıt, inflamatuvar ürünlere bağlı, gram(-) mikroorganizmalara yanıt ya da dissemine intravasküler koagülasyona bağlı olarak ortaya çıkabilir. Hastalarda ortaya çıkan metabolik asidozun hipovolemi ve sepsise bağlı ortaya çıkan fizyolojik instabiliteye bağlı olduğu düşünülmektedir (38-42).

Laboratuar testlerinin hiçbiri NEK'e spesifik olmamasına rağmen, pozitif sonuçlar tanıda önemli kabul edilir. Rektal kanamaya yüksek oranda rastlanıldığından gaitanın gross ya da gizli kan açısından incelenmesi yardımcıdır. Mukozal hasara bağlı karbonhidrat absorpsiyonunun bozulması sonucu kolona geçen ve bakteriyel fermentasyona uğrayan karbonhidratların gaitayla atılımı Clinitest yöntemi ile tesbit edilebilir. NEK gelişen ve formül mamalarla beslenen infantların %71'inin gaitasında reduktan maddeler iki pozitiften fazladır. Hastalarda üriner laktat atılımı da artar. Benzer olarak fermentasyon

arttığından solunum havasında hidrojen atılımı da yükselmiştir. Solunum havasında hidrojen iyonu atılımının negatif olması hastalığı %99 doğrulukta ekarte ettirebilmektedir (6)

Radyolojik Bulgular

NEK'te klinik ve laboratuvar bulguları nonspesifik olduğundan radyografi bulguları tanıda büyük öneme sahiptir. Ayakta ya da lateral dekübitis olarak çekilen grafilerde hava sıvı seviyeleri ile birlikte multipl içi gaz dolu barsak loopları NEK'in en erken ve en sık radyolojik bulgusudur (%55-100) Dilatasyonun derecesi ve dilate barsakların dağılımı hastalığın klinik ağırlığı ve ilerlemesiyle doğrudan ilişkilidir (6, 43)

NEK'in en önemli radyolojik bulgusu pnömatozis intestinalistir. Ancak çabuk kaybolur ve sıklıkla geç dönemden ziyade erken dönemin bulgusudur. Infant beslenmişse intramural havaya sık rastlanır (%84), beslenmemiş bebeklerde ise nadir bir bulgudur (%14). Pnömatozis intestinalis bulguları bu hastalık için spesifik değildir, bunun dışında enterokolitle birlikte olan Hirschsprung hastalığı, koyulaşmış süt sendromu, pilor stenozu, ağır diyare ve karbonhidrat intoleransı olan hastalarda da bulunabilir. Fulminan NEK ve pannekrozlu hastalarda ince ve kalın barsakların büyük kısmını tutan yaygın pnömatozis olguların %56'sında görülmektedir. Pnömatozis intestinalisin kistik ve lineer olarak iki şekli tanımlanmıştır. Kistik formunda submukozada gaz vardır ve granüler ya da köpük şeklinde görünür. Lineer tarzda pnömatozis kistik şekille bir arada veya hemen arkasından ortaya

çıkabilir. Barsak segmentini dışa doğru iten ince düz veya açılı gaz dağılımı şeklinde musküler tabaka ya da subserozada gaz kabarcıkları toplanır (6, 43-45)

Direkt grafilerde portal venöz sistemde gaz kabarcıklarının görülmesi kötü prognozun göstergesidir ve panknekroz olan olgularda %61 oranında rastlanabilmektedir. Pnömatosis olarak barsak duvarında biriken gazın buradan venöz sistem içine yayılıp portal venin dallarına ulaşması sonucu ortaya çıkar. Alternatif olarak gaz oluşturan bakterilerin portal vende kolonizasyonu sonucu doğrudan burada da ortaya çıkabilir (6, 43).

İntestinal perforasyon sonucu peritoneal kavitede serbest hava görülmesi olguların %12-30'unda saptanmaktadır(6, 43, 46).

Karın içinde asit birikimi vakaların %11'inde saptanmaktadır. Asit ve portal vende gaz varlığı yüksek mortalite oranı ile birlikte bulunan önemli iki radyolojik bulgudur (6, 43).

Pozisyon ve konfigürasyonu 24-36 saat süreyle değişmeden kalan tek veya birden fazla dilate barsak looplarının varlığı "fikse dilate loop" olarak adlandırılır ve tam tabaka barsak nekrozunu destekleyen bir bulgudur (6, 43, 47).

NEK tanısını doğrulamada gastrointestinal sisteme kontrast madde verilerek grafiler çekilebilir (48-51). Ayrıca portal sistemde gaz, pnömatosis ve karın içindeki serbest sıvıyı saptamada ultrasonografi yardımcı olabilir (6, 52).

Sınıflandırma

NEK tedavisindeki yaklaşımı saptama ve sonucu değerlendirmek amacıyla hastalığın sınıflandırması yapılmıştır. Günümüzde en çok kullanılan sınıflama Bell ve arkadaşları tarafından tanımlanandır (53). Burada hastalar anamnez, fizik muayene ve radyolojik bulgular göz önüne alınarak sınıflandırılmıştır. Evre I, NEK'i destekleyen bulgulara sahip hastaları içerir. Evre II hastalar, kesin NEK olarak kabul edilirler. Evre III ise, barsak nekrozu bulguları olan ilerlemiş dönemdeki hastaları tanımlamak için kullanılır (53).

TEDAVİ

Non-operatif Tedavi

İntestinal nekroz ya da perforasyon bulgusu olmadıkça NEK'te başlangıç tedavisi non-operatiftir (15, 16). Distansiyonu azaltma ve gastrointestinal sistemi dekomprese etmek için nazogastrik tüp konulur. Hipovolemi ve elektrolit dengesizlikleri düzeltilir ve daha sonra santral veya periferik yoldan total parenteral beslemeye başlanır (17). Hastalığın patogenezinde bakterilerin rolü önemli olduğundan ve NEK'i daha da ağırlaştırdığından antibiyotik tedavisi başlanır (45, 53). Antibiyotik seçimi gaita, peritoneal kavite sıvısının ve kanın bakteriyolojik incelemesinin sonucuna göre yapılır. Bu hastaların gaita kültürlerinde en sık üreyen mikroorganizmalar *Echerichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacteria cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella*, coagulase negative *Staphylococcus* (*Staphylococcus epidemidis*), *Sakazaki*, *Clostridium perfringens*, *Clostridia difficile* ve

Clostridia butyrium olmaktadır. Kan kültüründe ise en sık *Echerichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, coagulase negative *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Clostridium perfringens* ve *Pseudomonas* üremektedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan infantlarda *Klebsiella*'lar sık olarak kolonize olmaktadır ve bu hastalar eğer antibiyotik tedavisi almışlarsa anaerob mikroorganizmaların sayısında azalma olmaktadır (6, 19, 20, 54, 55).

Son zamanlara kadar kullanılan antibiyotik rejimleri, genellikle bir aminoglikozidi ve anaerob mikroorganizmalara karşı clindamycin veya metronidazolden birisini içermekteydi (6, 56). Ancak *Staphylococcus epidemidis* için pozitif gaita ve kan kültürü olan hasta sayılarının artmasıyla birlikte, tedavide vancomycin ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımında da artma olmuştur (19, 57). Özellikle ürettikleri delta toksinleri nedeniyle koagülaz negatif *Staphylococcus*'lar NEK patogenezinde dahil edilmektedir. Bu mikroorganizmalar bazı yoğun bakım ünitelerinde yatan yenidoğanların %85'inin gaitalarında 10^9 gibi yüksek konsantrasyonlarda üremektedir. Yine yapılan bazı çalışmalarda bu ilaçların tedavide kullanılmasıyla ağır peritonit ve ölüm oranlarında azalma olduğunu göstermektedir (6, 56).

Hastalığın seyri sırasında sık fizik muayene, 6-8 saatte bir abdominal radyografi, seri hematolojik incelemeler ve kan gazları ve pH takibi yapılarak hasta izlenir.

Antibiyotikleri ve nazogastrik dekompresyonu kesme kararı hastalığın evresi ve tedaviye verilen yanıtı bağlıdır. Hafif veya şüpheli NEK vakaları (Evre I) genellikle 48-72 saat içinde tedaviye yanıt verir.

Daha sonra nazogastrik sonda çekilir fakat antibiyotiklere birkaç gün daha devam edilir. Abdominal distansiyon ya da kusma yoksa 72 saat sonra küçük miktarlarda dilue formüllerle beslenmeye başlanır. Beslemeye başlandığında gaita yeniden redüktan madde ve kan mevcudiyeti için incelenir. Eğer test pozitifse beslenme sürdürülmez. Kesin NEK olan hastalar (Evre II) en az iki hafta antibiyotik ve nazogastrik dekompresyonla tedavi edilir. Daha sonra tedavi kesilerek hasta izlenir, eğer tekrar hastalık belirtisi görülmezse yavaş yavaş beslenmeye başlanır. Beslenme 7-10 günlük periyotta yavaş olarak arttırılır. Başlangıçta konsantre formüller ve büyük miktarlarda beslemelerden kaçınılmalıdır (6).

Operasyon Endikasyonları

Intestinal perforasyon veya tam tabaka barsak nekrozu bulgusu olanlar derhal ameliyat edilmelidir. Nekrotik barsağın çıkarılması mümkün olan ya da erken dönemde pannekroza ilerleyen hastaları tanımlamak önemlidir. Operasyonun anahtar endikasyonları pnömoperitoneum, klinik bozulma, abdominal duvar eritemi, abdominal kitle, fikse dilate barsak loopu, pozitif parasentez bulguları ve portal vende gaz görülmesidir (16, 58, 59).

Pnömoperitoneumu olan ya da tedavi sırasında ortaya çıkan hastalar hemen ameliyat edilmelidir. Çoğu serilerde serbest hava görülmesi vakaların %25-40'ında operasyon endikasyonunu oluşturmaktadır (6).

Parasentezle 0,5 ml'den daha fazla kahverengi veya yeşil - kahverengi renkte serbest sıvı aspire edilmesi ve/veya bu sıvının gram boyamasında bakteri görülmesi barsak nekrozu olduğunun göstergesidir. Kosloske ve arkadaşları yaygın pnömatozis intestinalisi olan ya da medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda abdominal parasentezi önermektedirler (60). Bu durumlarda 48 saatte bir seri parasentezler yapılır. Eğer peritoneal sıvı yoksa 30 ml/kg serum fizyolojik peritoneal kavite içine verilir ve hasta sağa sola çevrildikten sonra sıvı geri alınarak intestinal lavaj yapılır (6, 45, 60).

24 saatten daha uzun süre fikse dilate barsak loopunun varlığının bazı serilerde hastaların tamamında nekrozla birlikte olduğu bildirilmesine karşın, çoğu seride olguların %33'ünde rastlanmaktadır ve bu hastalarında %57'sinde nekroz bulunurken %43'ünde operasyon gerekmezken iyileşmektedir (6, 43, 48).

Muayenede asiti olan hastaların %21-43'ünde barsak nekrozu saptanmaktadır. Bu hastalara parasentez yapma endikasyonu vardır ve bu işlem sonucu barsak nekrozunun olup olmadığı saptanabilmektedir (6, 43, 48).

Portal vende hava saptandığında hastaların çoğunda perforasyondan önceki dönem yani tam tabaka barsak nekrozu vardır ve hastaların erken operasyona alınmasıyla pannekroz gelişimi önlenir (6, 17, 43, 48).

Operatif Yaklaşım

Hastalar ameliyata alınmadan önce genel durumunu düzeltmek amacıyla destek tedavisine başlanır. Hipoksi, şok ve enfeksiyonla mücadele edilir. Resusitasyon 1-2 saatte tamamlanmalıdır. İyileşme olmazsa operasyona alınmalı veya peritoneal drenaj uygulanmalıdır (6)

Göbek üstü sağ transvers insizyonla karın içine girilir ve peritoneal sıvı örnekleri alınır. Operasyonda amaç mümkün olduğunca fazla barsağı korumaktır. İleoçekal valv korunmaya çalışılır. Nekrotik alanlar rezeke edilir ve proksimal ya da multipl stomalar veya primer anastomoz yapılabilir. Bu hastalara postoperatif dönemde de total parenteral nutrisyon desteğine devam edilir (6, 17).

Komplikasyonlu NEK'in optimal tedavisi primer laparotomi olmasına karşın peritonit, respiratuar yetmezlik ve şokta olan yüksek riskli infantlarda peritoneal lavaj faydalı olabilmektedir. Bu girişim sonucu abdominal distansiyon azaltılarak hastanın ventilasyonunun düzelmesine yardımcı olunur. Ayrıca enfekte peritoneal sıvının boşaltılması ek bakteriyel invazyonu azaltır. Bu tedaviden en çok fayda gören hastalar fizyolojik olarak instabil, radyografide serbest hava var olan 1000 gram altındaki infantlardır. Girişim infantın yatağında yapılır. Sağ alt kadrandan bir insizyon yapıp buradan geçirilen bir klemp sol alt kadrana ilerletilir ve klemp ucu üzerinden burada insizyon yapılarak klempin ucu dışarı çıkarılır. Bir penrose dren tutularak soldan sağa doğru geçirilir. Bebek drenaj sonrası izlenir, şayet durumu düzelmezse 24 saat sonra explore edilir. Bu tedaviye cevap verenlere ise genel durumu düzeltildikten sonra laparotomi yapılır (6)

Komplikasyonlar ve Prognoz

NEK olan hastalarda intestinal yaralanma alanlarının iyileşme sürecinde striktürler ortaya çıkmaktadır. En fazla non-operatif tedavi sonucunda ortaya çıkar ve insidansı %11-%25 arasında değişir. En sık ortaya çıktığı alan kolondur (%70), ikinci sıklıkta terminal ileumda görülür (%15). Kolon striktürleri %60 sol kolonda olur ve en çok görülme bölgesi splenik fleksuradır (%21). Hastaların çoğunda tek striktür olur, fakat operasyon geçirenlerde multipl striktürler de olmaktadır (6, 17).

Tanının daha erken konulması, selektif ve daha etkili tedaviye bağlı olarak hastalıktaki yaşam oranında sürekli iyileşme olmakta ve bu en belirgin olarak 1000 gram ve gestasyonel yaşı 28 haftanın altında olanlarda görülmektedir. Ancak operatif ve non-operatif tedavi yaklaşımlarındaki bütün ilerlemelere rağmen hastalığın etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamadığından ve tedavide kullanılabilecek spesifik bir yaklaşım bulunmadığından günümüzde hala morbidite ve mortalitesi yüksek seyretmektedir (%10-70) (6, 17).

Yaşayan hastalardan özellikle ağır NEK olgularında geç dönemde nörolojik bozukluklar, kısa barsak sendromu, striktürler, malabsorbsiyon ortaya çıkabilmektedir. Hastalığın ortaya çıkmasını engelleme ya da tedavisini daha etkin hale getirmek amacıyla yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi gerekli olduğundan bu konuda deneysel ve klinik çalışmaların yoğunlaşması gerekmektedir (6, 17).

PENTOKSİFİLİN

Pentoksifilin (POF) olarak adlandırılan 3,7-dimethyl-1-(5-oxohexyl) xanthine, kan akımını arttıran fakat kan basıncına etki göstermeyen bir ilaçtır. Kan viskozitesini ve periferal vasküler direnci azaltır ve bu yolla periferal dolaşımı artırır (9). POF cyclic adenosine monophosphate (cAMP) phosphodiesterase enzimini inhibe ederek hücre içi cAMP konsantrasyonunu artırır ve hücre membranını stabilize eder. Bu yolla trombosit aggregasyonunu inhibe eder (61). Trombosit aggregasyonunun inhibe olmasının mikrosirkülasyonun devamı ve doku oksijenizasyonunun artırılması için önemli olduğu görünmektedir. Ayrıca fibrinolitik aktiviteyi artırırken fibrinojen konsantrasyonunu azaltır. Bu etkileri dolayısıyla periferal arteriyel ve arteriovenöz dolaşım bozuklukları, bozulmuş serebral kan akımı, vasküler bozukluklar ve vasküler orijinli iç kulak hastalıklarının tedavisinde uzun zamandan beri kullanılmaktadır (62).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda POF'in mikrosirkülasyonu iyileştirmede eritrosit ve nötrofil deformabilitesini arttırdığı ve kan viskozitesini azalttığı da saptanmıştır. Ayrıca nötrofil ve makrofaj aktivasyonu sırasında bu hücrelerden süperoksit salınımını azalttığı ve nötrofillerin damar duvarına adhezyonunu engellediği gösterilmiştir. POF bu etkilerini özellikle aktive olmuş nötrofiller üzerinde göstermektedir. Bu çalışmalarda POF'in tümör nekrozis faktör ve interlökin-1 gibi nötrofil aktivasyonunu uyaran sitokinleri inhibe ederek

lizozomal degranülasyon, süperoksit üretimi ve nötrofillerin endotele yapışmasını önlediği ve sonuçta hücre ve doku hasarını azalttığı saptanmıştır (11, 72-74) POF'in sözü edilen etkilerinden yola çıkılarak yapılan deneysel çalışmalarda yararı araştırılmıştır. Bu çalışmalarda oluşturulan peritonit, sepsis, ağır hemorajik şok, iskemi reperfüzyon yaralanması gibi durumlarda POF verilmesinin faydalı olabileceği söylenmektedir (5, 8-15).

POF hem oral hemde parenteral yolla kullanılan bir ajandır. Yapılan deneysel çalışmalarda POF'in İM ve İV infüzyon olarak kullanımları vardır ve dozu 10-50 mg/kg arasında değişmektedir. Bu dozlarda 20-24 saat etkisi sürmektedir (9-11, 13, 73, 74).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada ağırlıkları 210-280 gram arasında değişen sütten yeni kesilmiş 50 kobay kullanılmış ve çalışmada uygulanan tüm işlemler Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Ünitesi tarafından incelenerek uygulanmalarında sakınca olmadığı bildirilmiştir. Kobaylar gelişigüzel beş gruba ayrılmıştır. Çalışma sırasında ölen 3 kobay çalışmadan çıkarılmıştır.

Gruplar:

Grup 1 (kontrol, n=10) : Bu gruptaki kobaylara laparotomi yapılmış ve terminal ileumun 10 cm'lik bir segmenti izole edilerek bu segmente intraluminal olarak 2 ml serum fizyolojik enjekte edilmiştir.

Grup 2 (POF+kontrol, n=9) : Grup 1 de yapılan girişime ek olarak hayvanlar uyutulmadan 15 dakika önce 20 mg/kg POF proflaktik olarak (İM) verilmiştir.

Grup 3 (NEK, n=9) : Bu gruptaki kobaylara laparotomi sonrası hazırlanan terminal ileum segmenti içine asetik asitle pH 4'e asidifiye edilmiş, mililitresinde 10 mg kazein ve 50 mg kalsiyum glukonat bulunan solüsyondan 2 ml verilmiştir.

Grup 4 (POF+NEK, n=10) : Bu gruptaki kobaylara 20 mg/kg POF (İM) verilmiş ve 15 dakika sonra laparotomi yapılarak Grup 3'teki işlemler yapılmıştır (proflaktik uygulama).

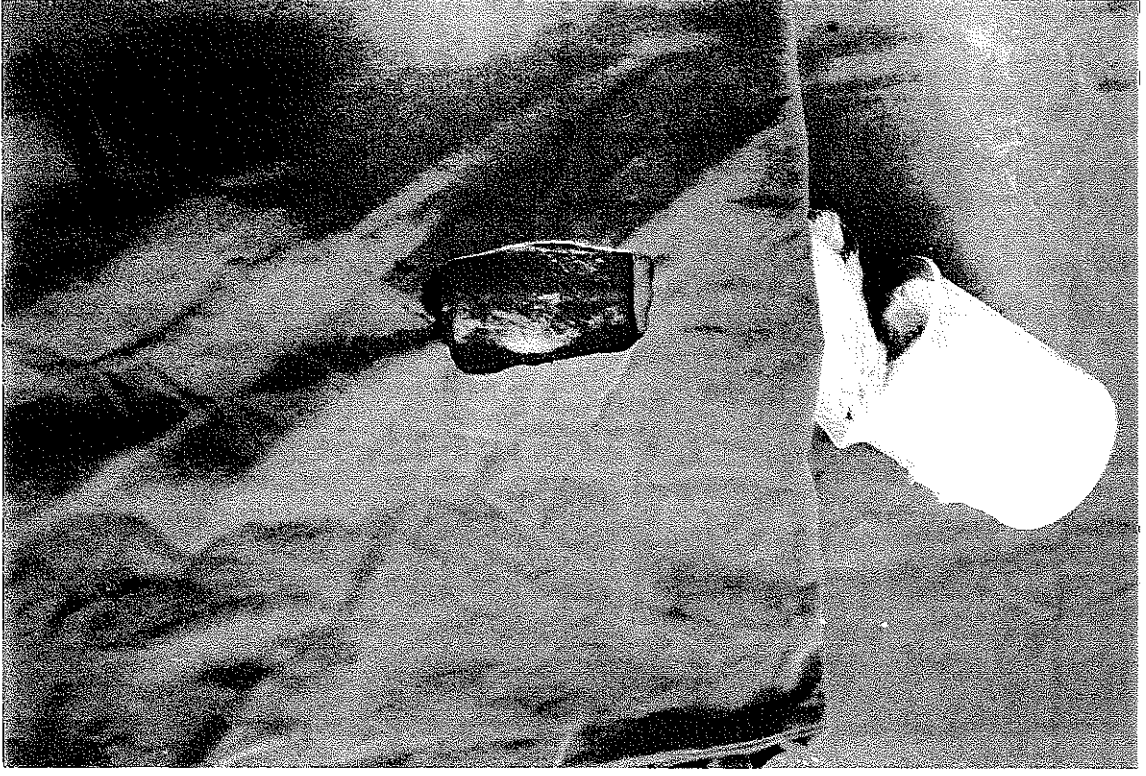
Grup 5 (NEK+POF, n=9) : Bu grupta bulunan kobaylarda önce Grup 3'teki işlemler gerçekleştirilmiş ve 3 saat sonra 20 mg/kg POF (İM) verilmiştir (terapötik uygulama).

Cerrahi Prosedürler:

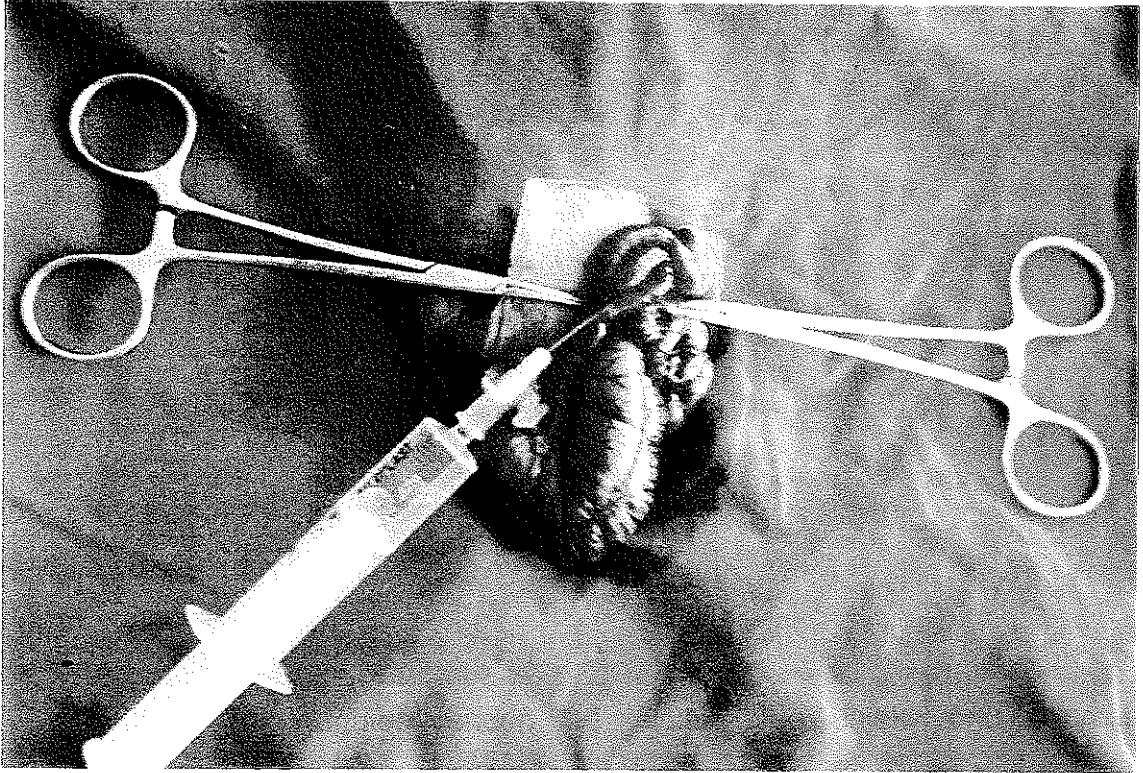
Bu deneysel çalışmada kobaylar eter anestezisi ile uyutulmuş (Şekil 1) ve steril şartlarda her bir kobaya iki cerrahi girişim uygulanmıştır. Girişimler sırasında kobayların vücut ısıları ve kan basınçları bir poligraf (San-ei polygraph) kullanılarak ölçülmüştür.

İlk cerrahi girişimde karın orta hattan laparotomi yapıp, terminal ileum karın dışına alınmış ve 24 numara kateter ile bulunduğu gruba uygun solüsyon intraluminal olarak enjekte edilmiştir (Şekil 2 ve 3). Daha sonra karın 4/0 ipek sütürlerle iki tabakada kapatılmıştır.

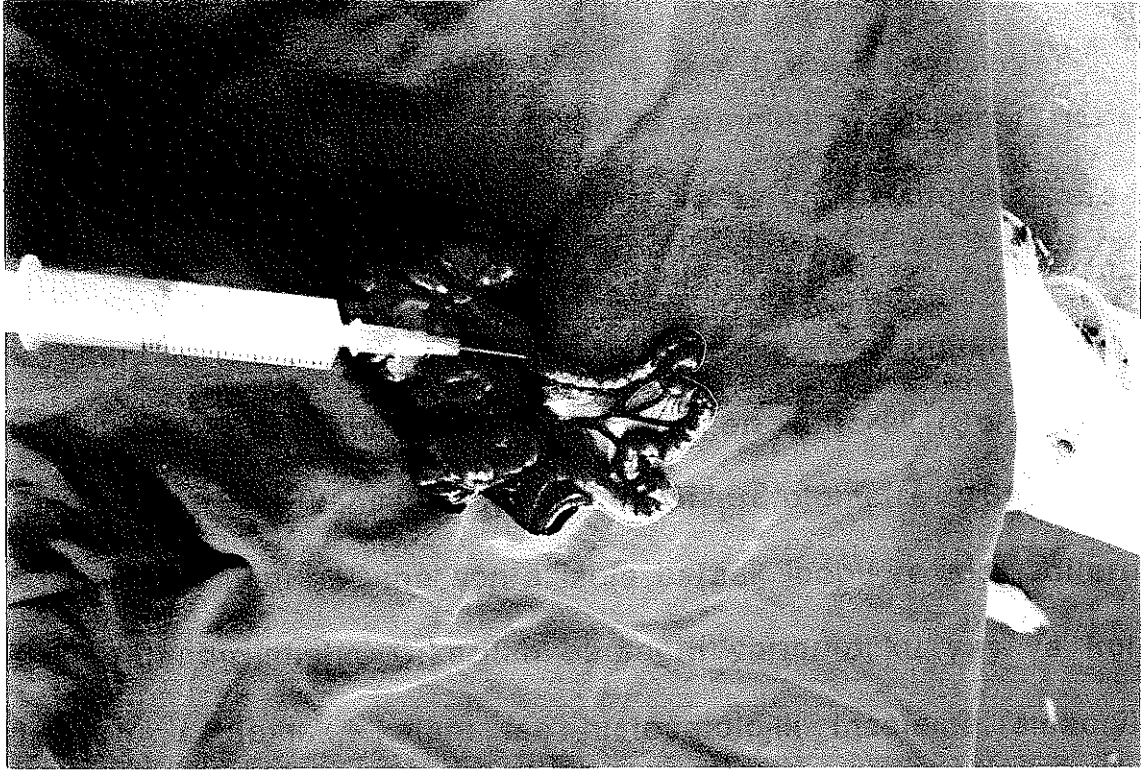
İlk cerrahi girişimden 12-16 saat sonra ikinci cerrahi girişim uygulanmıştır. Bu girişim sırasında ilk olarak sağ karotis arteri kateterize edilerek kan basıncı ölçülmüş ve internal juguler ven kateterize edilerek venöz kan numunesi alınmıştır. İkinci aşamada orta hattaki eski insizyon yerinden tekrar laparotomi yapılarak enjeksiyon



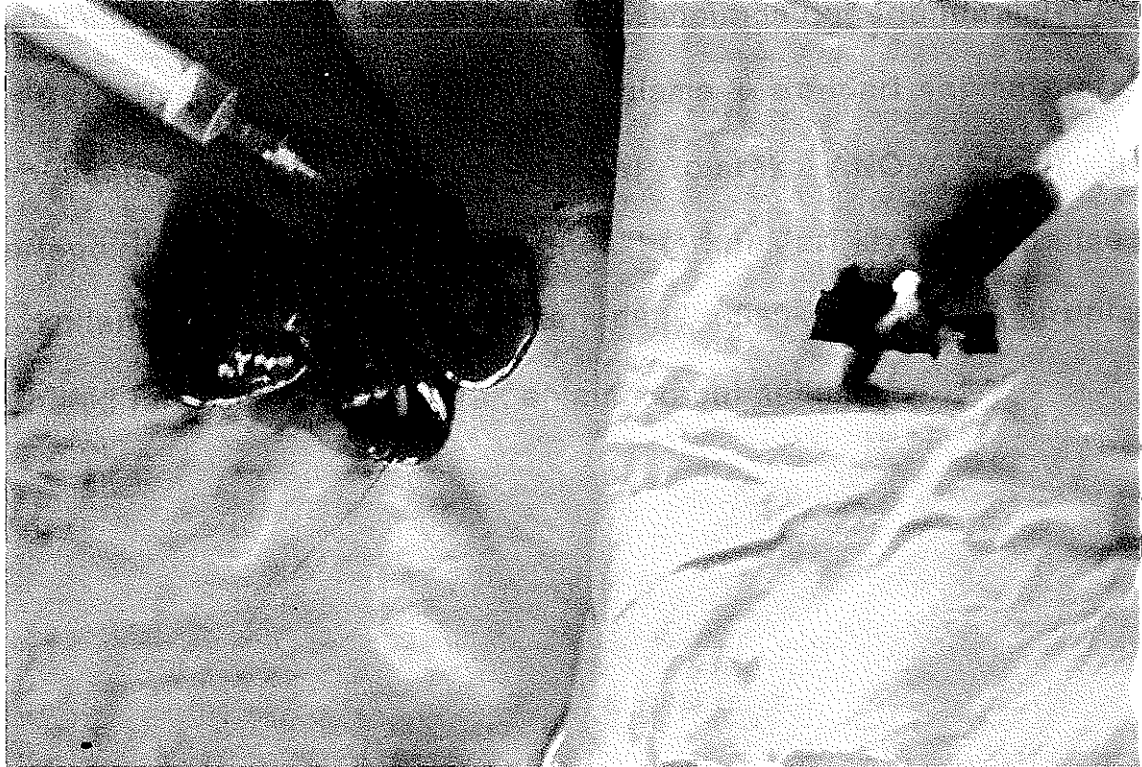
Şekil 1: Eter anestezisi ile uyutulan ve cerrahi girişim için hazırlanan bir kobay görülmektedir.



Şekil 2: Terminal ileum içine serum fizyolojik enjekte edilmesi görülmektedir.



Şekil 3: Terminal ileum içine asidifiye kazein solüsyonunun enjekte edilmesi görülmektedir.



Şekil 4: Sağ juguler venden %1 Alcian blue enjeksiyonu sonrası intraluminal alcian blue konsantrasyonu ölçmek üzere barsak içinin serum fizyolojikle irrigasyonu görülmektedir.

yapılan terminal ileum loopu karın dışına alınmıştır. Bu barsak loopu proksimal ve distal uçlarından bağlanmış ve serum fizyolojikle barsak içi irrigé edilmiştir. Daha sonra sağ juguler venden %1 alcian blue solüsyonundan 1 ml IV olarak verilip, 5 dakika beklendikten sonra barsak içine 2 ml serum fizyolojik verilip geri alınarak (Şekil 4), bu sıvıdaki alcian blue konsantrasyonu bir spektrofotometre (Spectronic 20 D) ile ölçülmüştür. Daha sonra izole barsak loopu rezeke edilerek girişim sonlandırılmıştır. Çıkarılan barsağın yarısı doku yaş ve kuru ağırlıklarını saptamak, kalanı ise histopatolojik inceleme amacıyla kullanılmıştır. Patolojik spesmenler %10 formalinde fikse edildikten sonra parafine gömülmüş ve buradan 5 µ kalınlığında kesitler alınarak hematoksilin-eosin ile boyanıp ışık mikroskopunda değerlendirilmiştir.

Bu çalışmadaki bütün ölçümler ortalama \pm standart sapma olarak hesaplanmış ve sonuçlar istatistiksel olarak ANOVA testi ile değerlendirilmiştir. İkili gruplar arasındaki farklılıkları kıyaslamada ise t testi kullanılmıştır. P değeri 0,05'ten daha düşük olduğunda gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Gruplar arasında hayvan ağırlıkları açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

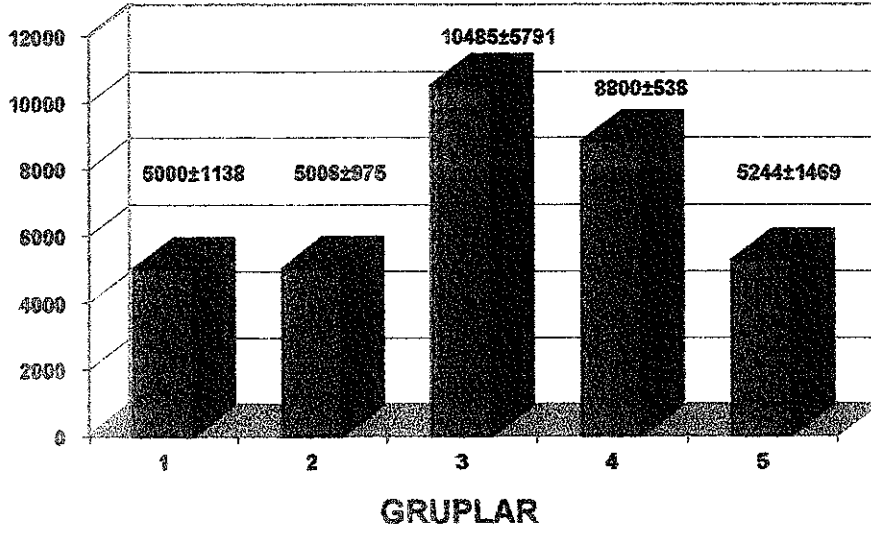
Kan basıncı ve vücut ısıları karşılaştırıldığında NEK oluşturulan gruplarda saptanan değerler kontrollere göre daha düşük olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Ortalama lökosit sayıları gözden geçirildiğinde Grup 1, 2 ve 5'te saptanan değerler Grup 3 ve 4'ten anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$) (Şekil 5).

Gruplardaki ortalama trombosit sayıları değerlendirildiğinde sadece Grup 4'te elde edilen değer diğer gruplardan anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla Grup 1, 2, 3 ve 5 için $p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.05$ ve $p<0.001$) (Şekil 6).

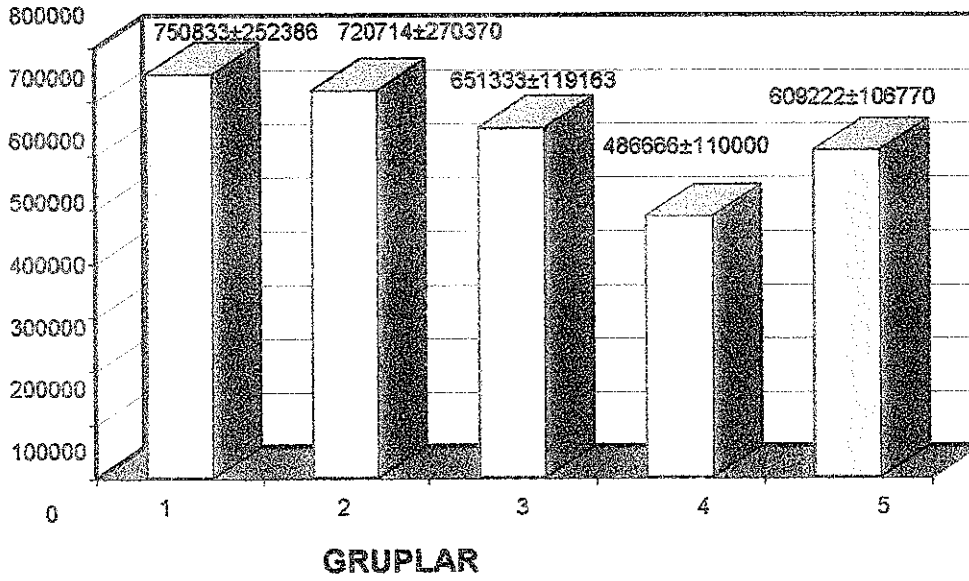
İmmatür/matür nötrofil oranları ise Grup 3, 4 ve 5'te Grup 1 ve 2'ye kıyasla anlamlı olarak artmıştı ($p<0.0001$) (Şekil 7).

ORTALAMA LÖKOSİT SAYILARI



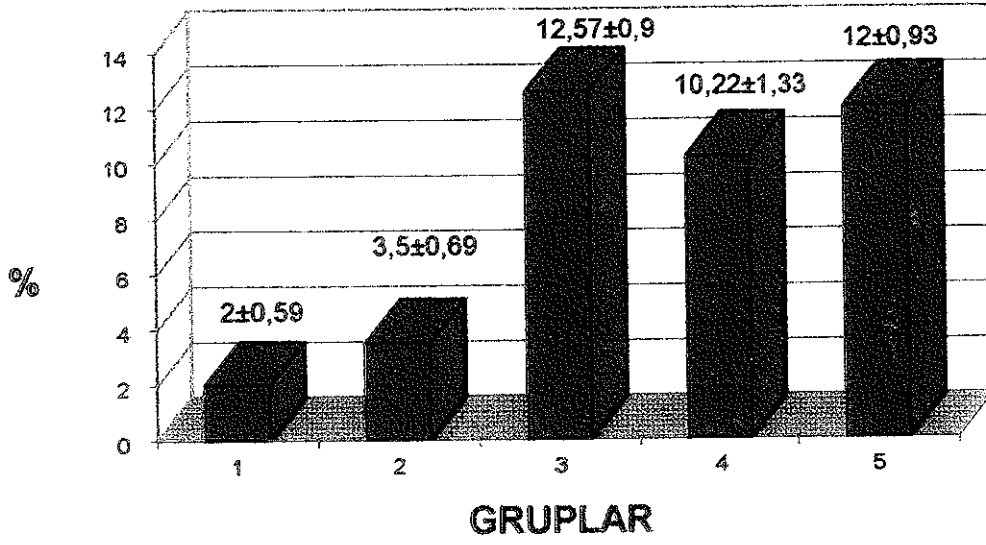
Şekil 5: Graplarda saptanan ortalama lökosit sayıları gösterilmiştir.

ORTALAMA TROMBOSİT SAYILARI



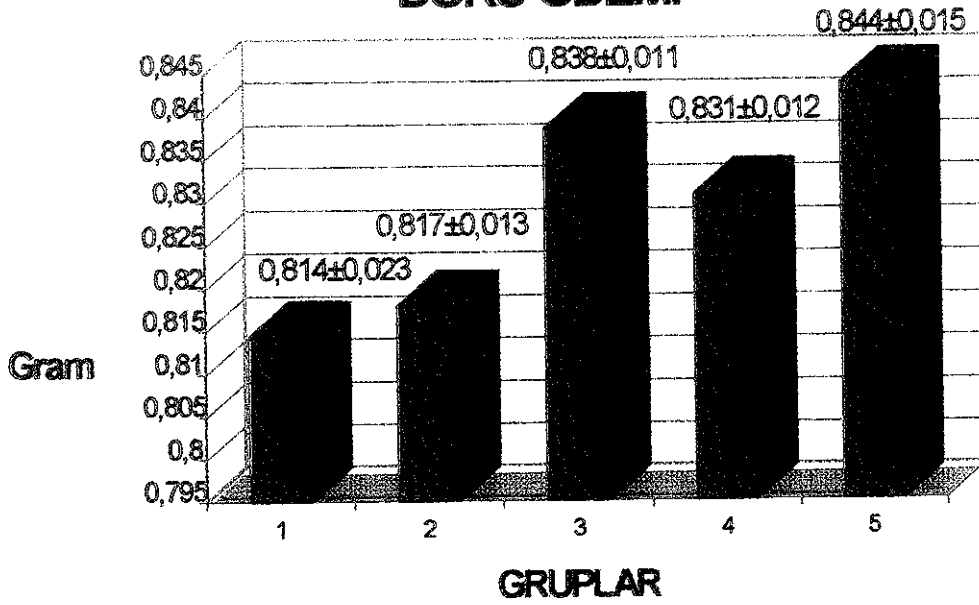
Şekil 6: Graplarda saptanan ortalama trombosit sayıları gösterilmiştir.

İMMATÜR / MATÜR NÖTROFİL ORANI



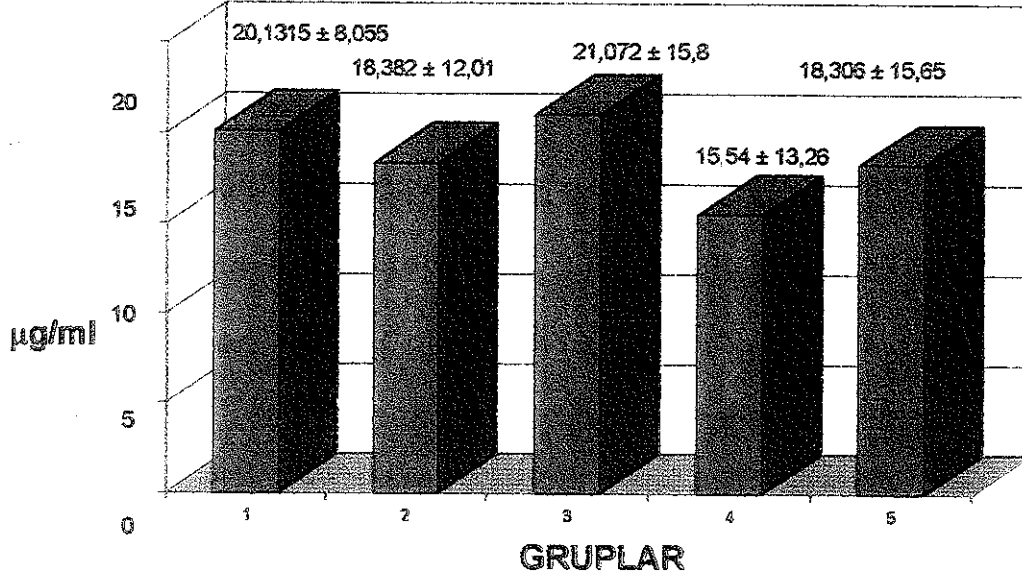
Şekil 7: Gruplarda saptanan ortalama immatür/matür nötrofil oranları görülmektedir.

DOKU ÖDEMI



Şekil 8: Gruplarda saptanan ortalama doku ödemi görülmektedir.

İNTRALUMİNAL ALCIAN BLUE KONSANTRASYONLARI

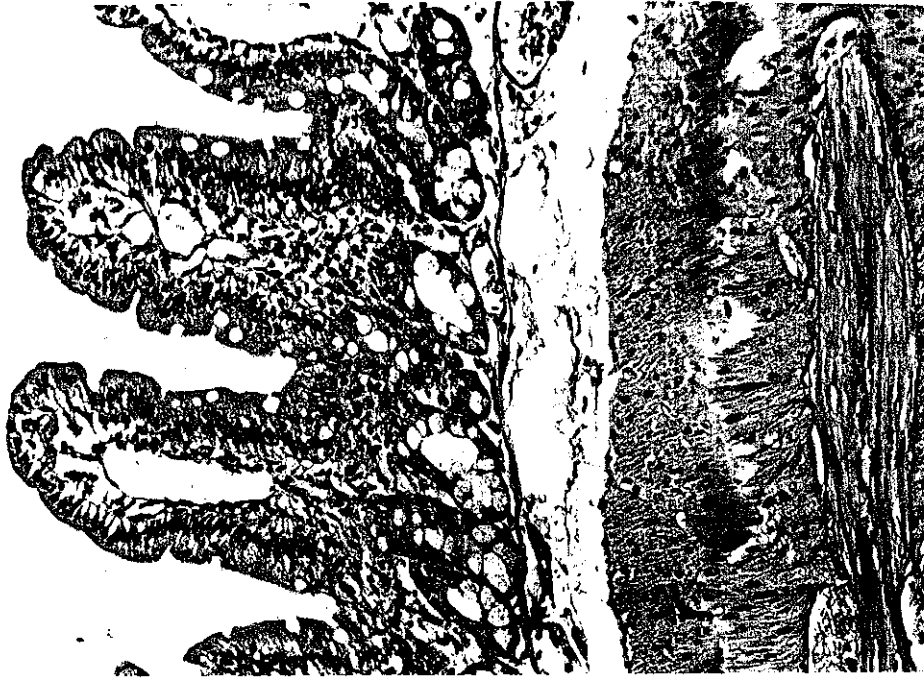


Şekil 9: Gruplarda ölçülen ortalama alcian blue konsantrasyonları gösterilmiştir.

Gruplar doku ödemi açısından incelendiğinde Grup 3 ve 5'teki doku ödemi Grup 1 ve 2'ye göre anlamlı olarak artmıştı (sırasıyla Grup 3 için $p<0.05$ ve $p<0.05$ ve Grup 5 için sırasıyla $p<0.01$ ve $p<0.01$) (Şekil 8).

Intraluminal olarak bakılan alcian blue konsantrasyonları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Şekil 9).

Histopatolojik incelemede makroskopik olarak Grup 1 ve 2'de barsak loopları normal görünümde, Grup 3, 4 ve 5'te iskemik-nekrotik değişiklikler ve barsak perforasyonu alanları vardı. Mikroskopik incelemede Grup 1 ve 2'de barsaklar normal histolojik yapısını korurken (Şekil 10), Grup 3, 4 ve 5'te mukozanın normal yapısının bozulduğu, fibrin, hemolize eritrositler, polimorf nüveli lökositler, mononükleer yangı hücreleri, makrofajlar arasında epitel hücre artıklarının izlendiği, submukozanın ödemli olduğu, tüm katlarda çevresinde yangı hücreleri bulunan duvarları parçalanmış damarlar (vaskülit) bulunduğu, yangının kas tabakası, plexusların içinde ve serozada da var olduğu, barsak duvarında kistik boşluklar (pnömatozis intestinalis) bulunduğu saptanmıştır (Şekil 11).



Şekil 10: Kontrol grubuna ait kobaylardan birindeki barsak segmentinin normal mikroskopik yapısı görülmektedir. (H&E, x 125)



Şekil 11: Asidifiye kazein solüsyonu enjekte edilmiş gruplara ait barsaklardan birinin mikroskopik görünümü izlenmektedir. Mukozal bütünlük bozulmuş ve tüm tabakalarda yangı vardır. (H&E, x250)

TARTIŞMA

Etyopatogenezi tam olarak bilinmediğinden ideal bir NEK modeli bulmak zordur. Etyolojide suçlanan birçok faktöre paralel olarak değişik NEK modelleri geliştirilmiştir. Bu modeller içinde mezenterik damarların mekanik oklüzyonu, asidifiye kazein+kalsiyum glukonat solüsyonunun intramural ya da intraluminal enjeksiyonu, lipopolisakkarit ilave edilmiş trombosit aktivatör faktörün intravenöz enjeksiyonu ve hipervizkoziteyle birlikte hipoksiye maruz bırakılarak oluşturulan modeller bulunmaktadır (1, 4, 63-65) Bizim modelimiz daha önce tavşan ve domuz yavrularında oluşturulan NEK modelinden modifiye edilmiştir (64-68) Di Lorenzo ve arkadaşları bu modelin insanda oluşan NEK'e benzeyen bulgularla ortaya çıktığından en uygun model olduğunu rapor etmişlerdir (64, 67). Biz bu modeli kobaylarda denedik ve bu hayvanlarda da başarılı bir şekilde NEK oluşturduk. Bu çalışma kobaylarda nekrotizan solüsyon kullanılarak oluşturulan ilk NEK modelidir.

Bu modelde NEK gelişiminde birkaç faktör rol oynamaktadır. Solüsyonun kendi asiditesine ek olarak ortamda çoğalan bakterilerin karbonhidratları anaerobik fermentasyona uğratmasıyla intraluminal asidite daha da artmaktadır. Bunun sonucunda artan sıvı volümü ve/veya salgılanan mediatörler birkaç saat içinde loop'un vasküler rezistansını artırır (64-66). Bu ortamda intraluminal alana verilen kazein transepitelyal olarak geçer ve histamin, serbest radikaller, eicasonoidler ve trombosit aktivatör faktör salgılanmasına yol açar. Sonuçta dokunun beslenmesi bozulur, geçici iskemi ya da kalıcı doku hasarı olur, sistemik etkiler ortaya çıkar ve zamanla ölüm görülebilir (64-68). Bizim çalışmamızda da NEK başarılı bir şekilde oluşturulduğundan, kobaylarda görülen patolojik süreçte benzer mekanizmaların sorumlu olduğu düşünülebilir.

Mezenterik kan akımını potansiyel olarak etkileyebilen vücut ısısı ve kan basıncı gibi faktörler çalışmamızda kontrol edilmiştir (3,69). Bu sistemik parametrelerde kontrol ve NEK oluşturulan gruplar arasında anlamlı fark olmadığından, bunların NEK sürecine ek bir etkisi olmamıştır.

NEK'in lökosit, trombosit sayısı ve nötrofiller üzerine etkileri daha önceden araştırılmıştır. Bizim çalışmamızda ortalama trombosit sayısı üzerine NEK'in oluşturduğu etkiler istatistiksel olarak anlamlı değilken, ortalama lökosit sayısı ve immatür/matür nötrofil oranları NEK'in sistemik etkilerini destekler nitelikte, Grup 3 kobaylarda Grup 1'e göre anlamlı olarak artmıştı. Bu tür sistemik etkiler intraluminal kazein enjeksiyonu yapılarak oluşturulan NEK modelinde ilk olarak

gösterilmiştir. Ortalama lökosit sayısı açısından kontrol grupları ile Grup 5 arasında, ortalama trombosit sayıları açısından ise yine kontrollerle Grup 3 ve 5 arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Yine bu çalışmada POF verilen NEK'li gruplarda POF verilen kontrol grubuna göre daha yüksek oranlar elde edilmiş, ayrıca POF verilmesi NEK oluşturulan gruplarda POF verilmeyenlere kıyasla immatür/matür nötrofil oranını iyileştirmiştir. Literatürde bu bulguları destekleyen ya da karşı çıkan herhangi bir yayın olmadığından konu tartışmaya açıktır. Elde ettiğimiz sonuçlar POF ve NEK arasındaki kompleks etkileşimi yansıtmaktadır ve dolayısıyla bu konuda net bir kanıya varmak için ek çalışmalar gereklidir.

Daha önceki yayınlarda intestinal sistemin peristaltizminin uyarılması, mukozal kan akımının düzenlenmesi ve mukozanın korunmasını sağlamada rolü olduğu düşünülen nitrik oksitin oluşumunda substrat olarak kullanılan L-arginine ve trombüs oluşumunu azaltıcı etkisinden yola çıkılarak kullanılmasının yararlı olabileceği belirtilen düşük molekül ağırlıklı dekstran ile NEK üzerine yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlara zıt olarak, POF bu çalışmada lokal NEK bulguları üzerine pozitif etki ortaya çıkarmamıştır (67, 70). NEK oluşturulan gruplarda belirgin doku ödemi bulunmasına rağmen POF verilmesinin bu parametre üzerine anlamlı etkisi olmamıştır. Bir diğer lokal parametre olan alciyan blue daha önce çeşitli dokularda mukozal hasarı göstermekte kullanılmış, fakat NEK'te kullanılmamıştır (71). Bu parametre ile yapılan incelemede gruplar arasında anlamlı fark olmamasına rağmen, NEK oluşturulan grupta kandan barsak lümenine

transportun daha yüksek değerlerde olduğu saptanmıştır ve POF verilmesi de bu olayda anlamlı değişikliğe yol ağmamıştır. Histopatolojik olarak asidifiye kazein verilen gruplarda belirgin zedelenme olması barsak hasarını göstermede alcian blue kullanılması etkisiz kaldığını düşündürmüştür.

NEK modellerinin değerlendirilmesinde histopatolojik inceleme temel parametrelerden birisidir. Asidifiye kazein solüsyonu verilmesinin, uygulamadan üç saat sonra NEK benzeri bulgular ortaya çıkardığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (64, 66-68). Bu model ilk olarak Clark ve arkadaşları tarafından sütten yeni kesilmiş yavru tavşanlarda asetik asit yada propionik asitle pH 4'e asidifiye edilen kazein (10 mg/ml) ve % 10 kalsiyum glukonat (50 mg/ml) karışımının intraluminal olarak enjeksiyonu ile oluşturulmuştur (66). Daha sonra Di Lorenzo ve arkadaşları aynı modeli yavru domuzlar üzerinde denemiş ve başarılı olmuşlardır (64). Bu çalışmalarda uygulanan solüsyona bağlı olarak ortaya çıkan bulgular submukozal dem, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, lenfatik distansiyon ve nekrozdan oluşmaktadır. Bizim alışmamızda da NEK oluşturulan gruplarda benzer bulguların ortaya çıktığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada proflaktik ve terapötik POF verilmesinin, NEK oluşturulan gruplarda ortaya çıkan histopatolojik etkileri iyileştirdiğine ilişkin herhangi bir bulgu saptanamamıştır. POF'in burada etkisiz kalmasının nedeni asidifiye kazein solüsyonuna barsakların diğer NEK modellerine göre daha uzun süre maruz kalması olabilir. Nekrotizan solüsyonun daha kısa süreli uygulandığı çalışmalar bu konuda daha ayrıntılı bilgi sahibi olmamızı sağlayabilir.

Bu çalışma deneysel NEK modelinde POF kullanılarak akut dönem bulguları üzerinde önleyici ya da tedavi edici bir etki göstermediğinden, POF'in NEK'teki klinik kullanımı için cesaretlendirici olmamıştır. Diğer taraftan NEK'te birden fazla ve kompleks mekanizmalar rol oynadığından tek bir deneysel çalışma ile POF'in etkilerini kesin olarak değerlendirmek de mümkün değildir. Bu nedenle NEK'te POF'in etkilerini daha kesin olarak ortaya çıkarmak amacıyla ek çalışmalar yapılması gerekmektedir.

SONUÇLAR

•Bu deneysel çalışmada daha önce tavşan ve domuz yavrularında asidifiye kazein solüsyonu kullanılarak oluşturulan NEK modeli yavru kobaylarda da başarılı bir şekilde oluşturulmuştur.

•Oluşturulan bu modelde, nekrotizan bir solüsyon kullanılarak NEK'i destekleyen sistemik bulguların da ortaya çıkabileceği ilk kez gösterilmiştir. Histopatolojik bulgular ise diğer NEK modellerinde elde edilen bulguları destekler niteliktedir.

•NEK'teki barsak hasarını göstermek amacıyla alcian blue solüsyonunun kullanımı ile elde edilen sonuçlar kullandığımız NEK modelinde transmural geçirgenliğin değerlendirilmesinde bu solüsyonun etkisiz kaldığını göstermiştir.

•Proflaktik POF kullanımı bu deneysel modelde oluşturulan NEK'in sistemik ve lokal bulguları üzerine herhangi bir koruyucu etki göstermemiştir.

•POF'in terapötik amaçlı kullanımının bu NEK modelinde ortaya çıkan lokal ve sistemik bulgular üzerine herhangi bir tedavi edici etki göstermediği saptanmıştır.

•POF'in her iki şekildeki kullanımına ait bu sonuçlar NEK'te klinik kullanımı için cesaretlendirici olmamıştır. Bu konuyu aydınlatmak amacıyla ek çalışmalar yapılması gerekmektedir.

ÖZET

Nekrotizan enterokolitin (NEK) patogenezi tam olarak bilinmemesine rağmen, perinatal strese bağlı olarak mezenterik alanda ortaya çıkan selektif iskeminin sonucunda barsak duvarında zedelenmenin olduğu en fazla kabul gören açıklamalardan birisidir. Diğer taraftan pentoksifilinin (POF) iskemi olan dokularda perfüzyon üzerine olumlu etkileri olduğunu destekleyen pek çok çalışma vardır. Yukarıdaki bilgiler ışığında bu deneysel çalışmada kobaylarda oluşturulan NEK modelinde POF'in etkilerinin ne olduğunu araştırdık. Bu amaçla toplam 47 kobay, 5 gruba (kontrol, POF+kontrol, NEK, profilaktik POF+NEK, NEK+terapötik POF) ayrıldı ve her grupta vücut ısısı, kan basıncı, ortalama lökosit sayısı, ortalama trombosit sayısı ve immatür/matür nötrofil oranı incelendi. Ayrıca NEK'in lokal etkilerini belirlemek için barsak duvarı ödemi, transmural geçirgenlik ve histopatolojik bulgular değerlendirildi. NEK oluşturulan gruplar kontrollerle kıyaslandığında, ortalama lökosit ve trombosit sayıları,

immatür/matür nötrofil oranları ve barsak duvarındaki ödem açısından anlamlı farklılıklar olduğu görüldü. Her iki tipteki POF uygulaması ise bunlar üzerine herhangi bir anlamlı etki ortaya çıkarmadı. Transmural geçirgenlik açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Histopatolojik olarak ise kontrol gruplarında barsak duvarı normal yapısını korurken, NEK oluşturulan gruplarda iskemik ve nekrotik değişiklikler saptandı ve bu bulgular proflaktik veya terapötik POF uygulaması ile değişmedi. Bu deneysel çalışmada, kobaylarda sistemik etkileri de olan bir NEK modeli başarıyla oluşturulmuş ve gerek proflaktik gerekse terapötik POF verilmesinin NEK'te ortaya çıkan bulgular üzerine anlamlı bir iyileştirici etkiye sahip olmadığı saptanmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Gonzales-Crussi F, Hsueh W: Experimental model of ischemic bowel necrosis. The role of platelet-activating factor and endotoksin. Am J Pathol 112:127-135, 1983
- 2- MacKendrick W, Caplan M: Necrotizing Enterocolitis New thoughts about pathogenesis and potential treatments Pediatr Clin North Am 40:1047-1059, 1993
- 3- Steeb GD, Wilson MA, Garrison RN: Pentoxifylline preserves small-intestine microvascular blood flow during bacteriemia. Surgery 112:756-763, 1992
- 4- Kliegman RM: Models of the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. J Pediatr 117:S2-S5, 1990
- 5- Refsum SE, Rowlands BJ, Boston VE: Pentoxifylline improves intracellular electrolytes in sepsis. J Pediatr Surg 29:801-814, 1994
- 6- Rowe MI, Liguish J: Necrotizing enterocolitis Journal Club, December 18, Pittsburgh, 1991

- 7- Rowe MI, O'Neill JA, Grosfeld JL, et al: Essentials of Pediatric Surgery Necrotizing enterocolitis. Ch 59, Mosby-Year Book, Inc. St. Louis, pp 526-535, 1995
- 8- Bone RC: Inhibitors of complement and neutrophils: a critical evaluation of their role in the treatment of sepsis. Crit Care Med 20:891-898, 1992
- 9- Chalkiadakis GE, Kostakis A, Karayannacos PE, et al: Pentoxifylline in the treatment of experimental peritonitis in rats. Arch Surg 120:1141-1144, 1985
- 10- Maderazo EG, Breaux S, Woronick CL, et al: Efficacy, toxicity, and pharmacokinetics of pentoxifylline and its analogs in experimental staphylococcus aureus infections. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 34:1100-1106, 1990
- 11- Myers SI, Horton JW, Hernandez R, et al: Pentoxifylline protects splanchnic prostacyclin synthesis during mesenteric ischemia/reperfusion. Prostaglandins 47:137-150, 1994
- 12- Okur H, Küçükaydın M, Köse K, et al: Hypoxia-induced necrotizing enterocolitis in the immature rat: the role of lipid peroxidation and management by vitamin E. J Pediatr Surg 30:1416-1419, 1995
- 13- Oropello JM, Amin D, Klapholtz A, et al: Effects of pentoxifylline on hemodynamics, oxygen transport, and tissue metabolism in experimental, severe hemorrhagic shock. Crit Care Med 19:1540-1544, 1991
- 14- Refsum SE, Norwood W, Rowlands BJ, et al: Pentoxifylline improves resting membrane potential in sepsis. J Pediatr Surg 28:1144-1148, 1993
- 15- Berdon WE, Grossman H, Baker DH, et al: Necrotizing enterocolitis in the premature infant. Radiology 83:879-887, 1964
- 16- Touloukian RJ, Berdon WE, Amoury RA, et al: Surgical experience with necrotizing enterocolitis in the infant. J Pediatr Surg 2:389-401, 1967

- 17- Amoury RA: Necrotizing enterocolitis In Aschraft KW, Holder TM (Eds). Pediatric Surgery, second edition. Necrotizing enterocolitis. W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp 341-357, 1993
- 18- Ryder RW, Shelton JD, Guinan ME: Committee on necrotizing enterocolitis. Necrotizing enterocolitis: a prospective multicenter investigation. Am J Epidemiol 112:113-123, 1980
- 19- Kliegman RM: Neonatal necrotizing enterocolitis: implications for an infectious disease. Pediatr Clin North Am 26:327-344, 1979
- 20- Kliegman RM, Walsh M: Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification and spectrum of illness. Curr Probl Pediatr 17:215-288, 1987
- 21- Beach RC, Menzies IS, Clayden GS, et al: Gastrointestinal permeability changes in the preterm neonate. Arch Dis Child 57:141-145, 1982
- 22- Szabo JS, Mayfield SR, Oh W, Stonestreet BS: Postprandial gastrointestinal blood flow and oxygen consumption: effects of hypoxemia in neonatal piglets. Pediatr Res 21:93-98, 1987
- 23- Nowicki PT, Hansen NB, Oh W, Stonestreet BS: Gastrointestinal blood flow and oxygen consumption on the newborn lamb: effect of chronic anemia and acute hypoxia. Pediatr Res 18:420-425, 1984
- 24- Telsey AM, Merrit TA, Dixon SD: Cocaine exposure in a term neonate. Clin Pediatr 27:547-550, 1988
- 25- Hackett GA, Campbells S, Gamsu H, et al: Doppler studies in the growth-retarded fetus and prediction of neonatal necrotizing enterocolitis, hemorrhage, and neonatal morbidity. Br Med J 294:13-16, 1987

- 26- Natanson C, Danner RL, Elin RJ, et al: Role of endotoxemia in cardiovascular dysfunction and mortality: Escherichia coli and Staphylococcus aureus challenges in a canine model of human septic shock. *J Clin Invest* 83:243-251, 1989
- 27- Beutler B, Milsark IW, Ceramie AC: Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science* 222:869-871, 1985
- 28- Michie HR, Monogue KR, Spriggs DR, et al: Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Eng J Med* 318:1481-1486, 1988
- 29- Sun X, Hsueh W: Bowel necrosis induced by tumor necrosis factor in rats is mediated by platelet-activating factor. *J Clin Invest* 81:1328-1333, 1988
- 30- Hsueh W, Gonzales-Crussi F, Arroyave JL: Release of lokotriene C₄ by isolated, perfused rat small intestine in response to platelet-activating factor. *J Clin Invest* 78:108-114, 1986
- 31- Eibl M, Wolf H, Furnkranz H, Rosenkranz A: Prevention of necrotizing enterocolitis in low birthweight infants by IgA-IgG feeding. *New Engl J Med* 319:1-7, 1988
- 32- Slagle TA, Gross SJ: Effect of early low-volume enteral substrate on subsequent feeding tolerance in very low birth weight infants. *J Pediatr* 113:526-531, 1988
- 33- Goldman HI: Feeding and necrotizing enterocolitis. *Am J Dis Child* 134:553-555, 1980
- 34- Gerber AR, Hopkins RS, Lauer BA, et al: Increased risk of illness among nursery staff caring for neonates with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Infect Dis* 4:246-249, 1983

- 35- Scheifele DW, Olsen E, Fussel S, et al: Spontaneous endotoxemia in premature infants: correlations with oral feeding and bowel dysfunction. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 4:67-74, 1985
- 36- Nolan J: Spontaneous endotoxemia. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 4:7-8, 1985
- 37- Kliegman RM, Fanaroff AA: Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 310:1093-1103, 1981
- 38- Wilson SE, Woolley MM: Primary necrotizing enterocolitis in infants. *Arch Surg* 99:563-566, 1969
- 39- Hutter JJ Jr, Hathaway WE, Wayne ER: Hematologic abnormalities in severe neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 88:1026-1031, 1976
- 40- Rowe MI, Buckner DM, Newmark S: The early diagnosis of gram negative septicemia in the pediatric surgical patient. *Ann Surg* 182:280-286, 1975
- 41- O'Neill JA, Stahlman MT, Meng HC: Necrotizing enterocolitis in the newborn. *Ann Surg* 182:274-279, 1975
- 42- Wayne ER, Burrington JR, Hutter J: Neonatal necrotizing enterocolitis. Evolution of new principles in management. *Arch Surg* 110:476-480, 1975
- 43- Leonidas JC, Hall RT, Amoury RA: Critical evaluation of the roentgen signs of neonatal necrotizing enterocolitis. *Ann Radiol* 19:123-132, 1976
- 44- Leonidas JC, Hall RT: Neonatal pneumatosis coli: a mild form of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 89:456-459, 1976
- 45- Kosloske AM, Musemeche CA, Ball WS Jr, et al: Necrotizing enterocolitis: value of radiographic findings to predict outcome. *AJR* 151:771-774, 1988
- 46- Freyy EE, Smith W, Franken EA Jr, Wintermeyer KA: Analysis of bowel perforation in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Radiol* 17:380-382, 1987

- 47- Johnson JF, Robinson LH: Localized bowel distension in the newborn. A review of the plain films analysis and differential diagnosis. *Pediatrics* 73:206-215, 1984
- 48- Berdon WE: Necrotizing enterocolitis of the newborn. In Boley SJ (Ed): *Vascular disorders of the intestine*. Appleton-Century-Crofts, New York, pp 613-629, 1971
- 49- Boulton JE, Ein SH, Reilly BJ, et al: Necrotizing enterocolitis and volvulus in the premature neonate. *J Pediatr Surg* 24:901-905, 1989
- 50- Uken P, Smith W, Franken EA, et al: Use of barium enema in the diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Radiol* 18:24-27, 1988
- 51- Cohen MD, Schreiner R, Grosfeld J, et al: A new look at the neonatal bowel-contrast studies with metrizamide (Omnipaque). *J Pediatr Surg* 18:442-448, 1983
- 52- Shcolnik A: Applications of ultrasound in the neonatal abdomen. *Radiol Clin North Am* 23:141-156, 1985
- 53- Bell MJ, Kosloske AM, Benton C, et al: Neonatal necrotizing enterocolitis: prevention of perforation. *J Pediatr Surg* 8:601-605, 1973
- 54- Kliegman RM, Fanaroff AA: Neonatal necrotizing enterocolitis: a nine year experience. II. Outcome assesment. *Am J Dis Child* 135:608-611, 1981
- 55- Kanto WP, Wilson R, Breart GL, et al: Perinatal events and necrotizing enterocolitis in premature infants. *Am J Dis Child* 141:167-169, 1987
- 56- Bell MJ, Ternberg JL, Ralph MD, et al: Neonatal necrotizing enterocolitis. *Ann Surg* 187:1-7, 1978
- 57- Palmer s, Biffen A, Gamsu H: Outcome of neonatal necrotizing enterocolitis: results of the BAPM / CDSC surveillance study 1981-84. *Arch Dis Child* 64:388-394, 1989

- 58- Stevenson JK, Oliver TK, Graham CB, et al: Aggressive treatment of neonatal necrotizing enterocolitis: 38 patients with 25 survivors. *J Pediatr Surg* 6:28-35, 1971
- 59- Kosloske AM, Papile L, Burstein J: Indications for operation in acute necrotizing enterocolitis of the neonate. *Surgery* 87:502-508, 1980
- 60- Kosloske AM, Goldthorn JF: Paracentesis as an aid to the diagnosis of intestinal gangrene. Experience in 50 infants and children. *Arch Surg* 117:571-573, 1982
- 61- Muller R, Lehrach F: Haemorrhological role of platelet aggregation and hypercoagulability in microcirculation: therapeutic approach with pentoxifylline. *Pharmatherapeutica* 2:372-379, 1980
- 62- Theis H, Lehrach F, Muller R: A five-year review of clinico-experimental and therapeutic experience with pentoxifylline. *Pharmatherapeutica* 2:150-160, 1978
- 63- Caplan MS, Sun X, Hsueh W, Hageman JR: Role of platelet activating factor, and tumor necrosis factor-alpha in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 116:960-964, 1990
- 64- Di Lorenzo, Bass J, Krantis A: An intraluminal model of necrotizing enterocolitis in the developing neonatal piglet. *J Pediatr Surg* 30:1138-1142, 1995
- 65- Musemeche C, Caplan M, Hsueh W, et al: Experimental necrotizing enterocolitis: the role of polymorphonuclear neutrophils. *J Pediatr Surg* 26:1047-1050, 1991
- 66- Clark DA, Fornabaio DM, McNeill H, et al: Contribution of oxygen derived free radicals to experimental necrotizing enterocolitis. *Am J Pathol* 130:537-542, 1988
- 67- Di Lorenzo M, Bass J, Krantis A: Use of L-arginine in the treatment of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 30:235-241, 1995

- 68- Miller MJS, Adams J, Xsiang GU, et al: Hemodynamic and permeability characteristics of acute experimental necrotizing enterocolitis. *Dig Dis Sci* 35:1257-1264, 1990
- 69- Udassin R, Vromen A, Seror D, et al: Pentoxifylline attenuates ischemia/reperfusion injury to the small intestine in the rat. *Pediatr Surg Int* 11:329-333, 1996
- 70- Krasna IH, Fox HA, Schneider KM, et al: Low molecular dextran in the treatment of necrotizing enterocolitis and midgut volvulus in infants. *J Pediatr Surg* 8:615-622, 1973
- 71- Rubinstein A, Tirosh B: Mucus gel thickness and turnover in the gastrointestinal tract of the rat: response to cholinergic stimulus and implication for mucoadhesion. *Pharm Res* 11:794-799, 1994
- 72- Harada H, Ishizaka A, Yonemaru M, et al: The effects of aminophylline and pentoxifylline on multiple organ damage after escherichia coli sepsis. *Am Rev Respir Dis* 140:974-980, 1989
- 73- Leenen D, Poll T, Levi M, et al: Pentoxifylline attenuates neutrophil activation in experimental endotoxemia in chimpanzees. *J Immunol* 151:2318-2325, 1993
- 74- Zabel P, Wolter DT, Schönharting MM, et al: Oxpentifylline in endotoxemia. *Lancet* 23/30:1474-1477, 1989