

# Deneyssel yenidoğan nekrotizan enterokolit modelinde stabil prostasiklin analogu olan iloprost'un etkisi \*

Abdulkerim TEMİZ, Tansu SALMAN, Yersu KAPRAN, Nezahat GÜRLER, Hüseyin ÖZBEY, Alaattin ÇELİK

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi, Patoloji ve Mikrobiyoloji Anabilim Dallarlı, İstanbul

## Özet

**Amaç:** Nekrotizan enterokolit (NEK) yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan gastrointestinal sistem acillerinden biridir. Patolojik bulgular inflamasyon ve koagülasyon nekrozu ile karakterizedir. Stabil bir prostasiklin analogu olan iloprostun, vazodilatör, antikoagülan ve hücre koruyucu etkileri olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada yenidoğan sıçanlarda oluşturulan NEK modelinde iloprostun etkilerinin araştırılması planlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda 30 adet Wistar Albino cinsi yenidoğan sıçan üç gruba ayrılarak kullanılmıştır. Birinci grup, kontrol grubu olarak alındı ve herhangi bir strese maruz bırakılmadı. İkinci grup, % 100 CO<sub>2</sub> içeren ortamda ortalama 5 dk. ve +4°C'de 10 dk. bekletildiler. Bu işlemler günde iki defa, 4 gün boyunca uygulandı. Üçüncü gruba her hipoksik ve soğuk stresten sonra iloprost (2 µgr/kg, intraperitoneal) verildi. 4. günün sonunda deneklerden alınan kan, karaciğer ve dalak doku kültürlerinde mikrobiyolojik, terminal ileum biyopsilerinde histopatolojik bulgular değerlendirildi.

**Bulgular:** Kontrol grubundan alınan doku kültürlerinde hiçbir üreme tespit edilmedi. İkinci gruptaki deneklerin hepsinde üreme tespit edildi. 3. grupta deneklerin beş tanesinin doku kültürlerinde üreme tespit edildi. Üretilen mikroorganizmaların büyük çoğunluğunu gram negatif bakteriler oluşturdu. Birinci gruptaki deneklerin tamamında terminal ileum biyopsileri normal değerlendirildi. İkinci gruptaki deneklerden alınan patoloji örneklerinin incelemesinde, üçünde patolojik değişiklik görülmezken, beşinde evre-2, ikisinde evre-3 değişiklikler tespit edildi. Üçüncü grupta, 7 denekte patolojik bulguya rastlanmazken, ikisinde evre-1, birinde evre-2 değişiklikler saptandı. Sonuçlar değerlendirildiğinde birinci grup ile ikinci grup ve ikinci grup ile üçüncü grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

**Tartışma:** İloprost NEK'in etiyopatogenezinde etkili olduğu düşünülen hipoksi ve hipotermi'nin neden olduğu intestinal bulguları hafifletmiştir. iloprostun ve analoglarının, dokulardaki kan akımını arttırmaları, antitrombotik etkileri, hücre ve doku koruyucu etkileri nedeni ile NEK'e neden olabilecek stres faktörlerine karşı etkili olabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Yenidoğan, nekrotizan enterokolit, iloprost

## Summary

**Effects of iloprost, a stable prostacyclin analog on experimental neonatal necrotizing enterocolitis model**

**Aim:** Necrotizing enterocolitis (NEC) is a common clinical emergency of gastrointestinal system in the neonatal period. Pathological findings are characterized by inflammation and coagulation necrosis. It is well known that iloprost, a stable prostacyclin analogue, has vasodilator, anticoagulant and cyto-protective effects. We aimed to evaluate the effects of iloprost on experimental neonatal NEC.

**Material and Method:** 30 Wistar Albino rat pups aged 1-8 hours were separated into three groups. Group I (control group) was not stressed with any factor. Group II was stressed with hypoxia by breathing of 100 % CO<sub>2</sub> for 5 minutes and with exposure to cold at +4°C for 10 minutes. This protocol was performed twice daily for 4 days. Iloprost was used (2 µgr/kg, intraperitoneally) in group III at the end of the each hypoxic and cold stress. Samples from the blood, hepatic and splenic tissue for microbiological study and terminal ileum biopsy for histopathological evaluation were obtained at the end of the 4<sup>th</sup> day.

**Results:** No bacterial growth was detected in the blood, hepatic and splenic tissue cultures in the control group. Bacterial reproduction was detected in all rats in group II and in 5 rats in group III. Most of the isolated microorganisms were gram negative bacteria. Terminal ileum biopsies were normal in the control group. In group II, histopathologic findings were normal in three rats while grade-2 and grade-3 injury was detected in five and two rats respectively. In group III, seven rats had normal histopathological findings while grade-1 and grade-2 injury were detected in 2 and 1 rats respectively. There were statistically significant difference between group I and group II and between group II and group III.

**Discussion:** Iloprost reduced the severity of the intestinal damage which occurred secondary to hypoxia and hypothermia causing NEC. We suggest that iloprost and its analogues may be effective with their vasodilating, antitrombotic, tissue and cytoprotective effects against causes of NEC.

**Key words:** Newborn, necrotizing enterocolitis, iloprost

\* XX. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresi'nde sunulmuştur, 15-19 Ekim 2002, Mersin

**Adres:** Dr. Abdulkerim Temiz, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Dadaloğlu Mah. 39 Sok. No:6, 01250-Yüreğir-Adana, **Yayına kabul tarihi:** 23.2.2010

## Giriş

Nekrotizan enterokolit (NEK), yenidoğan döneminde görülen gastrointestinal sistemi (GİS) etkileyen ve

sık karşılaşılan klinik tablolardan biridir<sup>(13,14)</sup>. GİS'in immatür mukozal bariyerinin hastalığı olarak da kabul edilebilir. Genellikle prematürelde görülür. 1500 gramın altındaki yenidoğanlarda % 12'e varan oranlarda bildirilmiştir<sup>(9)</sup>. Bununla birlikte NEK'in gözleendiği hastaların % 10'unu term yenidoğanlar oluşturur<sup>(11)</sup>. Tüm intestinal sistemi etkileyebilmesine rağmen, terminal ileum ve çekum en çok etkilenen bölgelerdir. Etiyolojisinde formula mamalar ile beslenme, intestinal iskemi, GİS'de ortaya çıkan bakteriyel kolonizasyon ve invazyon temel olarak sorumlu tutulmaktadır<sup>(13,14)</sup>. Histopatolojik incelemelerde en sık gözlenen mikroskopik bulgu belirgin koagülasyon nekrozudur<sup>(3,13,14)</sup>. Büyük arter ve venlerde trombüsler nadir görülmekle birlikte; mikrovasküler düzeyde sıklıkla görülür<sup>(3,13,14)</sup>.

Hücre membranlarındaki araşidonik asitin yıkımı sonucu ortaya çıkan prostoglandin-I2 (PGI2), bilinen en güçlü vasodilatatör ajanlardan biridir. Çalışmalarda intravenöz olarak verilen PGI2'nin femoral, koroner ve mezenterik vasküler yatakta dilatasyon yaptığı ortaya konmuştur. Düşük dozlarda hipotansiyona neden olmadan, dokulardaki kan akımını arttırdığı gösterilmiştir<sup>(4,8,10)</sup>. Bununla birlikte PGI2'nin yarı ömrünün çok kısa olması kullanımını sınırlamıştır. Stabil bir analogu olan iloprost, klinik ve deneysel çalışmalarda kullanım imkânı bulmuştur. Çalışmamızda PGI2'nin iskeminin zedeleyici etkilerine karşı koruyucu etkileri dikkate alınarak, hipoksi ve soğuk stres ile yenidoğan sıçanlarda oluşturulan nekrotizan enterokolit (NEK) modelindeki etkisi incelenmiştir.

## Gereç ve Yöntem

*Bu çalışma İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nde deney hayvanları etik kurulunun onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda, ağırlıkları 5 ile 8 gr arasında, yaşları 1 ile 8 saat arasında değişen, 30 adet Wistar Albino cinsi yenidoğan sıçan kullanıldı. Çalışma, her birinde 10 denek bulunan 3 grup oluşturularak gerçekleştirildi.*

## Deneysel Nekrotizan Enterokolit Modelinin Oluşturulması:

*NEK oluşturmak amacı ile Caplan ve ark.'nın<sup>(5)</sup> daha önce tarif ettiği model temel alınmıştır. Bu amaçla denekler ilk olarak biri gaz girişi için kullanılan giriş ve*

*diğeri de gaz çıkışı sağlayan çıkış deliği olan cam fanus içine yerleştirildikten sonra % 100 CO<sub>2</sub> akımı fanus içine verildi. Fanusun % 100'lük CO<sub>2</sub> ile dolu olduğundan emin olunduktan sonra gaz giriş ve çıkışları kapatıldı. Denekler bu ortamda ortalama 5 dk. boyunca bekletildiler. Bu süre sonunda deneklerde belirgin siyanoz ve "gaspıng" tipi solunum paterininin geliştiği görüldü. Sonra deneklere tekrar oda havası solutuldu. Denekler, renk ve solunumlarının normale döndüğü görüldükten sonra +4 derecede, buzdolabında 10 dk. bekletildiler. Bu şekilde hem hipoksik hem de soğuk strese maruz bırakıldılar. Bu işlemler sabah ve akşam, günde iki defa olmak üzere 4 gün boyunca uygulandı. Denekler, strese maruz bırakıldıkları dönemler dışında oda ısısında ve havasında, annelerinin yanında bekletildiler, anne sütü ile beslendiler.*

*1. gruptaki (kontrol grubu) denekler herhangi bir strese maruz bırakılmadılar. 4. gününün sonunda eter anestezisi altında, povidon iyot solüsyonu ile cilt temizliği sonrası intrakardiyak yolla kan, sonra median insizyon ile batına girilerek karaciğer ve dalaktan aerob ve anaerob kültürler için doku örnekleri alındı. Histopatolojik inceleme için, ileoçekal valve yaklaşık 1 cm mesafeden, 2 cm'lik terminal ileum segmenti örnek olarak alındı.*

*2. gruptaki denekler herhangi bir tedavi uygulanmadan, protokole uygun şekilde hipoksik ve soğuk strese maruz bırakıldılar. 4. gününün sonunda doku örnekleri alındı.*

*3. gruptaki denekler protokole uygun olarak hipoksik ve soğuk strese maruz bırakıldılar. Her stres atağını takiben solunum ve dolaşım fonksiyonları düzelindikten sonra, intraperitoneal olarak 2 µ/kg iloprost (İlomedin-Schering Alman İlaç ve Eczacı Tic. Şti.) verildi. Bu işlem hergün sabah ve akşam yapıldı. 4. gününün sonunda örnekler alındı.*

## Mikrobiyolojik Değerlendirme:

*Her denekten aerob ve anaerob kültürler için karaciğer, dalak ve kan örnekleri alındı. Örneklerin hava ile temasını önlemek için kaynatılarak oksijeni giderilmiş transport besiyerleri kullanıldı. Kan örnekleri BACTEC Peds Plus/F vial içinde inokulasyonu takiben BACTEC 9240 sistemde (Becton Dickinson Microbiologic System) 37°C'de 7 inkubasyona tabii tutuldu. Pozitif kültürlerin eozin-methylen blue (EMB)*

agar ve kanlı agarda subkültürleri yapıldı. Diğer örneklerin kanlı agar ve thioglukolate broth'da kültür ekimleri yapıldı. Üreme tespit edilen kültürlerdeki mikroorganizmalar standart mikrobiyolojik yöntemlerle izole edildi. Karaciğer, dalak ve kan kültürlerindeki mikrobiyolojik üremeler bakteriyel translokasyon olarak kabul edildi.

### Histopatolojik Değerlendirme:

İleoçekal kapaktan yaklaşık 1 cm mesafeden alınan 2 cm uzunluğundaki ileum segmenti % 4'lük formaldehit solüsyonu içinde oda ısısında fikse edildi ve parafin blok haline getirildi. Alınan 3-5 mikronluk kesitler hematoxilen-eozin (H/E) boyası ile boyanıp ışık mikroskopu ile incelendi. Değerlendirme, objektif olabilmesi amacı ile grupların özelliklerini bilmeyen bir patoloji uzmanı tarafından gerçekleştirildi. Histopatolojik değerlendirmede, barsaklardaki değişiklikler, 0'dan 4'e kadar skorlanarak evrelendi (Tablo 1)<sup>(5)</sup>.

**Tablo 1. Histopatolojik evrelemede kullanılan sınıflandırma.**

Evre-0: Normal bağırsak yapısı
Evre-1: Hafif epitelyal dökülme
Evre-2: Orta düzeyde, villus hasarı
Evre-3: Ciddi düzeyde total villus hasarı
Evre-4: Transmural nekroz

### İstatistiksel Değerlendirme:

Mikrobiyolojik sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde Fisher'in ki-kare testi, histopatolojik incelemenin istatistiksel değerlendirilmesi için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.

### Bulgular

Çalışma süresince ölen olmadı. Kontrol grubu olarak incelenen deneklerden (1. grup) alınan kan, karaciğer ve dalak kültürlerinde hiçbir üreme tespit edilmedi. İkinci gruptaki deneklerden alınan kültür örneklerinin hepsinde üreme tespit edilirken, deneklerden bir tanesinin karaciğer, bir tanesinin de dalak kültüründe üreme tespit edilmedi. Üretilen mikroorganizmaların büyük çoğunluğunu gram negatif bakteriler oluşturdu (Tablo 2). 3. grupta üç deneğin kan ve karaciğer kültürlerinde, bir deneğin sadece dalak kültüründe, bir deneğin de sadece karaciğer kültüründe olmak üzere toplam 5 deneğin örneklerinde üreme tespit edildi. (Tablo 3).

**Tablo 2. NEK oluşturulan gruptaki (2. grup) deneklerden alınan kültür örneklerinin sonuçları.**

Denek No	Kan Kültürü	Karaciğer Kültürü	Dalak Kültürü
1	E.coli	E.coli	E.coli
2	E.coli	E.coli	E.coli
3	E.coli	E.coli	Steril
4	E.coli	E.coli	E.coli
5	E.coli	E.coli	E.coli
6	E.coli	E.coli	E.coli
7	E.coli	E.coli	E.coli
8	E.coli	E.coli	E.coli
9	Klebsiella pneumoniae	Klebsiella pneumoniae	Gram (+) Kok
10	Gram (+) Kok Koagülaz negatif Stafilokok	Steril	Gram (+) Kok Koagülaz negatif Stafilokok

**Tablo 3. NEK oluşturulan gruptaki (2. grup) deneklerden alınan kültür örneklerinin sonuçları.**

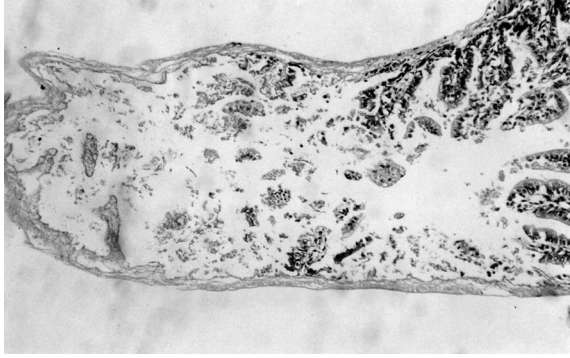
Denek No	Kan Kültürü	Karaciğer Kültürü	Dalak Kültürü
1	S. aureus ve Koagülaz (-) Stafilokok	S. aureus	Steril
2	S. aureus	S.aureus Enterokok	Steril
3	Steril	Steril	S. aureus Enterokok
4	Steril	Steril	Steril
5	Steril	Clostridium cinsi bakteriler	Steril
6	Steril	Steril	Steril
7	Steril	Steril	Steril
8	Steril	Steril	Steril
9	Steril	Steril	Steril
10	Clostridium cinsi bakteriler	Clostridium cinsi bakteriler	Steril

Birinci gruptaki deneklerin tamamında terminal ileum biyopsileri histopatolojik olarak normal değerlendirildi (Resim 1). İkinci gruptaki deneklerden alınan



**Resim 1. 1. gruptaki (kontrol grubu) deneklerden alınan normal villus yapısına sahip terminal ileum görünümü (H/E x 125).**





Resim 2. 2. grupta ciddi düzeyde total villus hasarı (evre-3) gözlenmektedir (H/E x 125).



Resim 3. 3. grupta gözlenen hafif epitelyal dökülme (evre-1) görülmektedir (H/E x 125).

patoloji örneklerinin incelemesinde, üç denekte patolojik değişiklik görülmezken, beş denekte evre-2, iki denekte evre-3 değişiklikler tespit edildi (Resim 2). Üçüncü grubun histopatolojik incelemesinde 7 denekte patolojik bulguya rastlanmazken, 2 denekte evre-1, 1 denekte evre-2 değişiklikler saptandı (Resim 3).

Üreme tespit edilen örneklerin gruplara göre dağılımı tablo 6'da görülmektedir.

Kan, karaciğer ve dalak kültür sonuçları incelendiğinde, 2. grup ile 1. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Yine 2. grup ile 3. grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ). 3. grup ile 1. grup karşılaştırıldığında ise sadece karaciğer kültürlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken kan ve dalak kültürü sonuçları bakımından fark bulunmamıştır (Tablo 4).

Histopatolojik inceleme sonuçlarının toplu değerlendirilmesinde 1. grup ile 2. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Yine 2.

Tablo 4. Kültür sonuçlarında üreme tespit edilen denek sayılarının gruplara göre dağılımı.

Üreme Tespit edilen Denek Sayısı			
Örnek	1. Grup	2. Grup	3. Grup
Kan Kültürü	0	10*	3†
Karaciğer Kültürü	0	9*	4*†
Dalak Kültürü	0	9*	1†

\* 1. grup ile karşılaştırıldığında  $p<0.05$

† 2. grup ile karşılaştırıldığında  $p<0.05$

Tablo 5. Histopatolojik değişikliklerin gruplara göre dağılımı.

	1. Grup	2. Grup	3. Grup
Evre-0	10	3*	7†
Evre-I	0	0	2†
Evre-II	0	5*	1†
Evre-III	0	2*	0†
Evre-IV	0	0	0

\* 1. grup ile karşılaştırıldığında  $p<0.05$

† 2. grup ile karşılaştırıldığında  $p<0.05$

grup ile 3. grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ). 1. grup ile 3. grup karşılaştırıldığında ise p değeri 0,06 bulunmuştur. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 5).

## Tartışma

NEK'e yatkınlık oluşturan faktörlerin etyopatogenezdeki rolleri halen tartışmalıdır. Formula mamalar ile beslenme, iskemi ve bakteriyel kolonizasyon dışında asfiksi, konjenital kalp hastalıkları, polistemi veya hipervizkozite, intrauterin gelişme geriliği, kan değişimi ve umbilikal kateter mevcudiyeti patogenezde etkili oldukları ileri sürülen diğer faktörlerdir<sup>(7,11)</sup>. Ana faktörlerden biri olarak kabul edilen iskeminin önemi çalışmalarla desteklenmiştir. Yenidoğan dönemindeki hipoksi, hipotansiyon ve hipotermimin geliştiği durumlarda yaşamsal organlar olarak tarif edilen beyin ve kalbe yeterli kan akımının sağlanması amacı ile dolaşım sisteminde refleks olarak gelişen shuntların ortaya çıktığı ve bunun sonucunda barsaklarda iskeminin geliştiği gösterilmiştir<sup>(16,17)</sup>. Lloyd<sup>(16)</sup>, GIS perforasyonu tespit ettiği 87 hastanın incelenmesi neticesinde hastaların % 80'inde hipoksik atak belirlenmiştir. Bu bulgular Santulli ve ark.'nın<sup>(22)</sup> yayınladıkları çalışma ile desteklenmiştir.

Barlow ve ark.<sup>(3)</sup> yaptıkları çalışmada hipoksik ve so-

ğuk strese maruz bırakılan sıçanlarda NEK geliştiği göstermişlerdir. Başka çalışmalarda da, soğuk stres sonucu intestinal kan akımının belirgin olarak azaldığını ve deneklerin, normotermik ortama alınmalarına rağmen, kan akımının uzun süre düşük seyrettiği tespit edilmiştir <sup>(5,15)</sup>.

Çalışmamızda denekler, dört gün boyunca sabah ve akşam günde ikişer defa, hipoksik strese ve hipotermiye maruz bırakıldılar. Patolojik incelemelerde NEK'de görülen, epitelyal dökülme, orta derecede villus hasarı, ciddi düzeyde total villus hasarı ve transmural nekroz varlığı araştırıldı. Strese maruz bırakılan deneklerden alınan örneklerin % 50'sinde orta derecede villus hasarı, % 20'sinde ciddi düzeyde villus hasarı görülürken % 30'unda patolojik değişikliğe rastlanmadı. Bu bulgular kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür.

Bakteriyel translokasyon, intestinal sistemdeki canlı bakterilerin ve ürünlerinin mezenter lenf düğümlerine ve sistemik dolaşıma geçmesi olarak bilinmektedir. Mukozal bariyerin bozulduğu, mukus salgısında, peristaltik aktivitede ve intestinal florada patolojik değişikliklerin geliştiği, bağışıklık sisteminin zayıfladığı durumlarda kolaylıkla gelişir <sup>(1,2,15)</sup>. NEK'in etiopatogenezi incelendiğinde bakteriyel translokasyonu kolaylaştıran faktörlerin etkili olduğu görülmektedir <sup>(12,21)</sup>. Hipoksik stres neticesinde mukozal bariyerin bozulduğu, mukus salgısında ve peristaltik hareketlerde patolojik değişikliklerin geliştiği görülür. Bütün bu sayılan faktörlerin sonucu olarak bakteriyel translokasyonun NEK'te de oluştuğu görülür.

Çalışmamızda, deneklerin karaciğer, dalak ve kan kültürlerinde aynı mikroorganizmaların izole edilmesi ve bunların da GİS florasında bulunan mikroorganizmalar olması nedeni ile modelimizde bakteriyel translokasyonun geliştiği kabul edilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde kontrol grubunda herhangi bir mikroorganizma izole edilemezken, 2. gruptan alınan kültürlerde çeşitli mikroorganizmaların izole edildiği görülmüştür. Bu bulgular NEK'te görülen bakteriyel translokasyonun, bizim model olarak kullandığımız NEK modelinde de geliştiğini göstermektedir. Kültür sonuçları incelendiğinde, klinikte de sıkça tespit edilen E.coli, Stafilokok ve Klebsiella cinsi bakterilerin izole edildiği görülmektedir.

Çeşitli çalışmalarda, iloprostun trombositlerin fonksiyonlarını bozduğu, oluşmuş trombosit agregatlarını dağıttığı ve fibrinolitik aktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir. İskemi ve reperfüzyondan sonra ortaya çıkan mikrovasküler geçirgenliği azalttığı gösterilmiştir. <sup>(6,18)</sup>

Erlansson ve ark. <sup>(6)</sup> yaptıkları deneysel çalışmada iskemi ve reperfüzyon hasarından sonra ortaya çıkan lökosit adezyonun ve vasküler geçirgenlik artışının, iloprost infüzyonu ile engellendiğini göstermişlerdir. Gateley ve ark. <sup>(8)</sup> mikrovasküler cerrahide, iloprost kullanımı ile fleplerin canlılığının korunmasında en büyük tehlikeyi oluşturan trombüs gelişiminin önüne geçildiğini göstermişlerdir.

Bostanoğlu ve ark. <sup>(4)</sup> iloprostu 2 µ/kg dozdan intraperitoneal yolla uygulayarak kolon anastomozları üzerine olan etkilerini incelemişlerdir. İloprostun fibroblastik aktiviteyi ve neovaskülarizasyonu artırarak anastomoz iyileşmesi üzerine pozitif etkilerinin olduğunu ortaya koymuşlardır.

İloprostun asıl kullanım şekli intravenöz infüzyon şeklinde olmakla birlikte, topikal kullanımı ile ilgili yapılmış çeşitli deneysel ve klinik çalışmalar vardır <sup>(4,19,20)</sup>. Çalışmamızı yeni doğan sıçanlarda yaptığımız ve bu deneklerin venöz kanülasyonunun teknik olarak mümkün olmaması nedeniyle, daha önce yapılan çalışmalar da dikkate alınarak, iloprostu intraperitoneal yol ile verdik. İloprost verilen ve verilmeyen gruplar karşılaştırıldığında, iloprost verilen grupta bakteri üremelerinde anlamlı azalma tespit edilmiştir. Histopatolojik incelemeler değerlendirildiğinde, iloprost verilen gruptaki değişikliklerin daha hafif olduğu görülmüştür. Hem mikrobiyoloji sonuçları hem de histopatolojik inceleme sonuçları değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bunun da İloprost'un hücre ve doku koruyucu etkileri ile birlikte antitrombotik ve vazodilatör etkilerinin neticesinde ortaya çıkmış olabileceği düşünülmüştür.

PGI2'nin ve analoglarının, klinikte kullanımı henüz çok sınırlı olmasına rağmen, dokulardaki kan akımını arttırmaları, antitrombotik etkileri, hücre ve doku koruyucu etkileri nedeni ile GİS'in, NEK'e neden olabilecek stres faktörlerine karşı korunmasında etkili olabileceği düşünülmüştür.

## Kaynaklar

1. Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, et al: The process of microbial translocation. *Ann Surg* 212:496-510, 1990
2. Alexander JW, Gianotti L, Pyles T, et al: Distribution and survival of *Escherichia coli* translocating from the intestine after thermal injury. *Ann Surg* 213:558-66, 1991
3. Barlow B, Santulli TV: Importance of multiple episodes of hypoxia or cold stress on development of enterocolitis in an animal model. *Surgery* 77:687-690, 1975
4. Bostanoğlu S, Dinçer S, Keskin A, et al: Beneficial effect of iloprost on impaired colonic anastomotic healing induced by intraperitoneal 5-fluorouracil infusion. *Dis Colon Rectum* 41:642-648, 1998
5. Caplan MS, Catchpole RM, Kaup S, et al: Bifidobacterial supplementation reduce the incidence of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model. *Gastroenterology* 117:577-583, 1999
6. Erlansson M, Bergqvist D, Persson NH, et al: Modification of postischemic increase of leukocyte adhesion and vascular permeability in the hamster by iloprost. *Prostaglandins* 41:157-169, 1991
7. Gagliardi L, Bellù R, Cardilli V, et al: Network Neonatale Lombardo. Necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Italy: incidence and non-nutritional risk factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47:206-10, 2008
8. Gateley DR, McAnulty GR, Martin DL: Intravenous infusion of prostacyclin to prevent platelet thrombus during microvascular anastomoses. *Br J Plast Surg* 49:249-250, 1996
9. Grave GD, Nelson SA, Walker WA, et al: New therapies and preventive approaches for necrotizing enterocolitis: report of a research planning workshop. *Pediatr Res* 62:510-4, 2007
10. Gryglewski RJ: The impact of prostacyclin studies on the development of its stable analogues, in Gryglewski RJ, Stock G (eds): *Prostacyclin and its stable analogue iloprost*. Berlin, Springer-Verlag 1987, pp 3-15
11. Güven A, Gündoğdu G, Uysal B, et al: Hyperbaric oxygen therapy reduces the severity of necrotizing enterocolitis in neonatal rat model. *J Pediatr Surg* 44:534-540, 2009
12. Jones WG, Minei JP, Barber AE, et al: Additive effects of thermal injury and infection on the small bowel. *Surgery* 108:63-70, 1990
13. Kliegman RM, Fanaroff AA: Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 310:1093-1103, 1984
14. Kosloske AM, Musemeche CA: Necrotizing enterocolitis of the neonate. *Clin Perinatol* 16:97-111, 1989
15. Langer JC, Sohal SS, Mumford DA: Mucosal permeability in the immature rat intestine: Effects of ischemia-reperfusion, cold stress, hypoxia and drugs. *J Pediatr Surg* 28:1380-1385, 1993
16. Lloyd JR: The etiology of gastrointestinal perforations in the newborn. *J Pediatr Surg* 4:77-84, 1969
17. McElhinney DB, Hedrick HL, Bush DM, et al: Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes. *Pediatrics* 106:1080-7, 2000
18. Müller B, Stürzebecher S, Kraiss T: The experimental and clinical pharmacology of iloprost, in J.A. Dormandy (eds): *The Pathophysiology of Critical Limb Ischemia and Pharmacological Intervention with A Stable Prostacyclin Analogue, Iloprost*. Berlin, Royal Society of Medicine Services Limited, 1989, pp.33-49
19. Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D, et al: Recovery from circulatory shock in severe primary pulmonary hypertension (PPH) with aerosolization of iloprost. *Intensive Care Med* 24:631-634, 1998
20. Olschewski H, Walrath D, Schermuly R, et al: Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 124:820-824, 1996
21. Saadia R, Schein M, Macfarlane C, et al: Gut barrier function and the surgeon. *Br J Surg* 77:487-492, 1990
22. Santulli TV, Schullinger JN, Heird WC, et al: Acute necrotizing enterocolitis in infancy: A Review of 64 cases. *Pediatrics* 55:376-387, 1975