

# NEKROTİZAN ENTEROKOLİTTE ÖNLEYİCİ TEDAVİ SEÇENEKLERİ

## *PREVENTATIVE STRATEGIES IN NECROTIZING ENTEROCOLITIS*

Fatma Nur SARI, Uğur DİLMEN

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, ANKARA

### ÖZET

Nekrotizan enterokolit, yenidoğanları etkileyen en ciddi gastrointestinal sistem hastalığıdır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %5-10'unda görülmektedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki mortalite ve morbiditenin en sık nedenlerinden biridir. Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, prematürite ve düşük doğum ağırlığı en önemli risk faktörleridir. Güncel tedavi şemaları ile nekrotizan enterokolitin olumsuz gidişatı değiştirilememektedir. Bununla birlikte antenatal ve postnatal dönemde birtakım önlemler alınabilmektedir. Prematüre doğumların ve fetal gelişme geriliğinin azaltılması nekrotizan enterokoliti önlemede önemli role sahiptir. Antenatal steroid kullanımı ve anne sütü ile beslenme nekrotizan enterokolitten korunmada etkili gözükmemektedir. Oral antibiyotikler etkili gözükse de güvenilirlikleri kanıtlanmamıştır. Beslenmeye arginin eklenmesi ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Probiyotiklerin nekrotizan enterokolitten korunmadaki etkileri kesin değildir. Probiyotikler etkili bulunmakla birlikte doz, zamanlama, tür ve riskli bebeklerde kullanımıyla ilgili cevaplanması gereken sorular mevcuttur. Nekrotizan enterokolitten korunmada standart kılavuzların geliştirilmesine gerek vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Nekrotizan enterokolit, önleyici tedaviler

#### Yazışma Adresi:

**Dr. Fatma Nur SARI**  
Mehmet Akif Ersoy Mah.  
Elit Sitesi 7A Blok No: 33  
Urunkent Yenimahale/ANKARA

e-posta: fatmanurselek@yahoo.com

## ABSTRACT

Necrotizing enterocolitis (NEC) is the most serious disease of newborn gastrointestinal tract. NEC affects 5-10% of very low birth weight infants. It is one of the most common causes of mortality and morbidity in neonatal intensive care units. Although pathogenesis of the disease is not clear, prematurity and low birth weight are the most significant risk factors. Poor prognosis of NEC could not be changed with current therapies. However, some preventive strategies can be used in the antenatal and postnatal period. Decreasing the incidence of premature births or poor fetal growth would have a major effect on the prevalence of NEC. Breast feeding and antenatal steroid therapy seem to be preventive for NEC. Although oral antibiotics seem to be effective, their safety is unclear. New studies are required with arginin supplementation. Prebiotics do not appear to be of benefit in prevention of NEC. Although probiotics seem to be effective, optimum strain, duration of supplementation, dose and safety in critically ill infants are the questions that have to be answered. The development of standard guidelines is required in the prevention of NEC.

**Key words:** Necrotizing enterocolitis, preventive strategies

## GİRİŞ

Nekrotizan enterokolit (NEK), yenidoğan bebekleri etkileyen en ciddi gastrointestinal sistem hastalığıdır. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindendir (1,2).

Tüm yenidoğan ünitesi kabullerinin %1-5'ini oluşturan NEK, çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 gr) bebeklerin %5-10'unda görülmektedir. Mortalite (%20-40) ve uzun dönem nörogelişimsel bozukluğu içeren morbidite özellikle çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde yüksek oranda devam etmektedir (3-7). Uzun yıllar süren araştırmalara rağmen patogenez tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Erken doğum en önemli risk faktörü olmakla birlikte, patojen mikroorganizmalar ile barsak kolonizasyonu, enteral beslenme ve barsak kan akımı bozukluğunun karşılıklı etkileşimi sonucu NEK ile sonuçlanan süreç başlamaktadır (8).

Nekrotizan enterokolit, karın şişliği, beslenme intoleransı, gastrik rezidü, safralı kusma ve hematokezya gibi gastrointestinal belirtilerinin ilerleyerek pnömoperitonium ve/veya şok bulguları ve ciddi vakalarda hızlı ölümün görülmesi şeklinde bulgu verebilir. Karın grafisinde pnömatozis intestinalis görülmesi patognomoniktir (9,10).

Destek tedavisi, enteral beslenmenin kesilmesi, nazogastrik dekompresyon, sıvı, asit-baz ve elektrolit dengesinin sağlanması, geniş spektrumlu antibiyotikler ve parenteral beslenme ile yapılmaktadır (11). Sık aralıklarla çekilen karın grafilerinde pnömoperitoniuma ilerlemenin izlemi önemlidir. Pnömoperitonium, peritonit ve barsak tıkanıklığında cerrahi tedavi gerekmektedir. Güncel tedavi şemaları ile NEK'in hızlı ilerlemesi engellenmemektedir. Bu sebeple antenatal ve postnatal dönemde NEK'ten korunmada birtakım önlemler ön plana çıkmaktadır.

## ANTENATAL ÖNLEMLER

Erken doğum NEK için en önemli risk faktörü olduğu göz önünde bulundurulursa erken doğumların önlenmesi veya azaltılması yararlı olacaktır (12). Antenatal steroidler fetal ve neonatal barsakta, kardiovasküler stabilitenin artırılması, patent duktus arteriosus insidansının azaltılması, antiinflamatuvar etki ve intestinal maturasyonun artırılması gibi etkileri sebebi ile koruyucu rol oynamaktadırlar. Bu bilgilerin ışığında yapılmış olan klinik çalışmalarda antenatal steroid kullanımı ile NEK sıklığının azaldığı gösterilmiştir (13,14). Antenatal antibiyotik kullanımının barsağı kolonize eden mikroorganizmaları etkileyerek NEK sıklığını etkileyebileceği düşünülmüştür. Diğer çalışmalarla desteklenmemekle birlikte bir çalışmada amoksisilin-klavulonik asit kullanımı ile NEK sıklığının arttığı gözlenmiştir (15,16).

## POSTNATAL ÖNLEMLER

### Enteral Beslenme

Enteral beslenme villöz atrofiyi önlemede ve barsağın besin öğelerinin temininde önemlidir. Enteral beslenme yetersizliği; büyüme geriliği ve parenteral beslenme ile ilişkili komplikasyonları (karaciğer yetmezliği, sepsis vb.) artırmaktadır. Lucas ve arkadaşları tarafından yapılan geniş, ileriye dönük ve çok merkezli bir çalışmada anne sütü ile beslenen bebeklerde mama ile beslenenlere nazaran NEK sıklığının 6-10 kat azaldığı gösterilmiştir (17). Verici anne sütü, işlenme ve depolanma sırasında birtakım yararlı fonksiyonlarının azalması ve CMV riski nedeni ile bebeğin kendi anne sütü kadar avantajlı değildir (3). Yapılan çalışmalarda verici anne sütünün bebeğin kendi anne sütü kadar koruyucu olduğu konusunda farklı sonuçlar bildirilse de Cochrane derlemesinde verici anne sütünün mamaya nazaran NEK sıklığını azalttığı bildirilmiştir (18,19,20). Otuz haftanın altındaki prematüre bebeklerde anne sütünün tek başına ihtiyacı karşılayamayacağı düşünülmektedir (21). Anne sütüne eklenen güçlendiricilerinin ozmolarite ve anne sütü ile etkileşimleri sonucu kesin olarak kanıtlanmamış olsa da NEK riskini arttırabileceği akılda tutulmalıdır (3).

Az hacimli beslenme olarak bilinen trofik beslenme, yararlı enzimatik, endokrin ve kan akımı destekleyici et-

kileri ile beraber NEK sıklığında bir artışa neden olmaktadır (22). Berseth ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ilk 10 günde az hacimli beslenmede günlük artışlar ile yapılan beslenmeye göre NEK sıklığının azaldığı gösterilmiştir (23). Diğer yönden sorunsuz prematüre bebeklerde hayatın ilk birkaç gününde başlanan erken beslenme ve 20-24 ml/kg/gün artış önerilmektedir (24). Beslenmeye başlama zamanı ve beslenme miktarındaki artışı değerlendiren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### Aminoasit Desteği

Arginin nitrik oksit sentezinde tek substrattır. Prematüre bebeklerde duruma bağlı olarak esansiyel olabilmektedir. Nitrik oksit barsakta, mukozal kan akımını düzenleme, bariyer fonksiyon görme ve yara iyileşmesini sağlama gibi yararlı etkilere sahiptir (25,26,27). Nekrotizan enterokolit olgularında düşük arginin düzeyleri rapor edilmiştir (28,29). Oral ve intravenöz argininin, yapılan hayvan çalışmalarında NEK'te koruyucu olduğu gösterilmiştir. 1250 gramın altında olan prematüre bebeklerde yapılmış olan tek bir kontrollü çalışmada arginin desteğinin NEK sıklığını azalttığı rapor edilmiştir (30). Ancak bu sonuçların desteklenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Glutamin, enterosit gibi hızlı bölünen hücreler için önemli bir yakıttır. Ciddi hastalık durumunda esansiyel olan glutamin barsak hücre çoğalması ve bariyer bütünlüğünü artırmaktadır (1). Yapılan bir çalışmada düşük glutamin düzeylerinin NEK ile ilişkisi gösterilmekle birlikte prematüre bebekler ile yapılan çalışmalar sonucunda enteral veya parenteral glutamin ilavesinin NEK veya sepsis sıklığını azaltmadığı gösterilmiştir (29,31,32).

### İmmunglobulinler

İmmunglobulinler anne sütünde bulunan NEK'ten koruyucu faktörlerdir. Yenidoğan bebeklerde immunglobulin seviyeleri düşüktür. Düşük doğum ağırlıklı 434 bebek ile yapılan bir çalışmada IgA ve IgG birlikte verildiğinde NEK sıklığında bir azalmaya sebep olmadığı bulunmuştur (33). İntravenöz immunglobulin ile yapılan çalışma sonucunda sepsis, NEK ve mortalitede bir azal-

ma saptanmamıştır (34). Anne sütü ile beslenemeyen bebeklerde ağızdan verilen IgA ile yapılacak yeni çalışmalar aydınlatıcı olacaktır.

### Büyüme Faktörleri

EGF (Epidermal growth factor-Epidermal büyüme faktörü), IGF-1 (Insulin-like growth factor 1-İnsülinbenzer büyüme faktörü 1), TGF- $\alpha$  (Transforming growth factor alpha), eritropoetin, granulosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) amniyotik sıvı ve anne sütünde bulunan büyüme faktörleridir. Fetüs ve yenidoğan enterositlerinde bulunan büyüme faktörü reseptörleri gastrointestinal sistemin büyüme ve gelişmesinde rol almaktadır (35).

Epidermal büyüme faktörü, amniyotik sıvı, fetal idrar, safra ve tükürükte bulunur. Hücre çoğalması, göçü ve yaşam süresini artırırken hasar sonrası mukozal iyileşmeyi hızlandırır (36,37). Gastrointestinal salgıların ana bileşeni olan EGF barsak gelişiminde ana trofik faktördür. Hamilelik ilerledikçe amniyotik sıvı ve idrar EGF düzeyleri artmaktadır (38). Doğum ağırlığına göre düşük ağırlıklı (SGA) ve mama ile beslenen bebeklerde tükürük EGF seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Doğum sonrası ilk haftadaki EGF seviyelerinin NEK gelişen bebeklerde düşük olduğu gösterilmiştir (39). Hayvan çalışmalarında EGF ilavesinin NEK sıklığı ve şiddetinde azalmaya neden olduğu saptanmıştır (40,41). Ancak rutin kullanımda önerilmeden önce daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Eritropoetin (Epo), eritrosit üretiminde düzenleyicidir. Aynı zamanda barsak gelişimi, hücre göçü ve barsak onarımında rol alır (42,43). Ledbetter ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada prematüre anemisinde kullanılan rekombinant Epo (rEpo) tedavisinin NEK'te koruyucu olduğu gösterilmiştir (44). Ancak FDA tarafından 2007 yılında yapılan Epo'nin tümör oluşumu ve tromboembolik olaylar için risk oluşturduğu uyarısı hatırlanmalıdır (45).

Rekombinant insan granulosit koloni uyarıcı faktör (rhG-CSF), mutlak nötrofil sayısını artırır ve nötrofil fonksiyonlarını düzenler. Yapılan çalışmalarda tanı anında kullanılan intravenöz rhG-CSF'ün NEK ilişkili mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (46,47). Ülkemizde yapılmış

olan bir çalışmada enteral yoldan verilen rhG-CSF'ün evre 1 NEK olgularının daha ileri evrelere ilerlemesini engellediği bulunmuştur (48). Ancak rhG-CSF'e yanıt birkaç saatte başlasa da yenidoğanlarda pik yanıt tedavi başlandıktan 10-14. günlerde olmaktadır. Bu nedenle bebeklerin tedaviden fayda görebilmesi için yeterli süre yaması gerekmektedir (49).

### İlaçlar

#### Enteral Antibiyotikler

Nekrotizan enterokolit gelişimi ile dışkı patojenleri arasında tutarlı bir ilişki gösterilememiştir (50). Bazı serilerde olguların %75inde Enterobacteriaceae ailesinden Klebsiella, Escherichia coli, Enterobacter cloacae gibi organizmalar saptanmakla birlikte patogeneze direk sorumlu oldukları kesin değildir (51). Kan kültüründe üreme sadece %25 hastada olup, bunların çoğunluğunu gram-negatif barsak organizmaları oluşturmaktadır (52). Nadir olmakla birlikte koagülaz-Stafilokok ile ilişki gösterilmiştir, ancak aradaki nedensel ilişki açık değildir (53). Beş çalışma ile yapılan Cochrane metaanalizinde koruyucu oral antibiyotik kullanımının NEK sıklığını ve NEK ilişkili mortaliteyi azalttığı, dirençli bakteri ile kolonizasyonu artırdığı gösterilmiştir (54). Enteral antibiyotikler ucuz ve kullanımı kolay olmasına rağmen güvenilirlikleri kanıtlanmamıştır.

#### H2 reseptör antagonistleri ve Vitamin E

Histamin tip 2 reseptör antagonistleri (ranitidin, famotidin vb) prematüre bebeklerde mide asidini azaltarak mide bariyerini ortadan kaldırmakta ve NEK sıklığını artırmaktadır (55). Vitamin E kullanımının antimikrobiyal savunma mekanizmalarını etkileyerek NEK riskini artırdığı gösterilmiştir (56).

#### Probiyotikler ve Prebiyotikler

Sağlıklı term yenidoğanlarda barsak florası doğumdan hemen sonra annenin vajinal florası ile kolonize olmaya başlar. Özellikle anne sütü ile beslenen bebeklerde yaşamın ilk haftalarında Bifidobakterilerin çoğunlu-

ğunu oluşturduğu karmaşık bir flora oluşmaktadır (57). Ancak prematüre bebeklerde yoğun bakım ünitesinde izlem, antibiyotik kullanımı, gecikmiş enteral beslenme ve az anne sütü alımı nedeni ile kısıtlı ve farklı organizmalar ile gecikmiş ve anormal kolonizasyon olmaktadır. Bifidobakteriler azalarak patojen organizmalar ile kolonizasyon gelişmektedir (2).

Canlı mikroorganizmalar olan probiyotiklerin barsak savunmasını ve patojenlere özgül olmayan konak direncini güçlendirdiği bilinmektedir (58,59). Barsak florasını düzenleyerek patojen mikroorganizmaların aşırı çoğalmasını azaltıp NEK ve hastane enfeksiyonu sıklığı azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (60,61).

Dani ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada gestasyon haftası 33 veya doğum ağırlığı 1500 gr altında olan prematüre bebeklerin enteral beslenmelerine ilk beslenmeden taburcu olana dek *Lactobacillus GG* eklenmiş ve probiyotik verilen grupta idrar yolu enfeksiyonu, NEK ve sepsis sıklığında bir farklılık olmadığı bulunmuştur (62).

Beslenmesine *Bifidobacterium breve* eklenerek izlenen düşük doğum ağırlıklı bebeklerde postnatal ikinci haftada dışkı Bifidobakteri kolonizasyonunun daha fazla (%73 vs %12), tartı alımını daha iyi ve beslenme intoleransının ise daha az olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada NEK sıklığı ve şiddeti araştırılmamıştır (63).

Lin ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada, 1500 gram altındaki bebeklerin enteral beslenmelerine 6 hafta süre ile *Bifidobacterium bifidum* ve *Lactobacillus acidophilus* eklenmiş ve yan etki olmaksızın NEK sıklığında azalma bulunmuştur (64).

Yapılmış olan kontrollü çalışmaların hiçbirinde probiyotiklere bağlı ciddi yan etkiler belirtilmese de çocuklarda ve erişkinlerde sistemik enfeksiyonlar rapor edilmiştir (60). Bu vakaların çoğunluğu *Lactobacillus* suşları ile ilişkili olup Bifidobakteri türleri nadirdir (65-67).

Meta-analiz sonucuna göre enteral beslenmeye probiyotik ilavesinin NEK sıklığında ve mortalitede azalma sağladığı rapor edilmiştir (2). Ancak meta-analize giren çalışmalarda kullanılan probiyotik türleri, dozları, uygulamaya başlama zamanı ve süresi farklılık göstermektedir. Optimal suş, doz, uygulama zamanı ve süresi, kısa ve

uzun dönem güvenilirliklerinin belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Prebiyotikler, karbonhidrat (oligosakkarit) veya mü-sinden oluşan sindirilmeyen besin elemanlarıdır. Seçici olarak barsakta bulunan kommensal bakterilerin çoğalmasını uyarırlar (68). Prematürelere yapılan birkaç çalışmada oligosakkarit prebiyotiklerin tartı alımında bozulma olmaksızın dışkı Bifidobakteri sayısını artırdığı, dışkı pH'sını ve viskozitesini azalttığı, gastrointestinal geçişi hızlandırdığı ve mineral emilimini düzelttiği gösterilmiştir. Bu ürünler oral alımı hızlandırabilir, gastrointestinal sistem komplikasyonlarını (NEK vb.), hastane enfeksiyonlarını, alerjik reaksiyonları azaltıp uzun vadeli sonuçları iyileştirebilmektedir (69-73). Yeni yapılmış bir çalışmada taburcu olana veya olgun olana dek her beslenmeye %1 laktuloz ilavesi yapılan bebeklerin dışkı kültüründe plasebo grubuna göre *Lactobacillus* üremesinin daha erken ve koloni sayısının daha fazla olduğu görülmüştür. İshal gibi yan etkiler görülmezken laktuloz alan grupta tam enteral beslenmeye geçiş ve hastanede yarış süresi daha kısa bulunmuştur (74). Ancak prebiyotik kullanımı ile karın şişliği, gaz ve ishal gibi istenmeyen yan etkiler görülebileceği akılda tutulmalıdır (75).

## SONUÇ

Çoklu nedenlere bağlı olarak gelişen NEK'ten korunmada henüz kesin bir önleyici tedavi bulunmamakla birlikte prematüre doğumların ve fetal gelişme geriliğinin azaltılması NEK'ten korunmada temel role sahiptir. Prematüre doğumların engellenemediği durumda perinatal dönemin önemi artmaktadır. Anne sütü ile erken beslenme tüm yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin önceliği olmalıdır. Hastane enfeksiyonları önlenmelidir. Oral antibiyotikler etkili gözükse de güvenilirlikleri kanıtlanmamıştır. Arginin etkili gözükmele birlikte yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Glutamin zaman içinde önemini yitirmiştir. Prebiyotikler güvenli olmalarına rağmen NEK'ten korunmadaki etkileri kesin değildir. Probiyotikler etkili bulunmakla birlikte doz, zamanlama, tür ve riskli bebeklerde kullanımı ile ilgili yanıtlanması gereken sorular mevcuttur. Yapılacak olan geniş çaplı çalışmaların ışığında NEK'ten korunmada standart kılavuzlara ihtiyaç duyulmaktadır.

**KAYNAKLAR**

1. Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin Perinatol* 2008;32(2):70-82.
2. 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(9573):1614-20.
3. Embleton ND, Yates R. Probiotics and other preventative strategies for necrotizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008;13(1):35-43.
4. Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994;21(2):205-18.
5. Rowe MI, Rebhock KK, Kurkchubasche AG, Healey PJ. Necrotizing enterocolitis in the extremely low birth weight infant. *J Pediatr Surg* 1994;29(8):987-90.
6. Lin PW, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis. *Lancet* 2006;368(9543):1271-83.
7. Schulzke SM, Deshpande GC, Patole SK. Neurodevelopmental outcomes of very low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review of observational studies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(6):583-90.
8. Hsueh W, Caplan MS, Qu XW, Tan XD, De Plaen IG, Gonzalez-Crussi F. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenetic concepts. *Pediatr Dev Pathol* 2003;6(1):6-23.
9. Dai D, Nanthkumar NN, Newburg DS, Walker WA. Role of oligosaccharides and glycoconjugates in intestinal host defense. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30 Suppl 2: 23-33.
10. Costalos C, Kapiki A, Apostolou M, Papatoma E. The effect of a prebiotic supplemented formula on growth and stool microbiology of term infants. *Early Hum Dev* 2008;84(1):45-49.
11. Caplan M. Neonatal necrotizing enterocolitis. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*. Philadelphia: Mosby 2006:1403-10.
12. Dorling J, Kempley S, Leaf A. Feeding growth restricted premature infants with abnormal antenatal Doppler results. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90(5):359-63.
13. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. The effects of corticosteroid administration before premature delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97(1):11-25.
14. Smith LM, Qureshi N, Chao CR. Effects of single and multiple courses of antenatal glucocorticoids in premature newborns less than 30 weeks' gestation. *J Maternal Fetal Med* 2000;9(2):131-5.
15. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W; ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *ORACLE Collaborative Group. Lancet* 2001; 357(9261):979-88.
16. Al-Sabbagh A, Moss S, Subhedar N. Neonatal necrotizing enterocolitis and perinatal exposure to co-amoxiclav. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89(2):187.
17. Treszl A, Heninger E, Kalman A, Schuler A, Tulassay T, Vászárhelyi B. Lower prevalence of IL-4 receptor alpha-chain gene G variant in very-low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2003;38(9):1374-8.
18. Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, Smith EO. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics* 2005;116(2):400-6.
19. McGuire W, Anthony MY. Donor human milk versus formula for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants: systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88(1):11-4.
20. Quigley M, Henderson G, Anthony M, McGuire W. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:CD002971.
21. Cooke RJ, Embleton ND. Feeding issues in premature infants. *Arch Dis Child* 2000;83(3):215-8.
22. Tyson JE, Kennedy KA. Trophic feedings for parenterally fed infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 20(39):CD000504.
23. Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU. Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;111(3):529-34.
24. Kennedy KA, Tyson JE, Chamnanvanakij S. Rapid versus slow rate of advancement of feedings for promoting growth and preventing necrotizing enterocolitis in parenterally fed low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2); CD001241.
25. Wu G, Jaeger LA, Bazer FW, Rhoads JM. Arginine deficiency in premature infants: biochemical mechanisms and nutritional implications. *J Nutr Biochem* 2004;15(8):442-51.
26. Ziegler TR, Evans ME, Fernandez-Estivariz C, Jones DP. Trophic and cytoprotective nutrition for intestinal adaptation, mucosal repair, and barrier function. *Annu Rev Nutr* 2003;23:229-61.
27. Domeneghini C, Di Giancamillo A, Arrighi S, Bosi G. Gut-trophic feed additives and their effects upon the gut structure and intestinal metabolism. State of the art in the pig, and perspectives towards humans. *Histol Histopathol* 2006;21(3):273-83.
28. Zamora SA, Amin HJ, McMillan DD, Kubes P, Fick GH, Bütznner JD, Parsons HG, Scott RB. Plasma L-arginin concentrations in premature infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1997;131(2):226-32.
29. Becker RM, Wu G, Galanko JA, Chen W, Maynor AR, Bose CL, Rhoads JM. Reduced serum amino acid concentrations in infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2000;137(6):785-93.
30. Amin HJ, Zamora SA, McMillan DD, Fick GH, Butznner JD, Parsons HG, Scott RB. Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in the premature infant. *J Pediatr* 2002;140(4):425-31.

31. Vaughn P, Thomas P, Clark R, Neu J. Enteral glutamine supplementation and morbidity in low birth weight infants. *J Pediatr* 2003;142(6):662-8.
32. Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Wright LL, Poole WK, Oh W, et al. Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2004;113(5): 1209-15.
33. Eibl MM, Wolf HM, Furnkranz H, Rosenkranz A. Prevention of necrotizing enterocolitis in low-birth-weight infants by IgA-IgG feeding. *N Engl J Med* 1988;319(1):1-7.
34. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD000361.
35. Hirai C, Ichiba H, Saito M, Shintaku H, Yamano T, Kusuda S. Trophic effect of multiple growth factors in amniotic fluid or human milk on cultured human fetal small intestinal cells. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34(5):524-8.
36. Harris RC, Chung E, Coffey RJ. EGF receptor ligands. *Exp Cell Res* 2003; 284(1):2-13.
37. Jones MK, Tomikawa M, Mohajer B, Tarnowski AS. Gastrointestinal mucosal regeneration: role of growth factors. *Front Biosci* 1999;4:303-9.
38. Scott SM, Guardian CM, Angelus P, Backstrom C. Developmental pattern of urinary epidermal growth factor in the premature infant and the influence of gender. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72(3):588-93.
39. Shin CE, Falcone RA, Stuart L, Erwin CR, Warner BW. Diminished epidermal growth factor levels in infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2000; 35(2):173-6.
40. Dvorak B, Halpern MD, Holubec H, Williams CS, McWilliam DL, Dominguez JA, et al. Epidermal growth factor reduces the development of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282(1):156-64.
41. Halpern MD, Holubec H, Clark JA, Saunders TA, Williams CS, Dvorak K, et al. Epidermal growth factor reduces hepatic sequelae in experimental necrotizing enterocolitis. *Biol Neonate* 2006;89(4):227-35.
42. Juul SE, Joyce AE, Zhao Y, Ledbetter DJ. Why is erythropoietin present in human milk? Studies of erythropoietin receptors on enterocytes of human and rat neonates. *Pediatr Res* 1999;46(3):263-8.
43. McPherson RJ, Juul SE. High-dose erythropoietin inhibits apoptosis and stimulates proliferation in neonatal rat intestine. *Growth Horm IGF Res* 2007;17(5):424-30.
44. Ledbetter DJ, Juul SE. Erythropoietin and the incidence of necrotizing enterocolitis in infants with very low birth weight. *J Pediatr Surg* 2000;35(2):178-81.
45. Khuri FR. Weighing the hazards of erythropoiesis stimulation in patients with cancer. *N Engl J Med* 2007;356(24):2445-8.
46. Kocherlakota P, La Gamma EF. Human granulocyte colony-stimulating factor may improve outcome attributable to neonatal sepsis complicated by neutropenia. *Pediatrics* 1997;100(1):6.
47. Ahmad A, Laborada G, Bussel J, Nesin M. Comparison of recombinant granulocyte colony-stimulating factor, recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and placebo for treatment of septic premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(11):1061-5.
48. Canpolat FE, Yurdakok M, Korkmaz A, Yigit S, Tekinalp G. Enteral granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of mild (stage I) necrotizing enterocolitis: a placebo-controlled pilot study. *J Pediatr Surg* 2006;41(6):1134-8.
49. Simmonds A, La Gamma EF. Toward improving mucosal barrier defenses: rhG-CSF plus IgG antibody. *Indian J Pediatr* 2006;73(11):1019-26.
50. Mollitt DL, String DL, Tepas 3rd JJ, Talbert JL. Does patient age or intestinal pathology influence the bacteria found in cases of necrotizing enterocolitis? *South Med J* 1991;84(7):879-82.
51. Coates EW, Karlowicz MG, Croitoru DP, Buescher ES. Distinctive distribution of pathogens associated with peritonitis in neonates with focal intestinal perforation compared with necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005;116(2):241-6.
52. Llanos AR, Moss ME, Pinzon MC, Dye T, Sinkin RA, Kendig JW. Epidemiology of neonatal necrotising enterocolitis: a population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002;16(4):342-9.
53. Isaacs D. Australasian Study Group for Neonatal Infections. A ten year, multicentre study of coagulase negative staphylococcal infections in Australasian neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88(2):89-93.
54. Bury RG, Tudehope D. Enteral antibiotics for preventing necrotising enterocolitis in low birthweight or premature infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2:CD000405.
55. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, McDonald S, Poole WK, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117(2):137-42.
56. Johnson L, Quinn GE, Abbasi S, Otis C, Goldstein D, Sacks L, et al. Effect of sustained pharmacologic vitamin E levels on incidence and severity of retinopathy of prematurity: a controlled clinical trial. *J Pediatr* 1989;114(5):827-38.
57. Orrhage K, Nord CE. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88(430):47-57.
58. Schanler RJ. Probiotics and necrotising enterocolitis in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91(6):395-7.

59. Millar M, Wilks M, Costeloe K. Probiotics for premature infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88(5):354-8.
60. Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, Kaplan M, Rudensky B, Caplan M, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 2005;147(2):192-6.
61. 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(4):197-202.
62. Dani C, Biadaioli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in premature infants. A prospective double-blind study. *Biol Neonate* 2002;82(2): 103-8.
63. Kitajima H, Sumida Y, Tanaka R, Yuki N, Takayama H, Fujimura M. Early administration of *Bifidobacterium breve* to premature infants: randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76(2):F101-7.
64. Lin HC, Hsu CH, Chen HL, Chung MY, Hsu JF, Lien RI, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight premature infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2008;122(4):693-700.
65. Kunz AN, Fairchok MP, Noel JM. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005;116(2):517-8.
66. Kunz AN, Noel JM, Fairchok MP. Two cases of *Lactobacillus* bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38(4):457-8.
67. Thompson C, McCarter YS, Krause PJ, Herson VC. *Lactobacillus acidophilus* sepsis in a neonate. *J Perinatol* 2001;21(4):258-60.
68. Butel MJ, Suau A, Campeotto F, Magne F, Aires J, Ferraris L, et al. Conditions of bifidobacterial colonization in premature infants: a prospective analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44(5):577-82.
69. Moro G, Minoli I, Mosca M, Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, Boehm G. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34(3):291-5.
70. Boehm G, Lidestri M, Casetta P, Jelinek J, Negretti F, Stahl B, et al. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86(3):178-81.
71. Lidestri M, Agosti M, Marini A, Boehm G. Oligosaccharides might stimulate calcium absorption in formula-fed premature infants. *Acta Paediatr Suppl* 2003;91(441):91-92.
72. Knol J, Scholtens P, Kafka C, Steenbakkens J, Gro S, Helm K, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructooligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40(1):36-42.
73. Mihatsch WA, Hoegel J, Pohlandt F. Prebiotic oligosaccharides reduce stool viscosity and accelerate gastrointestinal transport in premature infants. *Acta Paediatr* 2006;95(7):843-8.
74. Riskin A, Hochwald O, Bader D, Srugo I, Naftali G, Kugelman A, et al. The effects of lactulose supplementation to enteral feedings in premature infants: a pilot study. *J Pediatr* 2010;156(2):209-14.
75. Ouwehand AC, Derrien M, de Vos W, Tiihonen K, Rautonen N. Prebiotics and other microbial substrates for gut functionality. *Curr Opin Biotechnol* 2005;16(2): 212-7.