

Nekrotizan Enterokolitli Hastalarda; IgA, IgG, PAF, IL-8 ve IL-10 Düzeylerinin Klinik ile İlişkisi

In Patients With Necrotizing Enterocolitis; Relationship of IgA, IgG, PAF, IL-8 and IL-10 Levels with Clinic

Öz

Amaç: Nekrotizan enterokolit (NEK) yenidoğanlarda gastrointestinal sistemin en sık görülen acil durumudur. NEK doğum ağırlığı <1500 g olan bebeklerin %5-10'unu etkiler. Günümüzde, modern yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin kurulması ve yenidoğan bakımının artmasıyla, çok küçük preterm bebeklerin yaşam şansı artmıştır; ancak NEK insidansı ve uzun süreli morbiditeleri değişmemiştir. Prematüre ve düşük doğum ağırlığı, hastalığın en yaygın iki nedeni olmakla birlikte; NEK patofizyolojisi multifaktöriyeldir ve kesin olarak tanımlanmamıştır. NEK patofizyolojisinde temel faktörün yenidoğan bağırsağının olgunlaşmamış olması ve abartılı inflamatuvar yanıt sonucu olduğu bildirilmektedir. Çalışmalar, inflamatuvar kaskat reaksiyonunun NEK'in sadece başlangıç faktörü değil, aynı zamanda NEK'in evrelerinde ve prognozunda da önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Hayvan çalışmalarında, trombosit aktive edici faktörün (PAF), interlökinlerin (IL-8, IL-10) ve immunoglobulinlerin NEK patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı NEK tanısı alan hastalarda IgA, IgG, PAF, IL-8, IL-10 düzeylerini ve bunların klinik rollerini belirlemektir.

Materyal ve metod: Hastanemizde izlenen ve NEK tanısı almış 36 hasta, Bell evrelemesine uygun klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara dayanarak üç gruba ayrıldı. Birinci grup; şüpheli NEK (NEK-I), ikinci grup kesin NEK (NEK-II), üçüncü grup ise ilerlemiş NEK (NEK-III) olarak belirlendi. Kontrol grubu olarak 17 sağlam yenidoğan çalışmaya alındı. Hasta ve kontrol grubunda serum PAF, IL-8, IL-10, IgA ve IgG düzeyleri ölçülerek istatistiksel olarak karşılaştırıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: NEK gruplarında serum PAF, IL-8 ve IL-10 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). İmmunglobulin seviyeleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında serum IgA düzeyi; NEK grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek iken ($p < 0.001$), serum IgG düzeyi; kontrol grubunda, tüm NEK gruplarına göre anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$). NEK-1, NEK-2 ve NEK-3 gruplarının serum PAF, IL-8, IgG ve IgA seviyelerinde anlamlı ilişki saptanırken IL-10 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Cafarova Terane S¹

Ayla GÜNLEMEZ²

¹Scientific-Research Institute of Pediatrics named after K.Y. Farajova, Azerbaijan Baku

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıklar AD, Neonatoloji BD

Yazışma Adresleri /Address for

Correspondence:

Ayla Günlemez

Çocuk Onkoloji Kliniği, Kocaeli Üniversitesi, Umutepe Yerleşkesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, 2. kat. Umutepe/Kocaeli

Tel/phone: +90 0 262 303 85 85

Anahtar Kelimeler:

Nekrotizan enterokolit, IL-8, IL-10, PAF

Keywords:

Nekrotizan enterokolit, IL-8, IL-10, PAF

Geliş Tarihi - Received

06/12/2018

Kabul Tarihi - Accepted

17/01/2019

Sonuç: Premature bebeklerde proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar mediatörler arasında denge olmadığı zaman NEK gelişimi kolaylaşmakta ve daha ağır seyredabilmektedir. Çalışmamızda NEK'li hastalarda serum PAF, IL-8, IL-10 ve IgA düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu, IgG düzeylerinin daha düşük olduğu ve bunların klinikle korele olarak belirginleştiği tespit edilmiştir. Bu belirteçlerin NEK'in tanı ve klinik izleminde kullanılabilirliği için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Abstract

Necrotizing enterocolitis (NEC) is the most common gastrointestinal emergency in preterm neonates. Modern intensive care units and newborn care contributed towards increased survival of the neonates over last few decades. But the incidence and long term health problems in NEC is unchanged due to lack of systematic preventive strategy. The pathophysiology of NEC is multifactorial and not precisely defined. However, it is related to immature innate immunity of newborn intestine and exaggerated inflammatory response.

The aim of our study was to determine PAF, IL-8, IL-10 and IgA, IgG levels and clinical roles of these inflammatory cytokines in NEC patients.

Method: Patients with necrotizing enterocolitis are divided into 3 groups according to Bell's classification. First group included 12 newborn infants with NEC I (suspected NEC). Second group included 11 newborn infants with NEC II (proven NEC). 3rd group included 13 newborn infants NEC III (advanced NEC), The 4th group (control group) 17 newborn healthy. PAF, IL-8, IL-10, IgA ve IgG tests were carried out by the ELISA method in the ELISYS Uno-Human full-automatic analyzer at the Immunological Laboratory Division of the Clinical Diagnostic Laboratory Department of the Scientific Research Institute. The measurement data were presented as mean \pm SD, and repeated measurement data were compared among the groups. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: Serum PAF, IL-8 and IL-10 levels were significantly higher in NEC group than in control group ($p < 0.001$). When the immunoglobulin levels were compared statistically, serum IgA level was significantly higher in the NEC group compared to the control group ($p < 0.001$), while serum IgG levels were significantly higher in the control group than in all NEC groups ($p < 0.05$). No significant difference was found between IL-10 levels and serum PAF, IL-8, IgG and IgA levels of NEK-1, NEK-2 and NEK-3 groups.

Conclusion: When there is no equilibrium between proinflammatory and anti-inflammatory mediators in premature babies, development of NEC is easier and more severe. In our study, it was determined that serum PAF, IL-8, IL-10 and IgA levels were significantly higher in patients with NEC compared to the control group, IgG levels were lower, and these were correlated with the clinic. Further studies are needed to use these markers in the diagnosis and clinical follow-up of NEC.

Giriş

Nekrotizan enterokolit yenidoğan döneminde özellikle prematüre bebeklerde görülen barsak nekrozu ve çoklu organ yetmezliği ile yaşamı tehdit eden önemli bir hastalıktır. Yaklaşık yüzyıla varan süreçte yapılan klinik araştırmalara rağmen, NEK'in etyopatogenezi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Günümüzde geline nokta; NEK etyopatogenezinde; immatür gastrointestinal sistem, hipoksi-iskemi / reperfüzyon-reoksijenizasyon zedelenmesi, enfeksiyon ve enteral beslenmenin erken başlanması olmak üzere dört ana risk faktörü üzerinde durulmaktadır (1,2,3). İmmatür gastrointestinal sistem ve yetersiz intestinal kan akımına sahip prematüre bebeklerde stres faktörlerinin zincirleme giden olaylar kaskadını tetikleyerek NEK'e neden olduğu düşünülmektedir (4,5).

Barsak bariyerinin bozulması bakteriyel translokasyonu kolaylaştırır ve immün sistem hücrelerinin uyarılmasına, sitokin, kemokin, PAF gibi çok çeşitli inflamatuvar mediatörlerin ortaya çıkmasına neden olur. Bu mediatörlerin artışı mukozal inflamasyona, ödem ve nötrofil infiltrasyonuna yol açar ki bu durum bağırsağın bariyer fonksiyonunun daha da bozulmasına, enterositlerde apoptoz, nekroz, epitel hasarında artış ve doku onarımında inhibisyona neden olur. NEK'in erken döneminde klinik, radyolojik, laboratuvar bulgular hastalığa özel olmadığından tanı koymak zordur. Laboratuvar çalışmaları ile erken dönemde ayırıcı tanının yapılabilmesi amacıyla, serum platelet aktive edici faktör (PAF) gibi parametrelere bakılması öne sürülmüş olmasına rağmen, NEK'in erken tanısında hastalığa özgü güvenilir bir gösterge tespit edilememiştir (6,7,8,9).

Hastalığın patofizyolojisi ile ilgili bir başka iddia edilen mekanizma, diğer mekanizmanın aksine, azalmış iltihabi sinyalizasyonun aşırı bakteriyel çoğalmaya neden olmasıdır. Preterm yenidoğanlarda hücre ölümünü önleyen iltihabi yolaklar yeterince aktive edilememektedir. Hücre koruyucu (sitoprotektif) faktörlerin arttığı düşünülmekle birlikte, barsak enterositlerindeki geçici hipoksiye cevabın

epiteliyal apopitoz olduğu görülmüştür. İltihabi cevabın gelişmemiş olması nedeniyle hücreler çevresel stresle karşılaştıklarında artan apopitozisle tepki verebilmektedir. Dolayısıyla konağın sağlığı; aşırı proenflamatuar aktivasyon ve yetersiz enflamasyon arasındaki dengeye bağlıdır. Günümüzde NEK patogenezinde cevaplanmayı bekleyen başlıca soru; artmış inflamasyon mu, azalmış antienflamatuar yanıt mı daha fazla rol oynamaktadır (10,11,12,13).

Çalışmamızda NEK'in erken tanısını belirlemek amacıyla, yenidoğan yoğunbakım ünitemizde NEK tanısı konarak izlenen hastaların demografik, klinik ve radyolojik bulguları ile birlikte serolojik laboratuvar belirteçler değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

2017-2018 tarihleri arasında K.Y. Faracova Pediatri Üniversitesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesinde (YYBÜ), NEK tanısı alan hastalar çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak NEK tanısı almayan veya klinik yatışları sırasında benzer semptom ve bulguları olmayan sağlam yenidoğanlar alındı. NEK tanısı almış hastalar, Bell evrelemesine uygun klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara dayanarak üç gruba ayrıldı. Birinci grup; şüpheli NEK (NEK-I), ikinci grup kesin NEK (NEK-II), üçüncü grup ise ilerlemiş NEK (NEK-III) olarak belirlendi. Hastalarda demografik özellikler olarak doğum tarihi, cinsiyet, gebelik yaşı ve doğum ağırlıkları kaydedildi. Prenatal dönem özellikleri olarak anne yaşı, annenin hastalıkları ve intrauterin büyüme geriliği (IUGR) not edildi. Doğum şekli (vajinal/sezaryen), Apgar skoru (5.dakika), perinatal hipoksi-iskemi varlığı (umbilikal arter kanında pH<7.00 ve baz açığının >12mmol/L olması ve 5.dak Apgar skorunun 0-3 olması, klinikte nörolojik ve sistemik etkilenme bulgularının olması), beslenme özellikleri (enteral beslenmenin olup olmaması), beslenme tipi (trofik beslenme), NEK klinik tablosunun ortaya çıkış zamanı (gün), klinik tablo öncesinde enteral beslenme süresi (gün), YYBÜ izlemi sırasında eşlik eden neonatal morbiditeler; RDS, PDA, kanıtlanmış neonatal sepsis (klinik tablo + kan kültürü pozitifliği), yenidoğanın hemolitik hastalığı (YYH), mekanik ventilasyon desteği, oksijen desteği, yatış süreleri ve mortalite verileri kaydedildi.

Laboratuvar incelemeleri hastanemizin immunoloji laboratuvarında ELISA metodu ile Elisys UNO-Human İFA cihazında yapıldı. Çalışma grubundaki tüm bebeklerden periferik venden alınan kan örneği EDTA'lı tüpe konularak, 15 dak 2000 devirde santrifüj edilerek PAF, IL-8, IL-10 ve IgA, IgG için beş adet polipropilen küçük tüpe

bölünerek, -20 °C derin dondurucuda saklandı. Hastalardan kan örneği alındığı sırada hastada saturasyon düşüklüğü, hiperkarbi ve hipotansiyon olmamasına dikkat edildi. Çalışma sonunda dondurulan tüm kanlar oda sıcaklığında eritildikten sonra PAF düzeyleri Human (PAF) ELİSA Kit (Sun Red Bio Biotech Co.Ltd Shanghai Shanghond), IL-8 düzeyleri Human (IL-8) ELİSA Kit (Sun Red Bio Biotech Co Ltd Shanghai Shanghond), IL-10 düzeyleri IL-10 EASIA (DIA Source Louvain is-Neuve Belgium), IgA düzeyleri Human (IgA)ELİSA Kit (Sun Red Bio Biotech Co Ltd Shanghai Shanghond), IgG düzeyleri Human (IgG) ELİSA Kit (Sun Red Bio Biotech Co.Ltd Shanghai Shanghond) kitleri ile üretici firmaların protokollerine uygun olarak ölçüldü.

İstatistiksel analizler için sayısal değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını incelemek için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren ve varyansları homojen olan değişkenler için tek yönlü Varyans analizi (ANOVA), varyansları homojen olmayan değişkenler için Welch ANOVA analizi yapıldı. İki grup karşılaştırması için Mann Whitney U testi uygulandı. Kategorik değişkenler arası ilişki Ki kare testi (Pearson Ki kare veya Süreklilik düzeltilmesi Ki kare, Fisher Kesin Ki kare) ile incelendi. Ölçüm verileri ortalama \pm SD olarak sunuldu ve tekrarlanan ölçüm verileri gruplar arasında karşılaştırılarak $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Kasım 2017 ve Mart 2018 tarihleri arasında K.Y.Faracova Pediatri Üniversitesi YYBÜ'de izlenen çalışma kriterlerini sağlayan NEK tanısı almış 36 hasta ile kontrol grubunda 17 sağlam yenidoğan çalışmaya dahil edildi.

NEK tanılı 36 bebeğin, 12'si (%34) NEK-I, 11'i (%30) NE-II, 13'ü (%36) NEK-III grubunu oluşturdu. Grupların demografik, maternal özellikleri karşılaştırıldığında cinsiyet dağılımı, ortalama gebelik yaşı ve doğum ağırlığı açısından fark saptanmadı. Her üç grupta bulunan hastaların ortalama gestasyon yaşı $36,1 \pm 0,2$ hafta saptandı (29-40 hafta). NEK gelişimi öncesi bebeklerin %90'ı enteral beslenmişti. NEK için başlıca risk faktörleri prematürite, perinatal asfiksi, patent duktus arteriozus (PDA), IUGR, sepsis, RDS ve kan transüzyonu olarak belirlendi. En sık görülen klinik bulgu karın şişliği, hipoaktivite, gastrik rezidü ve dolaşım bozukluğu olup, hastaların %50'sinde trombositopeni ve %30'unda C reaktif protein (CRP) pozitifliği saptandı.

Araştırmamızda incelenen biyolojik belirteçlerin ortalama plazma düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda; NEK

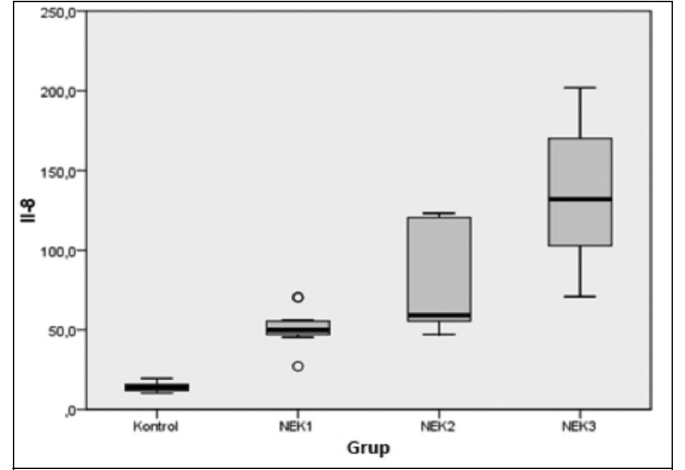
tanısı alan hastalarda serum PAF, IL-8 ve IL-10 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.001$). İmmunglobulin seviyeleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında serum IgA düzeyi; NEK grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek iken ($p<0.001$), serum IgG düzeyi; kontrol grubunda, NEK'li hastalara göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$), (Tablo1).

Tablo 1. NEK tanısı alan ve almayan hastalarda PAF, IL-8, IL-10, IgA ve IgG düzeyleri.

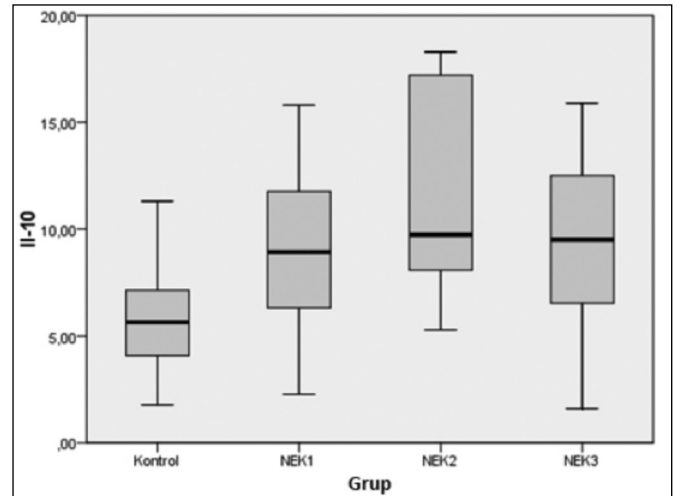
	Hasta-Kontrol	Ortalama \pm SD	p-değeri
PAF ng/dl	Kontrol 17	31,8 \pm 8,1	p <0.001
	NEK 36	86,0 \pm 17,3	
İL-8 ng/dl	Kontrol 17	14,1 \pm 2,7	p <0.001
	NEK 36	89,3 \pm 46,6	
İL-10 ng/dl	Kontrol 17	5,65 \pm 2,3	p <0.001
	NEK 36	9,98 \pm 4,4	
İgA mg/dl	Kontrol 17	0,004 \pm 0,008	p <0.001
	NEK 36	0,124 \pm 0,108	
İgG mg/dl	Kontrol 17	3,95 \pm 0,51	p =0,029
	NEK 36	3,04 \pm 1,61	

NEK tanısı alan hastaların serum PAF, IL-8, IL-10, IgA ve IgG düzeylerinin gruplara ve kontrole göre incelenmesi Tablo II ve Şekil 1-5'te verilmiştir.

Gruplar arası serum PAF değerleri karşılaştırıldığında, Grup NEK-III de, serum PAF seviyesi [102,1(84,5-130) nq/ml] kontrol grubundan [31,8 (12,5-44,4) nq/ml] istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p <0.001$). Se-



Şekil 1. Tüm gruplarda ortalama IL-8 düzeyleri (ng/l)



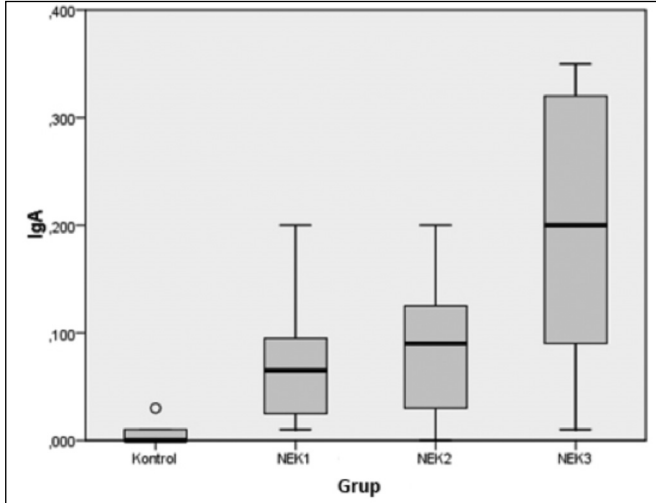
Şekil 2. Tüm gruplarda ortalama İL-10 düzeyleri. (ng/l)

rum PAF değeri NEK-III grubunda, NEK-II [86,2 (79.5-91,6) nq/ml] ve NEK-I [68,4 (63-70,7) nq/ml] grupların-

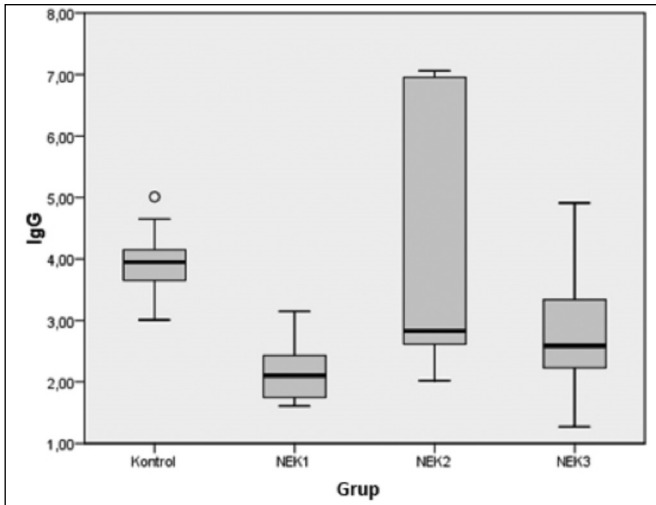
Tablo 2. NEK tanısı alan hastaların evrelere göre serum biyolojik belirteçlerinin karşılaştırılması.

	Hasta	Ortalama \pm SD	p1	p2	p3	
PAF (ng/l)	NEK1	12	68,4 \pm 2,6	p<0,001	p=0,012	p<0,001
	NEK2	11	86,2 \pm 4,6			
	NEK3	13	102,1 \pm 16,2			
İL-8 (ng/ml).	NEK1	12	51,7 \pm 11,4	p=0,014	p=0,005	p<0,001
	NEK2	11	79,6 \pm 33,6			
	NEK3	13	132,4 \pm 41,9			
İL-10 (ng/ml).	NEK1	12	8,94 \pm 4,34	p=0,218	p=0,324	p=0,744
	NEK2	11	11,68 \pm 5,02			
	NEK3	13	9,51 \pm 4			
IgA (mg/ml)	NEK1	12	0,076 \pm 0,061	p=0,536	p=0,042	p<0,001
	NEK2	11	0,090 \pm 0,07			
	NEK3	13	0,198 \pm 0,131			
IgG (mg/ml)	NEK1	12	2,15 \pm 0,44	p=0,004	p<0.001	p=0,003
	NEK2	11	4,18 \pm 2,26			
	NEK3	13	2,91 \pm 1,07			

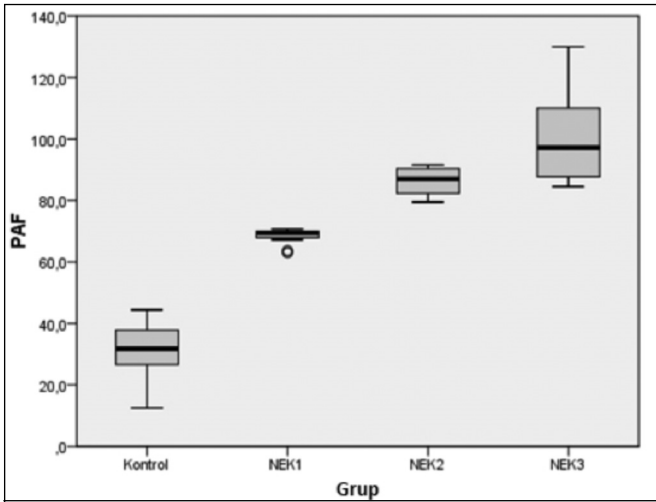
p1- NEK1 ile NEKII arası karşılaştırmada p değeri. **p2-** NEKII ile NEKIII arası karşılaştırmada p değeri. **p3-** NEK1 ile NEKIII arası karşılaştırmada p değeri.



Şekil 3. Tüm gruplarda IgA düzeyleri (mg/dl)



Şekil 4. Tüm gruplarda IgG düzeyleri(mg/dl)



Şekil 5. Tüm gruplarda ortalama PAF düzeyleri.(ng/l)

dan da anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.001$).

Serum IL-8 seviyesi, NEK-III grubunda [132.4 (70.9-202) nq/ml] kontrol grubuna [14.1 (10.2-19.5) nq/ml] göre anlamlı yüksekti ($p < 0.001$). Benzer olarak NEK-III grubunun IL-8 seviyesi NEK-I grubundan da [51.7 (27.1-70.5)

nq/ml] anlamlı yüksekti ($p < 0.05$).

Serum IL-10 düzeyleri karşılaştırıldığında NEK-II grubunda [11.68 (5.29-18.3) nq/ml] kontrol grubundan [5,65(1,78-11,30) nq/ml] istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p < 0.05$).

Gruplar arası Serum IgA düzeyleri karşılaştırıldığında NEK-III grubunun IgA [0,198 (0,01-0,35) mq/ml] değeri, grup NEK-I'den [0.076 (0.01-0,2) mq/ml] istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p < 0.001$).

Serum IgG seviyesi karşılaştırmasında; Grup NEK-II [4,18 (2,02-7,06) mq/ml] IgG'si, Grup NEK-I'den [2,15 (1,61-3,15) mq/ml] anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.001$). Kontrol grubunun IgG [3,95 (3,01-5,01) mq/ml] düzeyi, NEK-III [2,91 (1,27-4,91) mq/ml] grubundan anlamlı yüksekti ($p < 0.05$).

Tartışma ve Sonuç

Birçok çalışmada NEK'te PAF, IL-8, IL-10 sitokininin lokal ve sistemik olarak arttığı ve doku hasarında birincil rol oynadıkları saptanmıştır (14,15,16). PAF, endotel, makrofaj, nötrofil, hepatosit, glial hücre, keratinosit ve bağırsak epitel hücreleri gibi birçok hücre membran fosfolipidlerinden, fosfolipaz A2 aracılığı ile salınan biyolojik aktif bir mediatördür. PAF mukozal enflamasyon ve intestinal zedelenmenin başlaması ve devamında önemli rol oynar. Beslenme, intestinal iskemi, bakteriyel kolonizasyon ve prematürüreden kaynaklanan yetersiz immün yanıt nedeni ile inflamatuvar yanıt gelişmekte, bu da intestinal hasar ve NEK'e yol açmaktadır. Mukozal hasar, serbest oksijen radikalleri, PAF ve lökotrienleri içine alan inflamatuvar mediatörler aracılığıyla gerçekleştirilir. Özellikle PAF, barsak hasarının ortak son yolunda ana mediatördür. NEK'in yenidoğan sıçan modelindeki deneysel kanıtlar, PAF'ın, akut iskemik barsak nekrozundaki rolünü kuvvetle desteklemektedir. Barsaklardaki bu mediatörlerin salınımını takiben kemotaksis, transmigasyon ve lökositaktivasyonu ortaya çıkar.

Epitelyal ve inflamatuvar hücrelerden IL-6, IL-8 IL-10 ve araşidonik asit metabolitleri endotelin ve oksijen radikalleri salınmaktadır. Eğer karşı düzenleyici mekanizmalar (IL-10, IL-11, IL12, PAF-asetilhidrolaz) yetersiz kalırsa barsak mukozasında epitelyal hücrelerde apoptozis, mukozal permeabilitede artışa ve bakteriyel translokasyona, intestinal nekroza neden olabilir (14,15,16).

Premature bebeklerde yapılan çalışmalarda proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar mediatörler arasında denge bozulduğu zaman NEK gelişiminin kolaylaştığı gösterilmiştir (15,16). Bizim çalışmamız da literatürle uyumlu olarak, NEK gelişen bebeklerin PAF, IL-8 ve IL-10 düzeyleri kontrol grubundan önemli düzeyde yüksek sap-

landı. Hastaların klinik durumu ağırlaştıkça özellikle PAF ve IL-8 düzeyleri de artmaya başladı. En yüksek ortalama PAF ve IL-8 düzeyleri NEK-III hasta grubunda tespit edildi. Gruplar arası karşılaştırmada; PAF ve -IL-8 düzeyleri NEK-III grubunda, NEK-I ve NEK-II gruplarına göre önemli düzeyde yüksek saptanmıştır. IL-10 düzeyi ise, NEK-I, NEK-II ve NEK-III grupları arasında farklılık saptanmazken, kontrol grubuyla karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

Immunoglobulinler B lenfosit hücreleri tarafından üretilir ve bakteriler, virüsler, mantarlar, parazitler ve toksinler gibi yabancı istilacıları hedef alır. Yenidoğanın bağırsak lümeninde immunoglobulin aracılı bağışıklık olgunlaşmamıştır. Bu bağışıklık geçici olarak anneden gelen immunoglobulin transferine bağımlıdır. Anne sütü, yeni doğan bebek için temel bir immunoglobulin kaynağıdır ve NEK'den koruyucu ana faktörlerden biri olarak önerilmektedir. Çalışmalarda, düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda NEK'in gelişimini önleyen profilaktik mukozal bariyerin gelişiminde IgG'nin yaşamsal öneme sahip olduğu gösterilmiştir; ancak çalışmalarda preterm ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklere immunoglobulin verilmesinin NEK insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma sağlamadığı gösterilmiştir (17,18,19). Bu yayınların, mevcut kanıtlarına dayanarak NEK'in önlenmesi için oral veya intravenöz immunoglobulin tedavisi önerilmemektedir.

Bizim çalışmamızda ise ortalama IgA düzeyi NEK gruplarında kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek iken ($p<0.001$), serum IgG anlamlı düzeyde düşük bulundu. Gruplar arası karşılaştırmada ise serum IgA düzeyleri NEK-III grubunda NEK-I grubundan anlamlı düzeyde yüksek, serum IgG düzeyleri NEK-II grubunda NEK-I ile karşılaştırıldığında önemli düzeyde yüksekti. Ig G'nin NEK-III grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde düşük saptanması dikkat çekici bulguydu.

Proinflamatuvar faktörler PAF, IL-8 ve antiinflamatuvar faktör IL-10, NEK patogeneğinde rol oynayabilir ve hastanın serum seviyelerinin ölçülmesi NEK'in klinik seyirini değerlendirmek için bir anahtar olarak kullanılabilir.

Çalışmamızda NEK'li hastalarda serum PAF, IL-8, IL-10 ve IgA düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu, IgG düzeylerinin daha düşük olduğu ve bunların klinikle korele olarak belirginleştiği tespit edilmiştir. Bu belirteçlerin NEK'in tanı ve klinik izleminde kullanılabilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Alison Chu, Joseph R. Hageman and Michael S. Caplan. *Necrotizing Enterocolitis: Predictive Markers and Preventive Strategies*. *NeoReviews* 2013;14:113.
2. Kriston G, Meng Di, Rautava S, Lu L, Walker WA, Nanthakumar

3. N. Probiotics prevent necrotizing enterocolitis by modulating enterocyte genes that regulate innate immune-mediated inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013;304:132-41.
4. Al Tawil, K, Sumaily H, Ahmed İA. et al. Risk factors, characteristics and outcomes of necrotizing enterocolitis in late preterm and term infants. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine* 2013; 6:125-130.
5. Zhang C, Michael P. Sherman, Lawrence S.Prince. et al. Paneth cell ablation in the presence of *Klebsiella pneumoniae* induces necrotizing enterocolitis (NEC)-like injury in the small intestine of immature mice. *Disease Models & Mechanisms* 2012;4:522-532
6. Rose M.Viscardi, Nancy H. Lyon, Chen- Chih J. et al. Inflammatory cytokine mRNAs in surgical specimens of necrotizing enterocolitis and normal newborn intestine. *Pediatric Pathology & Laboratory Medicine: Journal of the Society for Pediatric Pathology, Affiliated with the International Paediatric Pathology Association* 1996;17,:547-559.
7. Edelson M.B., Bagwell C.E. and RozyckiH.J. Circulating pro- and counter inflammatory cytokine levels and severity in necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1999;4:766-771.
8. Isabelle G De Plaen., Xiao-Di Tan, Hong Chang. et al. Lipopolysaccharide activates nuclear factor kappaB in rat intestine: role of endogenous platelet-activating factor and tumour necrosis factor. *British Journal of Pharmacology*. 2000;129:307-314.
9. Benkoe T, Baumann S, Weninger M et al. Comprehensive evaluation of 11 cytokines in premature infants with surgical necrotizing enterocolitis. *PLoS ONE* 8 2013;58:720
10. Rentea RM. Early enteral stressors in newborns increase inflammatory cytokine expression in a neonatal necrotizing enterocolitis rat model. *European Journal of Pediatric Surgery* 2012;23(1):39-47.
11. ErikaC. Claud. Neonatal Necrotizing Enterocolitis –Inflammation and Intestinal ImmaturityAntiinflammAnti allergy Agents *Med Chem*. 2009; 8(3): 248–259.
12. Nanthakumar NN, Fusunyan. RD, Sanderson I, Walker AW. Inflammation in the developing human intestine: a possible pathophysiologic contribution to necrotizing enterocolitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2000;97: 6043-6048.
13. Afrazi A, Sodhi CP, Richardson W, Neal M, Good M, Siggers R and Hackam DJ: New insights into the pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis: Toll-like receptors and beyond. *Pediatr Res*. 2011;69:183–188.
14. Akhil Maheshwari, Robert L Schelonka, Reed A Dimmit et al. Cytokines Associated with Necrotizing Enterocolitis in Extremely Low Birth Weight Infants . *Pediatr Res* 2014;76(1):100-108.
15. Sankararaman S, Yanamandra K, Napper D, Caldito G, Dhanireddy R. The prevalence of platelet activating factor acetylhydrolase single nucleotide polymorphisms in relationship to necrotizing enterocolitis in Northwest Louisiana infants. *Springerplus* 2013 2:294.
16. Col R and Durgun Z: Effect of recombinant interleukin-10 on some haematological and biochemical parameters in a rat endotoxaemic model. *Acta Vet Hung* 2011;59:237–245.
17. Claudia N, Ema Cmi, Choski, N, Hunter C. Role of interleukin-10 in the pathogenesis of NEC. *Am J Surg* 2012;4:428-435.
18. Foster J.P., Seth R and Cole M.J. Oral immunoglobulin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm and low birth weight neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; 4:1816.
19. Ohlsson A. and Lacy J.B. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;7:361.
20. Rubaltelli FF, Benini F, Sala M. Prevention of necrotizing enterocolitis in neonates at risk by oral administration of monomeric IgG. *Developmental Pharmacology & Therapeutics* 1990;17:138-143.